



Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS

Editore

Piattaforma OPBA

DOCUMENTI DI CONSENSO, LINEE GUIDA, QUESTIONARI,
ELABORATI DALLE RAPPRESENTANZE NAZIONALI DEGLI
ORGANISMI PREPOSTI AL BENESSERE DEGLI ANIMALI

Rodolfo Nello Lorenzini



Piattaforma OPBA

Documenti di Consenso, Linee Guida, Questionari, Elaborati dalle Rappresentanze Nazionali degli Organismi Preposti al Benessere degli Animali

Il libro affronta, con una visuale applicativa, il tema del benessere degli animali utilizzati a fini scientifici, uno degli aspetti metodologici più importanti e vitali della ricerca biomedica sperimentale, e descrive i risultati ottenuti dalla spontanea azione di coordinamento tecnico e culturale degli OPBA nazionali in questo campo. Quando è entrato in vigore il DL 26/2014, il sistema nazionale era del tutto impreparato. In particolare, la normativa italiana, in modo assolutamente innovativo rispetto a quella europea di riferimento, ha previsto che le attività sperimentali, in tutti gli istituti di ricerca pubblici e privati, si svolgano sotto la supervisione di un OPBA, che, oltre a varie funzioni, assume anche il responsabile compito di sviluppare la progettazione, insieme ai ricercatori, valutarla ed inviarla al Ministero della Salute per l'approvazione definitiva. Per garantire la crescita armonica di un sistema OPBA nazionale, che abbia una visione univoca di finalità, organizzazione, interpretazione delle esigenze legislative e sia uniformemente collegato alle Autorità competenti, è stato sviluppato questo progetto condiviso, ma soprattutto partecipato. Il valore tecnico-scientifico del documento, che contiene 29 strumenti di uso pratico, elaborati dai vari Gruppi di Lavoro, è notevole, l'applicabilità di alcuni format immediata. I temi centrali sviluppati riguardano la valutazione del progetto scientifico, il tema della applicabilità del principio delle 3R, i criteri per il monitoraggio della sofferenza e della gravità delle procedure, e le proposte per poter addivenire a format costitutivi organizzativi e culturali degli OPBA che possano essere condivisi su larga scala. E' un documento etico, importante soprattutto per sensibilizzare là, dove è ancora necessario intervenire portando cultura, conoscenza ed informazione. Il testo è inoltre arricchito da una relazione del Prof. Carlo Bottari che tratta della posizione giuridica e delle responsabilità di questi organismi, un tema non ancora definitivamente disvelato e chiaramente definito.

Piattaforma OPBA

DOCUMENTI DI CONSENSO, LINEE GUIDA, QUESTIONARI,
ELABORATI DALLE RAPPRESENTANZE NAZIONALI DEGLI
ORGANISMI PREPOSTI AL BENESSERE DEGLI ANIMALI

Rodolfo Nello Lorenzini

Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS¹

Risultati delle attività coordinate nel ruolo di

*già Direttore², del Centro Nazionale Sperimentazione e Benessere
Animale (CESBA) Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*già Presidente³, del Comitato Nazionale per la Protezione degli
Animali usati a fini scientifici (CNPA), Ministero
della Salute, Roma*

***con la collaborazione
alle attività logistiche, organizzative e documentali
di⁴***

Davide Martinelli, Manuela Zazzara, Francesca Ubaldi

¹ Ente del Terzo Settore (Registro Unico Nazionale Terzo Settore)

² Sino al luglio 2021

³ 2017-2021

⁴ Componenti della Segreteria Tecnica del CESBA negli anni 2017-2020

Piattaforma OPBA

DOCUMENTI DI CONSENSO, LINEE GUIDA, QUESTIONARI,
ELABORATI DALLE RAPPRESENTANZE NAZIONALI DEGLI
ORGANISMI PREPOSTI AL BENESSERE DEGLI ANIMALI

*Progetto Editoriale
realizzato di concerto⁵ con la*

*Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari
del Ministero della Salute*

⁵ Per la elaborazione della “Relazione prevista ai sensi del Decreto Legislativo 26/2014, articolo 38, comma 6” per gli anni 2018-2019-2020



Ultima Cena (*particolare*) di Giovanni di Francia (1420 – 1473/1485)⁶

⁶ Chiesa di San Giorgio, San Polo di Piave (Tv)

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano tutti coloro che hanno partecipato alle diverse fasi di questo elaborato e complesso progetto culturale nel periodo 2018-2020.

Un grazie particolare ai colleghi che hanno aderito e contribuito con coerenza, impegno e passione inalterata, alla fase finale di diffusione e condivisione dei risultati dei Gruppi di Lavoro, che ha portato alla pubblicazione di Piattaforma OPBA.

Una sentita riconoscenza ai colleghi di

AAALAC International⁷

Centro 3R

DGSAF - Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari del Ministero della Salute

IPAM, Italian Platform of Alternative Methods

Istituto Superiore di Sanità

IZS Teramo

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

che hanno creduto in questo progetto di sensibilizzazione culturale e lo hanno sostenuto, partecipando ai lavori con i loro esperti e riconoscendosi nei valori e nello spirito della iniziativa e delle comuni finalita' della normativa di riferimento.

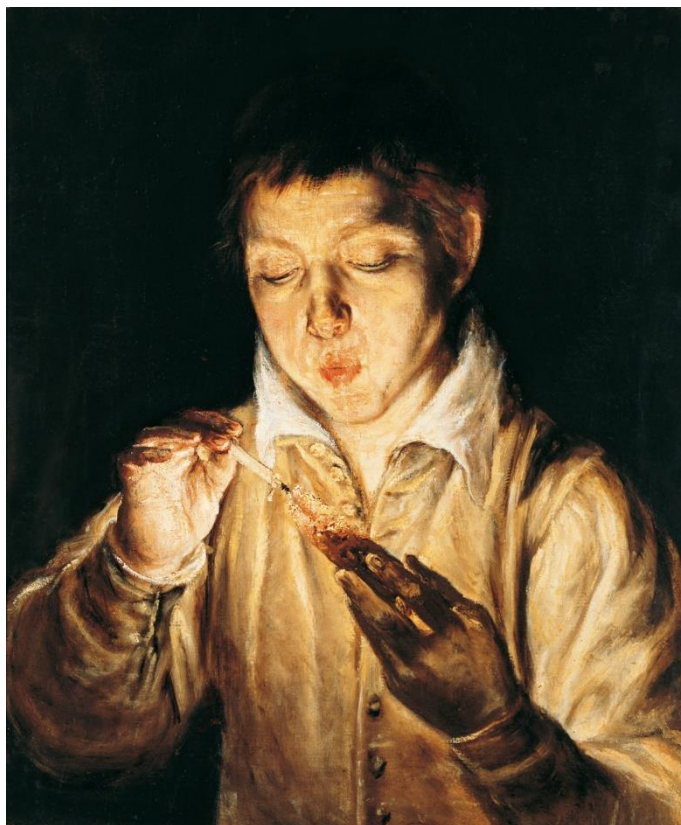
⁷ Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International



“Ho lavorato come un mulo...”

Joseph Ratzinger





El soplon. Ragazzo che accende una candela con un tizzone⁸
Theotokopoulos Domenikos Detto El Greco (1541/ 1614)

⁸ Museo di Capodimonte, via Milano, 2, Napoli (NA)

PIATTAFORMA OPBA

DOCUMENTI DI CONSENSO, LINEE GUIDA, QUESTIONARI, ELABORATI DALLE RAPPRESENTANZE NAZIONALI DEGLI ORGANISMI PREPOSTI AL BENESSERE DEGLI ANIMALI

COORDINAMENTO EDITORIALE

Editor

Rodolfo Nello Lorenzini, *Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS*

Co-editors e Componenti dei Gruppi di Lavoro

STATUTO REGOLAMENTO COSTITUZIONE

Co-editor, **Laura Piccoli**, *APTUIT Evotec, Verona*

Componenti

Giuseppe Mancuso, *Università degli Studi di Messina*, **Antonella Marongiu**, *Università degli Studi di Sassari*, **Roberta Russo**, *Università degli Studi di Ferrara*, **Angela Tafaro**, *IRCCS, Saverio De Bellis, Castellana-Grotte, Bari*

COMPOSIZIONE, PROFESSIONALITA', COMPETENZA E COMPONENTI CULTURALI DELL'OPBA

Co-editors, **Giampaolo Morbioli**, *Università degli Studi di Trento*, **Emanuela Rossi**, *IZS Teramo*

Componenti

Maurilio Calleri, *Italian Platform for Alternative Methods*, **Paolo Coluccio**, *TIGEM (attualmente Azienda USL di Modena, Dip.to Sanità Pubblica, Serv.Vet.)*, **Patrizia Costa**, *AAALAC International, OPBA Università degli Studi di Siena*, **Sara De Martin**, *Università degli Studi di Padova*, **Marco Pergher**, *Aptuit, Evotec, Verona*, **Stefano Prete**, *Toscana Life Science, Siena*, **Rodolfo Nello Lorenzini**, *(referente CNPA 2017-2021), Istituto Superiore di Sanità (attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS)*, **Paola Zarattini**, *Università degli Studi di Trieste*

PROCEDURE STANDARD PER LA VALUTAZIONE DEL PROGETTO: TEMPI, METODI, UNIFORMITÀ DI GIUDIZIO

Co-editors, Marta Balietti, IRCCS INRCA, Ancona, Elisa Tedeschi, Università degli Studi di Verona.

Componenti

Federica Ariu, Università degli Studi di Sassari, Elisabetta Barocelli, Università degli Studi di Parma, Renata Battini, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Rosalia Bertorelli, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Paolo Campedelli, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Francesca Corti, Università degli Studi di Firenze, Rosanna Di Maggio, Università degli Studi La Sapienza, Roma (attualmente Università degli Studi di Milano Statale), Luca Nicola Ferraro, Università degli Studi di Ferrara, Alberto Finamore, Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (CREA-AN), Roma, Carla Gambarana, Università degli Studi di Siena, Monica Morini, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova, Laura Piccoli, APTUIT Evotec, Verona, Silvana Venturella, Research Toxicology Centre S.p.A., Pomezia, Francesco Zappulla, Ministero della Salute (attualmente Azienda USL Umbria 2)

STIMA E MONITORAGGIO DELLA GRAVITÀ DELLE PROCEDURE

Co-editors, Andrea Parenti, Research Toxicology Centre S.p.A, Pomezia, Francesco Staffieri, Università degli Studi di Bari

Componenti

Laura Baroncelli, Neuroscience Institute, CNR, Pisa, Paolo Campedelli, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Sara Fuochi, Charles River Laboratories Italia, Calco, Lecco, (attualmente Università di Berna, Experimental Animal Center), Luca Giacomini, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Gerardo Marsella, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Gabriella Monaco, Bracco Imaging SpA, Milano

ORGANISMO PREPOSTO AL BENESSERE DEGLI ANIMALI E FORMAZIONE

Co-editor, Roberta Queliti, Bracco Imaging, Torino

Componenti

Massimo Boldrin, Fidia Pharma, Abano Terme, Padova, Annalisa Ciabattini, Università degli Studi di Siena, Angelo Gazzano, Università degli Studi di Pisa, Tommaso Di Paolo, Ministero della Salute, Roma, Rodolfo Nello Lorenzini (referente CNPA 2017-2021), Istituto Superiore di Sanità, Roma (attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società, ETS), Fabio Luzi, già Università degli Studi di Milano Statale, Pieranna Martino, Università degli Studi di Milano Statale, Flavia Parise, Università degli Studi di

*Modena e Reggio Emilia, Modena, **Maria Agnese Sabatini**, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, **Vincenzo Trovato**, Università degli Studi di Genova, **Luciano Trozzi**, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

DIMINUIRE LA BUROCRAZIA

***Co-editors, Paola Anfossi**, Vetspin, Bologna, **Paola Zarattini**, Università degli Studi di Trieste*

Componenti

***Giovanni Botta**, Ministero della Salute, Roma, **Paolo Campedelli**, Istituto Superiore di Sanità, Roma, **Michele Cilli**, IRCCS Ospedale San Martino, Genova, **Luca Crippa**, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, **Andrea De Ruvo**, IZS Teramo, **Rodolfo Nello Lorenzini**, (referente CNPA 2017-2020), Istituto Superiore di Sanità, Roma (attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali e Società ETS), **Giuseppe Mancuso**, Università degli Studi di Messina, **Alessia Melani**, Università degli Studi di Firenze, **Franco Mutinelli**, IZSVE, Legnaro, **Vittoria Raffa**, Università degli Studi di Pisa, **Ugo Santucci**, Ministero della Salute, Roma, **Angela Tafaro**, IRCCS Saverio De Bellis, Castellana-Grotte, Bari, **Francesco Zappulla**, Ministero della Salute, Roma (Attualmente Azienda USL Umbria 2)*

3R, METODI ALTERNATIVI

***Co-editors, Claudio Bernardi**, Accelera, **Manuela Marcoli**, Università degli Studi di Genova, **Augusto Vitale**, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Componenti

***Arti Ahuwalia**, Centro 3R, **Giuseppe Biagini**, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, **Simona Bussi**, Bracco Imaging, Torino, **Francesca Caloni**, Italian Platform for Alternatives Methods, **Laura Calvillo**, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, **Isabella De Angelis**, Italian Platform for Alternatives Methods, **Emma Di Consiglio**, Istituto Superiore di Sanità, Roma, **Lucia Galvagni**, Fondazione Bruno Kessler, Trento (OPBA Università degli Studi di Trento), **Illaria Masotto**, APTUIT Evotec, Verona, **Paola Nicolussi**, IZS Sassari, **Maria Vittoria Varoni**, Università degli Studi di Sassari*

FAQ, FORUM E PIATTAFORMA DI COMUNICAZIONE

Co-editors, Franco Mutinelli, IZSVE, Legnaro, Marco Pergher, APTUIT, Evotec, Verona

Componenti

Maurizio Dondi, Università degli Studi di Parma, Giuseppe Germano, Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza, Padova

COORDINAMENTO NAZIONALE DEGLI OPBA

Co-editors, Patrizia Costa, Toscana Life Science, Siena (attualmente OPBA Università degli Studi di Siena), Giacomo Matteucci, Università degli Studi di Siena

Componenti

Rita Bussi, RBM, Colletterto Giacosa, TO (attualmente retired), Antonello Di Paolo, Università degli Studi di Pisa, Giuliano Grignaschi, Università degli Studi di Milano Statale, Rodolfo Nello Lorenzini, (Referente CNPA 2017-2021), Istituto Superiore di Sanità, Roma (attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali, Società ETS), Roberta Russo, Università degli Studi di Ferrara

SOMMARIO

<i>Ringraziamenti</i>	- 7 -
<i>Coordinamento editoriale</i>	- 11 -
PREFAZIONE	21
Introduzione.....	21
Meccanismi ed Attori del Controllo e della Gestione delle Attività	22
Perché un Coordinamento degli OPBA.....	23
Descrizione degli aspetti salienti del Coordinamento degli OPBA.....	24
Tappe del Coordinamento.....	25
Esperti e Referenti del CNPA che hanno partecipato ai Gruppi di Lavoro	28
Struttura Operativa dei Gruppi di Lavoro e Rappresentanze	30
Tabella dei Gruppi di Lavoro, obiettivi e risultati raggiunti	31
Informativa Privacy.....	34
Impostazione Editoriale del Documento	35
CONSIDERAZIONI GIURIDICHE SUGLI ORGANISMI PREPOSTI AL BENESSERE ANIMALE	37
Analisi degli Organismi Preposti al Benessere Animale.....	38
Origine e attuazione della Direttiva	38
Analisi delle criticità.....	39
Sistema delle responsabilità previste dal decreto legislativo	43
Sulle sanzioni e sulla responsabilità dell'OPBA.....	44
Sulla composizione degli OPBA.....	45
Considerazioni conclusive	47
STATUTO REGOLAMENTO COSTITUZIONE	51
Introduzione.....	52
Documento di Costituzione per Organismo Preposto al Benessere degli Animali.....	55
Istituzione e Definizione.....	55

Principi generali	55
Composizione	56
Funzionamento.....	57
Valutazione dei progetti di ricerca	57
Monitoraggio esecuzione dei progetti di ricerca.....	57
Formazione del personale	58
Altre attività dell'OPBA	58
COMPOSIZIONE, PROFESSIONALITA', COMPETENZA e COMPONENTI CULTURALI dell'OPBA	59
Introduzione.....	61
Composizione OPBA prevista dal DLG 26/2014	62
Compiti previsti dalla legge	62
Criticità degli OPBA.....	66
Proposte conclusive	67
PROCEDURE STANDARD PER LA VALUTAZIONE DEL PROGETTO: TEMPI, METODI, UNIFORMITÀ DI GIUDIZIO.....	69
Introduzione.....	71
Flusso di lavoro per la valutazione dei Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici (Notifiche) e Valutazioni Retrospective.....	72
Check list dei documenti di competenza del RP da preparare per Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici (Notifiche) e Valutazioni Retrospective	75
Check List dei documenti di competenza dell'OPBA da preparare per Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici (Notifiche) e Valutazioni Retrospective	76
Parere Motivato espresso dall' Organismo Preposto al Benessere degli Animali per Progetto di Ricerca ai sensi dell'Art. 26 Comma 1, Decreto Legislativo N. 26, 04 marzo 2014	77
Linea guida per la corretta valutazione dell'Allegato VI a supporto della redazione del Parere Motivato	78
Parere Motivato espresso dall' Organismo Preposto al Benessere degli Animali per la Valutazione Retrospectiva ai sensi dell'Art. 32 del Decreto Legislativo N. 26, 04 marzo 2014	85

Linea guida per la valutazione dello Schema per la Raccolta di Informazioni ai fini della Valutazione Retrospettiva di un Progetto di Ricerca a supporto della redazione del Parere Motivato	86
Glossario	91
STIMA E MONITORAGGIO DELLA GRAVITÀ DELLE PROCEDURE	95
Background e introduzione	96
Linea guida finalizzata ad effettuare la stima della gravità preventiva delle procedure, e a definire il monitoraggio effettivo e gli end-points umanitari specifici per il protocollo del progetto.	98
Schema per la Stima Preventiva della Gravità delle procedure	99
Glossario	100
ORGANISMO PREPOSTO AL BENESSERE DEGLI ANIMALI E FORMAZIONE	103
Introduzione	104
OPBA provider della formazione	106
OPBA valutatore della formazione e certificatore della competenza.....	107
Considerazioni ed Elaborazione di Strumenti Operativi	108
Scheda di autovalutazione della consapevolezza.....	108
Ricognizione sulle attività formative.....	109
Considerazioni e Proposte per implementare la qualità delle attività Formative e di Valutazione della Competenza	115
Proposta di Lavoro per la Ricognizione sulle attività formative disponibili e per l'Istituzione dell'Albo Nazionale degli Esperti Formatori in LAS (Laboratory Animal Science).....	116
Glossario	117
DIMINUIRE LA BUROCRAZIA	121
Introduzione	122
Attività Zootecniche o Cliniche Non Sperimentali condotte presso uno Stabulario	123
Ulteriori Necessità di Utilizzo Limitate alla Richiesta di Revisori Scientifici	126
Utilizzo al solo fine di Prelievo d'Organo	128
Sostituzione e/o Integrazione del Personale coinvolto nella Realizzazione di un Progetto di Ricerca	129

Integrazione/Modifica dello Stabilimento di Utilizzo in un Progetto di Ricerca Autorizzato	131
Elenco delle Proposte di Modifica in BDNSA	133
Glossario Essenziale	134
3R, METODI ALTERNATIVI.....	137
Introduzione	138
3 R, Metodi Alternativi – Replacement	140
3 R, Metodi Alternativi – Reduction e Refinement	154
Progetto Pilota Condivisione Organi e Tessuti Promosso dal Centro 3R.....	156
Monitoraggio sanitario senza l'utilizzo di animali sentinella	157
Addestramento a rinforzo positivo (PRT)	158
Prelievo di sangue di coniglio per la produzione di substrati sintetici per la diagnosi di malattie infettive degli animali domestici, selvatici e dell'uomo	160
Esempio di gestione del dolore e dello stress nel piccolo roditore tramite Video Recording (VR) e Non-Aversive Handling (NAH).....	161
Il gentle handling e le 3R	163
Questionario Criticità e Necessità negli OPBA Rispetto al Tema delle 3R.....	166
Link Generali per Informazioni su 3R e Metodi Alternativi.....	172
Glossario	173
FAQ, FORUM E PIATTAFORMA DI COMUNICAZIONE.....	183
Finalità e Obiettivi	184
Step Iniziali	184
Criticità Emerse.....	185
Conclusioni, Proposte Operative e Prospettive Di Azione	186
Proposta di flusso operativo della Newsletter OPBANews e identificazione delle relative responsabilità	187
COORDINAMENTO NAZIONALE DEGLI OPBA	189
Lavori Preparatori.....	190
Stato dell'arte e proposta operative	190

Documento di consenso per promuovere l'adesione al Coordinamento Nazionale degli OPBA.....	192
CONSIDERAZIONI FINALI.....	195
Risultati	195
Elenco dei documenti prodotti dai Gruppi di Lavoro.....	196
Considerazioni Conclusive	198

PREFAZIONE

Introduzione

Il Trattato di Lisbona (di fatto la prima Costituzione Europea), entrato in vigore il 1° dicembre 2009, ha stabilito all'articolo 13 che l'Unione e gli Stati Membri "tengono pienamente conto delle esigenze in materia di benessere degli animali in quanto esseri senzienti" determinando quindi che sono meritevoli di essere tutelati, protetti e salvaguardati nella loro integrità.

Questo, imponendo in conseguenza, al legislatore, di tenere in considerazione tale status giuridico nel processo di formazione delle norme comunitarie, ha determinato una serie di ricadute sulle legislazioni nazionali dei vari Paesi aderenti all'Unione Europea e la produzione di atti di indirizzo e legislativi comunitari.

In linea generale, in Italia, l'atto più significativo è la modifica dell'articolo 9 della Costituzione: *"La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica. Tutela il paesaggio e il patrimonio storico e artistico della Nazione. Tutela l'ambiente, la biodiversità e gli ecosistemi, anche nell'interesse delle future generazioni. La legge dello stato disciplina i modi e le forme di tutela degli animali"*.

Nel settore della sperimentazione animale (utilizzo⁹ nel titolo della disposizione/uso¹⁰ nella denominazione del Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali usati per scopi scientifici¹¹) le normative di riferimento sono la Direttiva Europea 2010/69/UE ed il Decreto Legislativo 26/2014.

Il Decreto Legislativo, di fatto, indica una serie di principi di ammissibilità della sperimentazione (che se non correttamente autorizzata sarebbe illegale), una serie di obiettivi e modalità che hanno la finalità di ottimizzare, limitare e sostituire l'utilizzo degli animali (Three R principles¹²), ed individua una serie di meccanismi ed attori del controllo delle attività.

⁹ Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali *utilizzati* a fini scientifici.

¹⁰ I due verbi presentano un lieve scarto semantico: usare significa "impiegare qualcosa (o qualcuno) come un mezzo per fare qualcos'altro"; utilizzare significa piuttosto "usare qualcosa in modo appropriato, efficace, traendone pieno vantaggio".

¹¹ Acronimo CNPA

¹² <https://environment.ec.europa.eu/topics/chemicals/animal>.

Meccanismi ed Attori del Controllo e della Gestione delle Attività

Punti salienti del Decreto Legislativo 26/2014 da evidenziare in questo contesto sono:

- la identificazione delle Autorità Competenti a vario livello amministrativo (Ministero della Salute, Regioni e Comuni);
- Le condizioni di ammissibilità della sperimentazione animale (articolo 31 del Decreto Legislativo);
- Gli organismi di controllo scientifico, tecnico e gestionale per giungere alla autorizzazione. Questi potrebbero essere divisi in due sezioni:
 - a. Centrali: Consiglio Superiore di Sanità ed Istituto Superiore di Sanità. In considerazione della indiscutibile terzietà degli organi individuati, dei compiti assegnati dall'articolo 31, e del fatto che ricerca scientifica e tutela degli animali in sperimentazione sono di competenza centrale dello Stato, come stabilito dalla Corte Costituzionale nel 2004¹³, i due organismi presentano di fatto prerogative e caratteristiche di authority¹⁴.
 - b. Periferici: Organismi Preposti al Benessere degli Animali (OPBA). Svolgono una funzione interna agli stabilimenti utilizzatori e produttori, ed hanno il compito, relativamente alla valutazione del progetto, di costituire una prima fase di filtro delle progettazioni scientifiche che utilizzano animali, allo scopo di valutarne la congruità e la rispondenza, rispetto a quanto richiesto dall'articolo 31, ed ottimizzarne la "coerenza" prima di inoltrarle al Ministero della Salute per avviare l'iter autorizzativo.

La strutturazione e definizione degli OPBA ha portato con sé una serie di difficoltà operative, organizzative, costitutive, formali, antropologiche, di compiti e di competenze tecniche, che hanno costituito, ed ancora costituiscono, l'ostacolo più rilevante alla piena applicazione del Decreto Legislativo 26/2014. La sintesi di queste difficoltà e diversità determina la fragilità degli OPBA, nella divaricazione tra i compiti di terzietà rispetto alle finalità della Direttiva e del Decreto, e la reale possibilità di essere veramente indipendenti dal punto di vista operativo, nel contesto in cui si è nominati, completamente dipendente dalla struttura (Ente, Azienda, Università).

¹³ Corte Costituzionale, sentenza 11/06/2004 n° 166

¹⁴ Termine, corrispondente all'ital. autorità, con cui vengono denominati (spesso anche in Italia) organismi dotati di grande autonomia dal potere politico, economico e burocratico preposti a determinati settori della pubblica amministrazione e dei servizi pubblici

Perché un Coordinamento degli OPBA

Allo scopo di superare le difficoltà derivanti da questa molteplice e varia rappresentanza culturale, applicativa ed interpretativa, costituita dagli OPBA periferici (circa 170 sul territorio nazionale), è stato da subito chiaro che fosse necessaria un'opera di sensibilizzazione finalizzata ad armonizzarne le procedure ed i comportamenti rispetto a quanto richiesto dalla legislazione.

La sede più opportuna per avviare questo processo di sensibilizzazione e responsabilizzazione uniforme ed omogenea degli OPBA è stata identificata nell'alveo dell'articolo 38 del 26/2014, interpretando ed integrando in modo estensivo quanto disposto dal comma 2:

- 2. Il Comitato svolge le seguenti funzioni:
 - a) consulenza alle autorità competenti ed agli organismi preposti al benessere degli animali su questioni relative all'acquisizione, all'allevamento, alla sistemazione, alla cura e all'uso degli animali nelle procedure e assicura la condivisione delle migliori pratiche;
 - b) scambio, con i comitati degli altri Paesi dell'Unione, delle informazioni sul funzionamento degli organismi preposti al benessere degli animali e sulla valutazione del progetto, e condividendone le migliori pratiche.

Il punto a) infatti delimita il campo d'azione del CNPA al ruolo di consulenza agli OPBA in tema di benessere degli animali, il punto b) lo proietta invece in una prospettiva di scambio di informazioni, con gli altri Paesi dell'Unione, sul funzionamento degli OPBA e soprattutto sulla valutazione del progetto.

Coniugando queste due finalità si è ipotizzato di gettare le basi per un dialogo costruttivo e paritetico che andasse oltre la "consulenza" prevista. Attività tra l'altro che non potrebbe essere oggi erogata avendo come interlocutori ben 170 organismi. Ipotizzando che i termini "consulenza" e "scambio di informazioni" potessero dar vita ad un nuovo ambito di relazioni con gli OPBA nazionali finalizzato al progresso del sistema; sia nell'ottica di migliorare le attività di controllo e gestione con particolare riferimento alla valutazione del progetto; sia nell'ottica di condividere un progetto culturale di crescita e di osmosi di informazioni, comportamenti, applicazioni procedurali. L'apice di queste azioni identificava come obiettivo finale la possibile costituzione di una forma aggregativa, che potesse essere considerata come rappresentanza significativa della galassia OPBA, e potesse diventare il convogliatore reale e formale delle istanze di questi organismi verso le istituzioni di riferimento.

Nacque così il progetto Coordinamento Nazionale degli OPBA

Descrizione degli aspetti salienti del Coordinamento degli OPBA

Nella sua fase operativa il Coordinamento ha portato alla costituzione di Gruppi di Lavoro (GdL) su varie tematiche ritenute cruciali per le attività ed i compiti degli OPBA.

Merita una riflessione il meccanismo con cui è stata individuata l'agenda dei lavori che è scaturita da una libera proposta di idee, pervenute su base spontanea dai membri degli OPBA, e maturate dopo la Prima Convention Nazionale degli OPBA che si è svolta a Roma nel luglio 2018. E dalla cui analisi sono state identificate le priorità dei Gruppi di Lavoro poi condivise ed approvate successivamente.

Per dare forza all'iniziativa e contribuire alla consapevolezza anche da parte degli Enti di appartenenza si è richiesta una adesione formale alle attività, da parte della rappresentanza legale degli Enti stessi.

I GdL hanno lavorato per oltre un anno ed i risultati sono riassunti e descritti di seguito.

Nelle Tabelle seguenti, alle pagine successive, vengono descritte le varie fasi e le azioni che hanno contraddistinto le attività del Coordinamento e dei GdL.

- **Tabella 1.** Descrive le varie Tappe del Coordinamento dalla fase di sensibilizzazione dei singoli OPBA e la raccolta informazioni sino alla fase della Costituzione dei Gruppi di Lavoro
- **Tabella 2.** Enti Istituzioni Aziende che hanno aderito al coordinamento. Descrive la partecipazione Formale degli Enti al Coordinamento ed anche la partecipazione di "osservatori" (senza l'adesione formale del proprio Ente), sia a titolo personale, sia in qualità di membri di OPBA. Alla Tabella è allegato il Grafico 1 che illustra il livello di partecipazione alle varie fasi identificate nel patto di adesione alle attività sottoscritto dalle rappresentanze legali dei vari Enti.
- **Tabella 3.** Esperti che hanno partecipato ai Gruppi di Lavoro
I Gruppi di Lavoro sono stati integrati con membri del CNPA, in qualità di Referenti, e con riconosciuti Esperti nelle rispettive materie di competenza, con funzioni di indirizzo.
- **Tabella 4.** Struttura Operativa dei Gruppi di Lavoro e Rappresentanze. All'interno dei vari Gruppi sono stati concordemente identificati i responsabili del Coordinamento dei lavori sia all'interno del gruppo, sia per una attività di raccordo con gli altri gruppi.
- **Tabella 5.** Obiettivi e risultati raggiunti. Vengono riportati in sintesi gli obiettivi specifici di ogni Gruppo di Lavoro ed il relativo raggiungimento dei risultati raggiunti.

Tappe del Coordinamento

Tabella 1

Data/Sede	Riunione	Partecipanti	Obiettivi Evento
28/02/2018 MESSINA	OPBA Sicilia	16 OPBA Risposte al questionario 80%	Sensibilizzazione E Questionario
06/03/2018 BOLOGNA	OPBA Centro Nord	101 OPBA Risposte al questionario 51%	Sensibilizzazione E Questionario
15/03/2018 SASSARI	OPBA Sardegna	5 OPBA Risposte al questionario 60%	Sensibilizzazione E Questionario
23/03/2018 NAPOLI	OPBA Centro Sud	Partecipano 47 OPBA Risposte al questionario 87%	Sensibilizzazione E Questionario
9e10/02/2018 ROMA Ministero della Salute	PRIMA CONVENTION NAZIONALE Gli OPBA in Italia: ARMONIZZAZIONE, PARTECIPAZIONE, ORGANIZZAZIONE	Sensibilizzare alla necessità di una sempre maggiore tutela degli animali e stimolare un adeguato Coordinamento a livello nazionale degli OPBA Partecipanti 276	Lancio del Questionario Nazionale
8/11/2018 Istituto Superiore di Sanità	Assemblea Costituente del Coordinamento Nazionale degli OPBA	Analisi dei risultati delle due indagini preliminari Presentazione dei dati sulla aggregazione in Gruppi di lavoro Partecipanti 320	Elaborazione di uno Statuto e di un Regolamento Proposta di Coordinamento degli OPBA in Gruppi di Lavoro
1 FEBBRAIO 2019 Ministero della Salute	Riunione Plenaria Coordinamento e Delegati e Coordinatori dei Gruppi di Lavoro degli Organismi Preposti al Benessere Animale (OPBA)	Presentazione delle linee operative del Coordinamento e la composizione definitiva dei gruppi Partecipanti 127	Avvio delle attività Fase di studio per elaborare una piattaforma possibile di aggregazione

Enti Istituzioni Aziende che, nelle varie fasi, hanno aderito al Coordinamento ed alle attività

Tabella 2

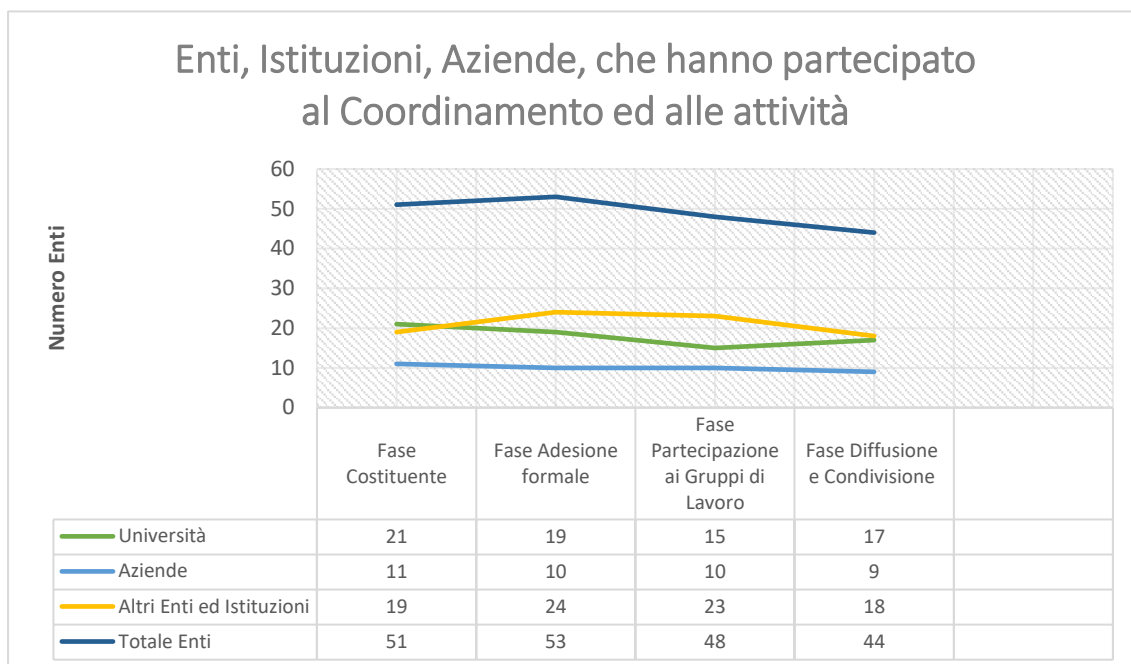
1) ISTITUZIONI DI RIFERIMENTO			
DGSAF MINISTERO DELLA SALUTE	ART.3 D.Lvo 26/2014		
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'	ART.31 D.Lvo 26/2014		
IZS LOMBARDIA ed EMILIA ROMAGNA	ART.37 D.L.vo 26/2014		
COMITATO NAZIONALE PER LA PROTEZIONE DEGLI ANIMALI USATI A FINI SCIENTIFICI (2017-2021)	ART.38 D.L.vo 26/2014		
2) FASE COSTITUENTE (Roma 08 novembre 2018) (rappresentanze OPBA)			
UNIVERSITA' degli STUDI	INDUSTRIA	ALTRI ENTI	TOTALE
21	11	19	51
3) FASE ADESIONE FORMALE DA PARTE DELLA RAPPRESENTANZA LEGALE DELL'ENTE			
UNIVERSITA' degli STUDI	INDUSTRIA	ALTRI ENTI	TOTALE
19	11	23	53
4) FASE di PARTECIPAZIONE AI GRUPPI DI LAVORO			
➤ Enti formalmente aderenti che hanno partecipato con propri delegati			
15	10	23	48
➤ Enti formalmente aderenti, ma che non hanno mai partecipato ai Gruppi di lavoro ¹⁵			
4	00	01	05
➤ Osservatori (OPBA non formalmente aderenti, e presenze individuali nei Gruppi di lavoro) ¹⁶			
9	01	02	12
5) FASE DIFFUSIONE E CONDIVISIONE- PUBBLICAZIONE DEL RAPPORTO PIATTAFORMA OPBA			
➤ Adesione dei Componenti dei Gruppi di Lavoro alla Informativa Privacy ¹⁷			
UNIVERSITA' degli STUDI	INDUSTRIA	ALTRI ENTI	TOTALE
17	9	18	44
BARI FERRARA FIRENZE GENOVA MESSINA MILANO STATALE MILANO BICOCCA MODENA E REGGIO EMILIA PADOVA PARMA PISA POLITECNICA DELLE MARCHE- ANCONA SASSARI SIENA TRENTO TRIESTE VERONA	ACCELERA (MILANO) APTUIT EVOTEC (VERONA) BRACCO IMAGING(TORINO) CHARLES RIVER ITALIA FIDIA FARMACEUTICI (PADOVA) ITALFARMACO Spa (ROMA) RBM - COLLERETTO G.(TORINO) RES.TOXICOLOGY CENT.(ROMA) VETSPIN (BOLOGNA)	CENTRO 3R CITTÀ DELLA SPERANZA PD CNR IN PISA CREA – AN DGSAF MINISAL ROMA FOND.NE IIT GENOVA FOND.NE TLS SIENA IPAM - IT. PLAT. ALTER.METHODS IRCCS IST.AUXOLOGICO.IT IRCCS SAN MARTINO GE IRCCS INRCA IRCCS-S.DE BELLIS- BARI IRCCS ISTITUTO MARIO NEGRI IST.SUPERIORE SANITA' ROMA IZS SARDEGNA IZS TERAMO IZSVE LEGNARO TIGEM F.NE TELETHON – NA	

¹⁵ 5 ENTI (4 Università ed 1 appartenente alla categoria Altri Enti), non hanno mai partecipato alle attività

¹⁶ Hanno partecipato ai GdL anche componenti di OPBA non formalmente delegati dalla rappresentanza legale dell'Ente di appartenenza.

¹⁷ E'riportata l'affiliazione al momento della partecipazione alle attività dei GdL.

Grafico 1. Analisi della Partecipazione alle varie fasi del Coordinamento¹⁸



Si riporta di seguito il format del patto di adesione sottoscritto dalle Rappresentanze Legali degli Enti.

Oggetto: Attività di Coordinamento tra Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali usati a fini scientifici (CNPA) ed Organismi Preposti al Benessere Animale (OPBA). Art.38 del D.Lgs.vo 26/2014 (ex art. 49 Direttiva EU/63/2010).

Con riferimento a quanto in oggetto si conferma l'adesione di questo Ente al programma di attività per favorire il coordinamento nazionale tra CNPA ed OPBA finalizzato al **miglioramento, alla diffusione ed alla condivisione delle migliori pratiche** nel sistema della ricerca ed in particolare nelle sperimentazioni che avvengono con l'utilizzo degli animali.

Il Rappresentante Legale dell'Ente/l'Utilizzatore

¹⁸ Sono considerati solo gli Enti che hanno formalmente aderito con la Rappresentanza Legale dell'Ente.

Esperti e Referenti del CNPA che hanno partecipato¹⁹ ai Gruppi di Lavoro

Tabella 3

I Gruppi di Lavoro sono stati integrati con membri del CNPA, in qualità di Referenti, e con Esperti nelle rispettive materie di competenza, con funzioni di indirizzo.

<i>Coordinamento Nazionale degli OPBA</i>	
Rodolfo Lorenzini ²⁰	<i>Referente CNPA, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>

<i>Statuto, regolamento, costituzione</i>	
	<i>Referente CNPA 2017-2021</i>

<i>Composizione, professionalità, competenza e componenti culturali dell'OPBA</i>	
Rodolfo Lorenzini	<i>Referente CNPA, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Maurilio Calleri	<i>Esperto, Italian Platform for Alternative Methods</i>
Patrizia Costa	<i>Esperta, AAALAC International²¹</i>

<i>Procedure standard per la valutazione del progetto: tempi, metodi, uniformità di giudizio</i>	
Paolo Campedelli	<i>Esperto, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Francesco Zappulla	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>

<i>Stima e Monitoraggio della Gravità delle procedure</i>	
Paolo Campedelli	<i>Esperto, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>

¹⁹ Alle attività dei Gruppi di Lavoro si sono inoltre aggiunti, caso per caso, altri Referenti del CNPA 2017 - 2021, Membri Designati ed Esperti, degli Enti ed Istituzioni riportati in Tabella 2, di cui non è stato acquisito il consenso al trattamento dei dati personali, ai sensi della Informativa Privacy.

²⁰ Attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS

²¹ Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International

Segue Tabella 3

<i>Organismo Preposto al Benessere Animale e Formazione</i>	
Rodolfo Lorenzini ²²	<i>Referente CNPA, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Maria Agnese Sabatini	<i>Esperta, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia</i>
Tommaso Di Paolo	<i>Esperto, Ministero della Salute</i>

<i>Faq, Forum e Piattaforma di Comunicazione</i>	
	<i>Referente CNPA 2017-2021</i>

<i>3R, Metodi Alternativi</i>	
Arti Ahuwalia	<i>Esperta, Centro 3R</i>
Francesca Caloni	<i>Esperta, Italian Platform for Alternatives Methods</i>
Isabella De Angelis	<i>Esperta, Italian Platform for Alternatives Methods</i>
Emma Di Consiglio	<i>Esperta, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>

<i>Diminuire la burocrazia</i>	
Giovanni Botta	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>
Paolo Campedelli	<i>Esperto, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Andrea De Ruvo	<i>Esperto, IZS Teramo</i>
Rodolfo Lorenzini	<i>Referente CNPA, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Ugo Santucci	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>
Francesco Zappulla	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>

²² Attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS

Struttura Operativa dei Gruppi di Lavoro e Rappresentanze

Tabella 4

Gli aderenti all'iniziativa si sono spontaneamente collocati nei vari Gruppi di Lavoro a seconda dei vari interessi, necessità, appartenenza, provenienza e matrici culturali e professionali. All'interno dei vari Gruppi sono stati poi concordemente identificati i Responsabili del Coordinamento²³ dei lavori sia all'interno del gruppo, sia per una attività di raccordo con gli altri gruppi.

Gruppo di Lavoro	Coordinatore	Co-Coordinatori
Statuto Regolamento Costituzione	Laura Piccoli	Angela Tafaro
Composizione, Professionalità, Competenza e Componenti Culturali dell'OPBA	GianPaolo Morbioli	Emanuela Rossi Marco Pergher
Procedure Standard per la Valutazione del Progetto: Tempi, Metodi, Uniformità di Giudizio	Marta Balietti	Elisa Tedeschi
Stima e Monitoraggio della Gravità delle Procedure	Francesco Staffieri	Andrea Parenti
Organismo Preposto al Benessere Animale e Formazione	Roberta Queliti	Maria Agnese Sabatini, Fabio Luzi, Flavia Parise, Pieranna Martino
Diminuire la Burocrazia	Paola Zarattini	Paola Anfossi, Michele Cilli
3R, Metodi Alternativi	Manuela Marcoli	Claudio Bernardi Augusto Vitale
FAQ, Forum e Piattaforma di Comunicazione	Marco Pergher	Franco Mutinelli
Coordinamento Nazionale degli OPBA	Patrizia Costa	Giacomo Matteucci

²³ Alle attività dei Gruppi di Lavoro si sono inoltre aggiunti Membri Designati degli Enti ed Istituzioni elencati in Tabella 2, di cui non è stato acquisito il consenso al trattamento dei propri dati personali, ai sensi della Informativa Privacy.

Tabella dei Gruppi di Lavoro, obiettivi e risultati raggiunti

Tabella 5

Gruppo di Lavoro	Obiettivi	Risultati Raggiunti
Coordinamento Nazionale degli OPBA	Proposta per una attività organizzativa ed associativa di tutti gli OPBA italiani	Bozza di Statuto della Associazione degli OPBA Italiani
Statuto, Regolamento, Costituzione	Elaborare una linea guida per la definizione degli standard costitutivi, amministrativi ed organizzativi degli OPBA (all'interno dei rispettivi enti)	Documento di costituzione degli OPBA, presso gli stabilimenti utilizzatori, condivisibile ed adottabile da tutti gli OPBA, pur con le diverse esigenze dell'ente di appartenenza: università, aziende, istituti di ricerca del terzo settore. Regolamento di funzionamento contenente le modalità operative adattate alle peculiarità di ciascun Ente.
Composizione, Professionalità, Competenza e Componenti Culturali dell'OPBA	Analizzare la struttura le competenze degli OPBA descritte nel 26/2014 e nel Working Document (Direttiva EU 2010/63) Analisi ricognitiva	Documento di consenso volto alla definizione dell'OPBA ideale per le componenti professionali, culturali e le competenze in esso contenute. Incrementare, stimolare ed incentivare la competenza da parte dei componenti/membri dell'OPBA.
Procedure standard per la valutazione del progetto: tempi, metodi, uniformità di giudizio	Elaborare documenti di indirizzo per le modalità operative e le tempistiche degli OPBA nell'iter di valutazione dei progetti di ricerca, dei progetti scientifici (notifiche) e delle valutazioni retrospettive.	Linea guida per uniformare tempi e comportamenti degli OPBA nel processo di valutazione dei Progetti di Ricerca, dei Progetti Scientifici e delle Valutazioni Retrospettive. <i>Form</i> e suggerimenti per la redazione del parere motivato

Segue Tabella 5

Gruppo di Lavoro	Obiettivi	Risultati Raggiunti
Stima e Monitoraggio della Gravità delle Procedure	1. Fornire indicazioni (linee guida) su come effettuare la stima della gravità delle procedure da inserire nel progetto di ricerca 2. Fornire indicazioni su come condurre il monitoraggio effettivo delle procedure 3. Fornire dei criteri per identificare gli endpoint umanitari	Linea guida su come effettuare la stima della gravità preventiva delle procedure, e come definire il Monitoraggio Effettivo e gli endpoint umanitari specifici per il protocollo del progetto. Considerazioni sul Monitoraggio Effettivo della Gravità della Procedura e sua importanza ai fini del Refinement e della Valutazione Retrospettiva del progetto.
OPBA e Formazione	Identificazione delle esigenze operative e del carico di responsabilità in capo agli OPBA. L'OPBA valutatore e certificatore L'OPBA provider	Documento di Consenso sul ruolo dell'OPBA nella gestione del tema Formazione/consapevolezza/Competenza Proposta di Lavoro per la Ricognizione sulle attività formative disponibili e per l'Istituzione dell'Albo Nazionale degli Esperti Formatori in LAS (Laboratory Animal Science) Scheda di autovalutazione della consapevolezza.
Faq, Forum e Piattaforma di Comunicazione	Identificare possibili metodi ed elaborare proposte operative per la comunicazione tra <ul style="list-style-type: none"> ✓ OPBA ✓ Coordinamento CNPA/OPBA ✓ OPBA e relativi portatori di interesse Informare, comunicare, divulgare, dialogare e sensibilizzare.	Definizione del flusso operativo per la produzione della Newsletter OPBANews Alla luce della possibile costituzione di una Associazione Nazionale degli OPBA, sono state identificate come necessarie: <ul style="list-style-type: none"> • La definizione di un organismo dedicato alla comunicazione all'interno dell'Associazione. • L'integrazione del capitolo della comunicazione nello statuto dell'Associazione ed il suo aggiornamento in base al contesto

Segue Tabella 5

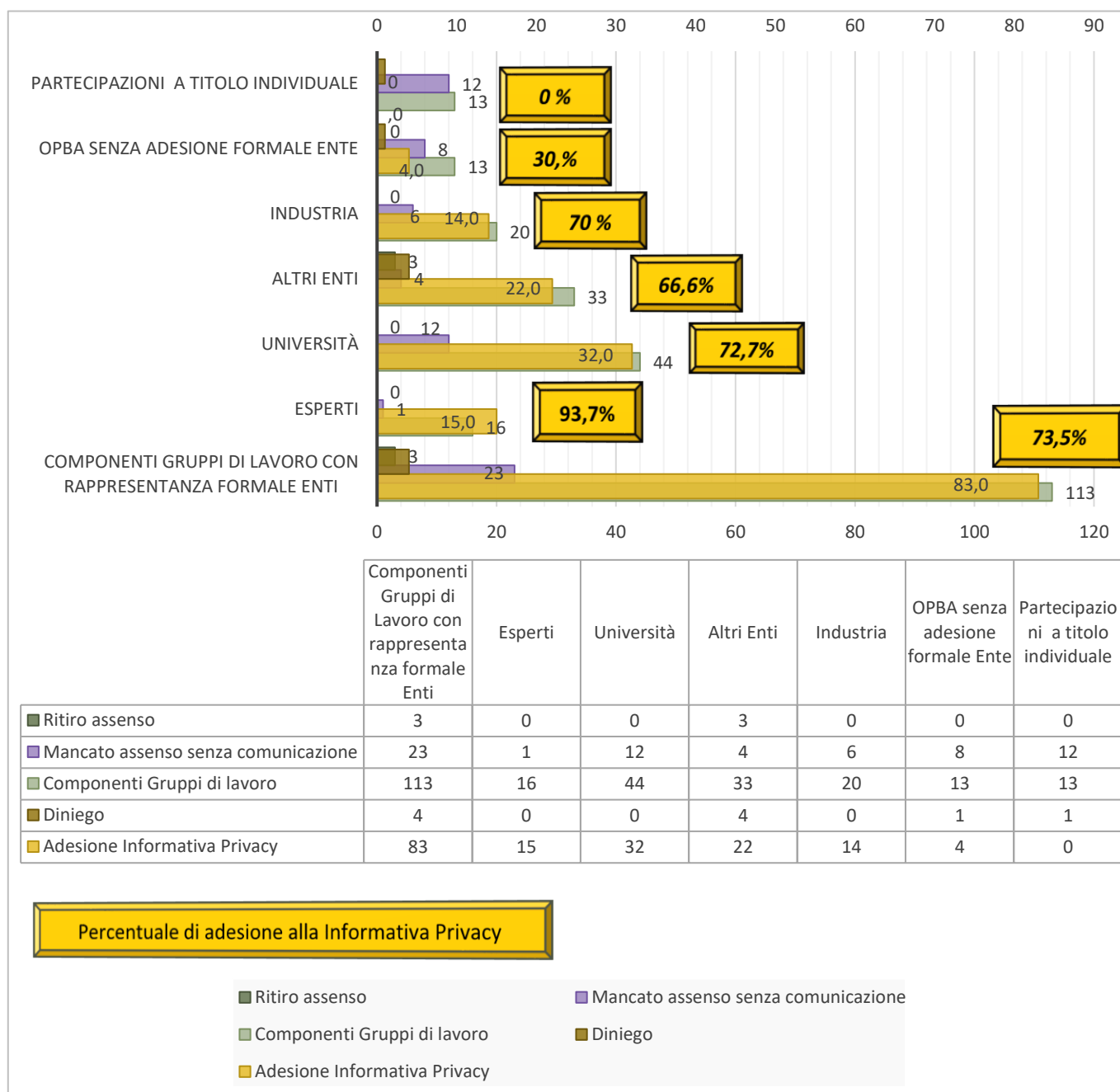
Gruppo di Lavoro	Obiettivi	Risultati Raggiunti
<p>3R, Metodi Alternativi</p>	<p>Promuovere un approccio divulgativo e pro-attivo per l'applicazione del principio delle 3R, che deve essere realistico e applicato caso per caso. Promuovere all'interno dei singoli OPBA e tra gli OPBA un cambiamento culturale che porti a un «thinking different» dell'attività sperimentale che utilizza modelli animali. Promuovere un modo di pensare la sperimentazione animale dinamico e in linea con l'innovazione tecnologica, considerando il principio delle 3R uno degli strumenti principali per promuovere cambiamenti teorici e metodologici, ancorati alle realtà dei laboratori di ricerca.</p>	<p>Descrizione dello stato dell'arte dei metodi di Replacement, per supportare la messa in pratica del Principio delle 3R all'interno degli OPBA. Descrizione di alcuni strumenti disponibili per la diffusione delle metodologie di Reduction e Refinement. Produzione e somministrazione di un questionario su "Criticità e necessità negli OPBA rispetto al tema delle 3R". Le risposte fornite dagli OPBA hanno evidenziato in particolare la mancanza di fonti di informazione omogenee sul principio delle 3R. E' inoltre emersa chiaramente la necessità di disporre di strumenti adeguati che permettano un approccio corretto e coerente per la valutazione dei progetti di ricerca in accordo con il Principio delle 3R, ma anche l'esigenza, da parte dei diversi OPBA, di uniformare l'approccio culturale al Principio e favorirne la diffusione.</p>
<p>Diminuire la burocrazia</p>	<p>Il GdL "Diminuire la burocrazia" ha focalizzato l'attività su due tematiche principali: i) l'individuazione di possibili competenze degli OPBA in materia di autocertificazione; ii) la semplificazione, la razionalizzazione ed il miglioramento della comunicazione nell'ambito del portale "Sistema Informativo Sperimentazione Animale".</p>	<p>Per il punto i) sono stati elaborati cinque documenti di indirizzo su fattispecie che potrebbero verosimilmente essere di competenza specifica dell'OPBA, in quanto primo organo di valutazione di progetti e notifiche. Operando in questo modo le informazioni necessarie sarebbero puntualmente notificate nella BDNSA, i tempi autorizzativi risulterebbero significativamente ridotti ed il valore identitario degli OPBA sarebbe riconosciuto in termini di autorevolezza e competenza. Per il punto ii) sono state individuate le proposte di modifica da apportare alla piattaforma informatica BDNSA del Ministero della Salute e le stesse sono state raccolte in un elenco già condiviso con l'autorità competente perché ne valuti l'immediata fattibilità.</p>

Informativa Privacy

Prima di procedere alla pubblicazione è stata diffusa l'Informativa Privacy allo scopo di verificare il consenso al trattamento dei dati personali. I risultati della adesione sono elencati nel Grafico 2.

Grafico 2.

Risposta dei componenti dei Gruppi di Lavoro alla Informativa Privacy



Impostazione Editoriale del Documento

Nella elaborazione del documento finale si è cercato di rispettare tre principi:

- Rispettare al massimo i contenuti ed il senso dei documenti prodotti dai Gruppi di Lavoro;
- Integrare l'editing dei documenti di alcuni Gruppi di Lavoro tenendo conto della varia produzione tecnica elaborata e presentata nelle diverse fasi delle attività, qualora fosse funzionale alla completezza ed alla coerenza del documento finale;
- Dare al documento un senso compiuto in riferimento a quelle che erano le finalità iniziali, eliminando la denominazione numerica dei GdL ed utilizzando la denominazione tematica. Questo consente una lettura più semplice e chiara delle attività svolte e soprattutto ha consentito di ordinare i capitoli secondo una consequenzialità logica, evitando così sovrapposizioni di contenuti troppo ravvicinate e fuorvianti;
- Analizzare in modo trasversale ed integrato i risultati prodotti allo scopo di valorizzarne al massimo la fruibilità.

Il testo finale è stato integrato con una prefazione che ripercorre tutte le tappe del Coordinamento, e con una relazione tematica preliminare sulla collocazione giuridica degli OPBA. Era questo uno dei temi che nelle varie fasi di discussione aveva suscitato il più vasto interesse.

CONSIDERAZIONI GIURIDICHE SUGLI ORGANISMI PREPOSTI AL BENESSERE ANIMALE

Prof. Avv. Carlo Bottari²⁴

Studio Diritto Amministrativo e del Lavoro, Bologna

Con la collaborazione di

Tommaso Di Paolo

Ministero della Salute, Roma

²⁴ Consulenza legale per valutare: le Responsabilità degli OPBA (le cui attività, funzioni e compiti sono individuati dagli articoli 25 e 26 del D. L. vo 26/2014), nei confronti delle proprie Istituzioni, del Ministero della Salute e delle altre Autorità territoriali di riferimento e la reale congruità organizzativa ed il possesso di adeguate competenze; le criticità sul piano legislativo e le possibili soluzioni per superarle; i potenziali conflitti tra i Membri (obbligatori) degli OPBA, che hanno specifiche funzioni previste dalla normativa, e l'OPBA stesso che è l'organismo che di fatto ha il controllo generale delle attività.

Analisi degli Organismi Preposti al Benessere Animale

Premessa

Da una preliminare analisi dell'attività svolta in questi cinque anni dagli organismi previsti dall'art. 25 del decreto legislativo 4 marzo 2014, n.26, emergono, indubbiamente, notevoli criticità che condizionano, in maniera estremamente rilevante, l'attività ivi disciplinata e conseguentemente attribuita dal decreto stesso.

Emergono, infatti, disparità di trattamento a livello nazionale che influiscono negativamente nell'attività di autorizzazione²⁵ secondo le procedure previste dalla normativa vigente.

Queste iniziali criticità determinano ancor di più la consapevolezza che occorre avviare, in tempi brevi, una fase istruttoria per giungere a una migliore definizione dei compiti e delle responsabilità attribuite a questi organismi.

In particolare, appare importante sottolineare come, proprio in aderenza agli obiettivi ed ai programmi concordati a livello di Unione Europea, il compito primario attribuito dal legislatore agli OPBA sia la creazione, promozione e diffusione di una cultura della cura del benessere animale, che non sia, quindi, finalizzata a se stessa, ma che contribuisca a promuovere una rinnovata sensibilità ed un significativo ed importante approccio anche di tipo educativo.

È, per questo, importante che all'interno dell'intero territorio nazionale si creino realmente i presupposti per avviare la diffusione di una nuova cultura in materia, uniformandosi a quanto già da tempo avviene in altri Paesi Europei, gradualmente attuando le discipline da ultimo introdotte secondo principi di appropriatezza e di sussidiarietà.

Origine e attuazione della Direttiva

La Direttiva, già nel considerando n. 31, attribuisce all'OPBA il compito fondamentale di svolgere un'attività di qualificata consulenza tanto sulle questioni legate al benessere degli animali, quanto sulle questioni legate allo sviluppo e all'esito dei progetti che riguardano direttamente gli stabilimenti utilizzatori, considerati come fulcro indiscutibile del nuovo processo innovatore.

L'organismo in parola, sulla base dell'analisi e dell'interpretazione delle disposizioni contenute nella Direttiva, assume una forte valenza di controllo e di indirizzo sulla ricerca e la cura degli animali utilizzati, ed il suo inserimento nell'ambito della ricerca sembra mutuato da una tradizione scientifica anglosassone.

Il recepimento avvenuto nell'ambito della nostra normativa nazionale, per giunta, ha affidato maggiori oneri all'OPBA estendendo, fra l'altro, la composizione obbligatoria anche al veterinario designato.

²⁵ Al Progetto di ricerca (*nde*)

A queste previsioni non sono seguite, invece, delle disposizioni ad hoc in tema di responsabilità e di formazione dei componenti dell'OPBA, creando le criticità sopra accennate.

In considerazione delle problematiche attuative relativamente agli OPBA, la Commissione europea istituì un gruppo di lavoro di esperti incaricati ad elaborare orientamenti e principi i cui destinatari erano proprio gli OPBA e i Comitati Nazionali che da questa Direttiva furono chiamati a coordinare tutti gli OPBA.

Da tale lavoro sono emerse indicazioni utili sull'attività degli OPBA che non avendo forza cogente hanno reso solo gli Stati membri più consci delle problematiche sottese.

Analisi delle criticità.

a) Composizione

Prendiamo in esame l'art. 25 dedicato alla "composizione". E' più che mai urgente attivare un'istruttoria per garantire uniformità e uguaglianza sul territorio nazionale sia per quanto riguarda la composizione dell'organismo sia per quanto riguarda l'attività e la competenza degli OPBA.

La situazione attuale non è accettabile e non appare, di certo, possibile ritenersi perseguiti, in tal modo, gli obiettivi posti alla base della legislazione comunitaria ma, viceversa, si producono soltanto distorsioni, sovrapposizioni e comportamenti contraddittori.

Il risultato, auspicabile, si può raggiungere o attraverso la proposizione di una modifica dell'articolo 25 o attraverso l'adozione da parte del Comitato²⁶ di un regolamento che disciplini questi diversi aspetti.

b) Compiti

Per quanto concerne la composizione, essa deve trovare il punto di riferimento nei compiti attribuiti all'organismo, in particolare da quanto previsto dall'articolo 26. Il suddetto articolo, oltre a prevedere un'attività di consulenza, attribuisce all'OPBA un'attività essenziale per il procedimento normato che si ritrova alla lettera d, del comma 1, "l'espressione di un parere motivato", parere dal quale gli istituti preposti partiranno per l'espressione della loro valutazione, finalizzata al rilascio del provvedimento di autorizzazione.

Da qui l'esigenza che gli stessi pareri motivati oltre ad avere un grado di valutazione sostanzialmente uniforme rispondano anche alla realizzazione degli obiettivi per i quali questi organismi sono stati previsti.

²⁶ Autorità Competente (*nde*)

c) Formazione

Sulla base del D.M. sulla formazione del personale²⁷ è possibile evincere, inoltre, alcune indicazioni che aiutano a comprendere meglio come sviluppare, nella maniera più adeguata, l'attività di formazione del personale dell'OPBA.

Se non sussistono dubbi sull'iter formativo del veterinario designato, l'iter formativo delle altre due figure (membro scientifico e responsabile del benessere degli animali) necessita, viceversa, di una più compiuta definizione.

Nello specifico, nel testo preliminare del D.M. risulta che il membro scientifico deve aver conseguito il diploma di laurea magistrale²⁸ nell'area sanitaria o tecnico – scientifica ed essere in possesso dell'attestato di formazione o di sviluppo professionale continuo.

Il responsabile del benessere e della cura degli animali non può che essere chi abbia conseguito una laurea magistrale in medicina veterinaria, medicina e chirurgia, biologia, biotecnologie mediche, veterinarie e farmaceutiche, scienze zootecniche e tecnologie animali.

Fatte salve le posizioni acquisite alle quali dovrà necessariamente essere riconosciuta la preparazione posseduta e ritenuta conforme agli obiettivi della norma stessa; coloro che verranno incaricati ad assumere un ruolo all'interno di un OPBA dopo l'uscita del decreto formazione, dovranno aver svolto tutti i moduli di base previsti dall'allegato della normativa per lo specifico compito affidatogli.

d) Funzione, compiti e ruoli

Ragionando sulla funzione consultiva dell'OPBA nei confronti dell'allevatore, fornitore ed utilizzatore si ritiene importante procedere confrontando i compiti con i ruoli dei componenti dell'OPBA, anche per distinguere le competenze dei membri e per valutare i livelli di responsabilità tra di essi.

Nello specifico si rappresenta che:

- I compiti di cui alla lettera a), del comma 1²⁹, sono da ascrivere principalmente al responsabile per la cura e il benessere degli animali in quanto riconducibili alle mansioni prescritte dall'art. 22, comma 3, lett. a), anche se una parte di responsabilità relativa all'uso è ascrivibile al veterinario designato o al membro scientifico.
- I compiti di cui alla lettera b), del comma 1³⁰, invece, sembrano ricollegabili in maniera minore al veterinario designato e probabilmente in maniera preponderante dove si fa riferimento all'applicazione del principio delle 3R, al

²⁷ Decreto ministeriale del 5 agosto 2021, Decreto Direttoriale 18 marzo 2022 del DG della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari

²⁸ Il Citato D.M. ha poi stabilito per il Membro Scientifico la sola necessità dello sviluppo professionale continuo

²⁹ a) consiglia il personale che si occupa degli animali su questioni relative al benessere degli animali in relazione alla loro acquisizione, sistemazione, cura e impiego;

³⁰ b) consiglia il personale nell'applicazione del principio della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento, lo tiene informato sugli sviluppi tecnici e scientifici e promuove l'aggiornamento professionale del personale addetto all'utilizzo degli animali;

membro scientifico, che quindi dovrebbe essere competente e informato sugli sviluppi tecnici e scientifici, avvalendosi dei percorsi di aggiornamento fruibili attraverso lo sviluppo professionale continuo. Il compito di promuovere l'aggiornamento professionale del personale addetto all'utilizzo degli animali presuppone inoltre minime conoscenze delle politiche lavorative: ad esempio risulta indispensabile una competenza anche in materia giuslavoristica.

- I compiti di cui alla lettera c)³¹, sembrano riconducibili al responsabile del benessere e della cura degli animali con competenze specifiche in materia di audit, sul quale è ascrivibile una responsabilità di vigilanza del personale impiegato negli stabilimenti. Ciò potrà ottenersi o attraverso una più compiuta e specifica formazione aggiuntiva o attraverso il ricorso al coinvolgimento di figure specializzate nei modi e nelle forme disciplinate dall'emanando regolamento secondo le indicazioni emerse in sede di Comitato Nazionale.
- I compiti di cui alle lettere d)³² ed e)³³, non presenti nella direttiva 63/2010, li approfondiremo successivamente.
- I compiti di cui alla lettera f)³⁴ possono ricondursi principalmente al medico veterinario e al membro scientifico, premessa una sua competenza in ambito di 3R.
- I compiti di cui alla lettera g)³⁵ possono ricondursi al responsabile del benessere e al medico veterinario.

Relativamente ai compiti di cui alla lettera d), del comma 1, sono ripresi dal comma 2 dell'art. 26; per questi è altresì importante chiedersi se l'attuale dizione consenta una risposta adeguata ai punti fondamentali evidenziati nelle lettere del medesimo comma. Probabilmente, questi vanno presi in considerazione singolarmente.

Lettera a): corretta applicazione del decreto. Chi può garantire una corretta applicazione del decreto?

È evidente che il coordinamento dell'attività dell'organismo è assicurato in particolare dal responsabile del benessere e della cura degli animali che è previsto dall'art. 3, lettera h), che però, come in precedenza evidenziato, non è normativamente individuato nei

³¹ c) definisce e rivede i processi operativi interni di monitoraggio, di comunicazione e di verifica legati al benessere degli animali alloggiati o utilizzati nello stabilimento;

³² d) esprime un parere motivato sui progetti di ricerca e sulle eventuali successive modifiche, dandone comunicazione al responsabile del progetto;

³³ e) inoltra le domande di autorizzazione dei progetti di ricerca di cui agli articoli 31 e 33, dandone comunicazione al responsabile del progetto;

³⁴ f) segue lo sviluppo e l'esito dei progetti di ricerca tenendo conto degli effetti sugli animali utilizzati nonche' individuando e fornendo consulenza su elementi che contribuiscono ulteriormente ai principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento;

³⁵ g) fornisce consulenza in merito ai programmi di reinserimento, compresa l'adeguata socializzazione degli animali che devono essere reinseriti.

suoi aspetti formativi e che, viceversa, andrebbe opportunamente normato in correlazione agli importanti compiti affidati dalla normativa.

Da questo punto di vista il Comitato³⁶ potrebbe, autorevolmente, farsi promotore degli indispensabili correttivi o utili specificazioni. Così ad esempio, come già auspicato in precedenza, dovrà essere prevedibile il ricorso ad altre figure. Infatti la verifica della corretta applicazione del d.lgs. 26/2014 presuppone ampie conoscenze scientifiche, ma anche statistiche, giuridiche e, più in generale, di gestione regolatoria.

Non comportano problemi le altre figure rappresentate dal medico veterinario e dal membro scientifico.

Lettera b): chi può assicurare la rilevanza tecnico scientifica del progetto?

Dobbiamo domandarci se le attuali composizioni degli OPBA rispondano a questa esigenza chiaramente individuata dal d.lgs. e se riteniamo che non lo siano andrà inserita qualche norma che assicuri garanzia sull'analisi della rilevanza perché questa poi determinerà da parte delle autorità competenti, l'autorizzazione o meno.

Mentre nelle altre lettere si prevedono obiettivi di carattere formale, le uniche che entrano nel merito del progetto sono proprio le previsioni delle lettere b)³⁷ e f)³⁸. Sarà partendo da queste disposizioni che si arriverà a definire l'attività volta ad adottare il parere sul progetto.

Alla lettera d), è posta in capo all'OPBA la valutazione relativa alla sostituzione di alcune procedure con eventuali metodi alternativi, che presuppone una preparazione legata alla specie utilizzata e agli sviluppi scientifici conseguenti alle procedure previste dai progetti.

Una considerazione a parte merita, viceversa, la lettera e), che attribuisce all'organismo la valutazione dell'adeguata formazione e la congruità dei ruoli professionali. Ricordiamo a questo proposito che anche per le previsioni di cui alla lettera e) valgono le medesime considerazioni che sono state svolte sull'emanando D.M. (*vedi nota numero 20 a pag.34*).

Ad oggi la mancata adozione (esecuzione *nde*) del D.M. formazione rende, di fatto, impossibile dare concreta attuazione a tale lettera. La previsione di un'autocertificazione da parte dell'OPBA circa le capacità professionali del personale coinvolto nel progetto non può, di certo, rappresentare una misura esaustiva.

Al proposito il Comitato dovrebbe sviluppare un'ulteriore riflessione e verificare se sussistono i presupposti per rendere l'esercizio della funzione maggiormente qualificato attraverso specifici ed ulteriori interventi di carattere formativo.

La lettera f) specifica che il parere dell'OPBA deve compiere una valutazione del danno/beneficio del progetto, la quale dovrà vertere sicuramente su una approfondita disamina del principio delle 3R; si presume che il membro scientifico possa essere maggiormente responsabilizzato nei riguardi di questa valutazione, ma, come per gli altri punti, non si ravvisano delle competenze specifiche che possano essere poste a tutela

³⁶ CNPA (*nde*)

³⁷ b) la rilevanza tecnico-scientifica del progetto;

³⁸ f) la valutazione del danno/beneficio.

dell'operato dell'OPBA, determinandosi, di fatto, una passiva accettazione della mancata individuazione delle competenze specifiche in capo a detto organismo.

Si sottolinea che questo è un punto di particolare importanza e che, a questo proposito, nell'emendando Regolamento andrebbe inserita qualche indispensabile specificazione.

Nel particolare, in assenza di specifiche disposizioni normative al riguardo, ed in considerazione del fatto che, nel contempo, non appaiono norme ostantive, la strada attualmente perseguibile per porre tempestivo rimedio a tali criticità che pregiudicano il buon andamento dell'attività degli OPBA e, quindi, la ottimale realizzazione degli impegni e degli obiettivi assunti dal nostro legislatore in sede di recepimento della direttiva comunitaria, non può che essere quella di affidare al Comitato Nazionale, dotato di una più che autorevole investitura – in questa fase transitoria -, il compito di studiare e predisporre quelle opportune linee guida indispensabili, nella fase attuale, per indirizzare responsabilmente l'operato degli OPBA.

La carenza di coordinamento e di uniformità sostanziale di comportamento, da un lato, rallentano i processi decisionali e amplificano problematiche, viceversa, di norma, superabili e risolvibili nei limiti di un ponderato approccio e di una usuale considerazione, e, dall'altro, comportano il rischio che siano maggiormente evidenziate interpretazioni contraddittorie, se non addirittura conflittuali, che potrebbero portare ad una paralisi in passaggi fondamentali con motivazioni speculative e inappropriate, e, nel contesto venutosi così a determinare, produrre significative, ed alle volte irrimediabili, conseguenze.

Sistema delle responsabilità previste dal decreto legislativo

Anche a questo proposito il Comitato dovrebbe delineare opportune linee guida, che debbono anche tenere conto del sistema sanzionatorio previsto dallo stesso decreto. Occorre responsabilizzare le medesime autorità e tentare di ottenere omogeneità di valutazione all'interno delle valutazioni delle autorità competenti.

Dall'analisi del regime sanzionatorio previsto dall'art. 40 del decreto in parola si evince che non sussiste una responsabilità diretta dell'OPBA, non trovandosi questo a dover rispondere collegialmente dei propri compiti.

Sussistono, invece, specifiche responsabilità, con correlate sanzioni, in capo ai componenti dell'OPBA, ma, unicamente, nelle loro funzioni di veterinario designato e di responsabile del benessere animale.

In capo al responsabile del benessere degli animali è prevista la sanzione di cui al comma 14 del d.lgs. 26/2014 qualora questo non rispetti le disposizioni del comma 3 dell'art. 22, mentre in capo al veterinario designato sono previste le sanzioni di cui ai commi 1, 7, 18 e 22 del d.lgs. 26/2014.

Pertanto all'eventuale inadempimento o irregolare adempimento dei compiti affidati all'OPBA sembrerebbe non seguire alcuna specifica sanzione ai sensi del d.lgs. medesimo.

Andrebbe, altresì, analizzato il peso specifico che ricoprono le consulenze fornite dall'OPBA. Se un progetto è stato svolto seguendo le prescrizioni dell'OPBA come si collocano queste misure all'interno del regime delle responsabilità?

Eventuali scelte o azioni non conformi alla normativa o non adeguate consulenze tecniche ricadono in capo all'OPBA? All'utilizzatore che lo ha istituito? Al responsabile del benessere o al responsabile del progetto?

Da queste domande scaturiscono diverse considerazioni.

In primo luogo bisogna analizzare le modalità con le quali viene istituito un OPBA, che variano a seconda del soggetto utilizzatore (Università, privati, enti di ricerca) e il tipo di professionalità presenti all'interno dell'OPBA. Modalità che debbono tenere in considerazione anche l'operato di coloro che procedono alla composizione come previsto dalla norma, ritenendoli quindi partecipi del sistema e delle responsabilità proprio in ragione della mancata adeguatezza delle nomine stesse.

Un'altra criticità è rilevabile nel ruolo del veterinario designato e del responsabile del benessere degli animali. Queste figure essendo previste come obbligatorie nella struttura di un utilizzatore si trovano a dover valutare in forma collegiale anche il loro operato, sul quale invece, come detto, sono previste specifiche sanzioni. Ma mentre le loro funzioni sembrano incidere e riguardare maggiormente la gestione dello stabulario, le funzioni che assumono come membri dell'OPBA incidono anche sull'attività sperimentale. Bisogna chiedersi se questa duplicazione dei ruoli sia di giovamento all'attività sperimentale o non crei, di fatto, un cortocircuito del sistema in cui i controllori autocertificano la propria attività.

Siamo di fronte ad una problematica particolarmente complessa e da interpretare con le opportune cautele. Di certo, non è questa la sede per affrontare compiutamente la relativa disciplina e per proporre adeguate soluzioni. D'intesa con i competenti referenti andrà individuato un percorso dedicato, ed in quella sede potranno essere affrontate compiutamente le diverse criticità.

Sulle sanzioni e sulla responsabilità dell'OPBA

La mancanza di provvedimenti sanzionatori nei confronti dell'OPBA non significa che questo non risponda delle proprie azioni. È indubbio che l'OPBA sia una persona giuridica composta, in quanto tale, da un elemento materiale che consiste, nel caso di specie, in un insieme di individui ordinati a uno scopo (art. 25 e 26 d.lgs. 26/2014), e un elemento formale, ovvero il riconoscimento che a sua volta dovrebbe essere posto con un apposito provvedimento dell'utilizzatore.

Pertanto le azioni poste in essere dall'OPBA rispondono alle norme dell'ordinamento giuridico essendo atti presupposti alle decisioni assunte in ambito sperimentale e comportano quindi un'incidenza non secondaria nell'attività sperimentale.

È indubbio che il parere dell'OPBA che accompagna il progetto è il "biglietto da visita" di questo essendo il progetto inoltrato all'autorità competente proprio dall'OPBA ai sensi dell'art. 26 del decreto.

Prassi consolidata considera che qualora l'OPBA non si esprima favorevolmente sul progetto poi non proceda alla sottoposizione di questo al Ministero della Salute, comportando, di fatto, un ruolo preponderante del predetto parere al fine del rilascio dell'autorizzazione, come confermato anche dall'art. 31, comma 4, lettera b, del decreto stesso, nel quale viene inserita la presenza del parere positivo dell'OPBA quale elemento

da tenere in debito conto nell'emanazione della valutazione tecnico – scientifica e nella seguente autorizzazione ministeriale.

Pertanto il parere rilasciato dall'OPBA assume i connotati di un parere obbligatorio e vincolante nei confronti del responsabile del progetto di ricerca.

È, quindi, doveroso valutare se le figure base dell'OPBA, così come individuate dalla normativa, permettano un corretto adempimento dei compiti ad esso assegnati.

Sulla composizione degli OPBA

Vista la varietà delle conoscenze richieste all'OPBA e la mole di responsabilità a questo riconducibili, alla luce delle approfondite considerazioni svolte nei paragrafi precedenti, sembra consono compiere una valutazione circa l'opportunità di un allargamento della composizione dell'OPBA rispetto a quella prevista dall'art. 25.

Quanto previsto dalla normativa, infatti, sembra di certo adeguato agli stabilimenti di piccole dimensioni, da intendersi quelli che utilizzano pochi animali e una gamma limitata di procedure e progetti da svolgere.

Risulta invece necessaria una composizione sufficientemente flessibile ed allargata tale da garantire un'analisi completa di tutte le problematiche normative e scientifiche in discussione per gli stabilimenti utilizzatori di grandi dimensioni, da intendersi quelli che utilizzano molti animali con una molteplicità di procedure e progetti da svolgere.

Ma i fattori che possono incidere sulla struttura ottimale dell'OPBA sono molteplici e includono:

- la natura dello stabilimento (allevatore, fornitore, utilizzatore);
- la dimensione degli stabilimenti, ivi compreso il numero e la complessità delle unità di animali e il numero di dipendenti;
- l'area di ricerca;
- il numero e il tipo di progetti e di procedure;
- le specie e il numero di animali utilizzati;
- la struttura istituzionale e l'organizzazione – ad esempio sedi multiple in diversi siti;
- il tipo di gestione e la struttura;
- l'impegno istituzionale (ad esempio l'assegnazione di risorse);
- una cultura della cura istituzionale che può variare in base alla natura dello stabilimento, ad esempio, istituti accademici versus industria e settore privato versus settore pubblico.

Negli stabilimenti complessi di grandi dimensioni, i compiti dell'organismo preposto al benessere degli animali dovrebbero tendenzialmente essere suddivisi in unità inferiori, mediante la creazione di sottogruppi specializzati e mirati (ad es. il sottogruppo per l'arricchimento ambientale), che fanno capo a un organismo principale preposto al benessere degli animali: organismo che deve tenere conto delle esigenze sopra sottolineate.

Come previsto anche dal documento di consenso dell'UE relativo agli OPBA emerge che per un corretto funzionamento di questi è essenziale disporre di un adeguato livello di conoscenze, comprensione e competenze nei seguenti ambiti.

Per gli stabilimenti degli allevatori e dei fornitori:

- normativo;
- allevamento, cura, salute e benessere di tutte le specie presenti nello stabilimento, pratiche di arricchimento incluse;
- principio delle 3R, in particolare il perfezionamento e la riduzione, nel contesto della loro applicazione per tutto il corso della vita degli animali utilizzati nelle procedure di allevamento;
- valutazione sul benessere e strategie di intervento specifiche per le questioni relative all'allevamento e alla salute e soppressione con metodi umanitari;
- esperienza nelle pratiche di allevamento;

per gli stabilimenti degli utilizzatori:

- normativo;
- etologia, allevamento, cura, salute e benessere di tutte le specie animali nello stabilimento, incluse le pratiche di arricchimento;
- ognuna delle 3R pertinenti all'attività dello stabilimento:
 - o le alternative di sostituzione;
 - o la riduzione, mediante un'appropriata progettazione sperimentale e informazioni statistiche; programmi di allevamento efficaci;
 - o il perfezionamento, che garantisce si prenda in considerazione l'applicazione dei principi di perfezionamento per tutta la durata della vita degli animali utilizzati nell'allevamento e/o nelle procedure scientifiche, inclusi i metodi per attenuare dolore, sofferenze e angoscia (ad esempio l'anestesia e l'analgesia) e la determinazione di punti finali umanitari (humane end-points);
- la valutazione del benessere (incluso il riconoscimento di dolore, sofferenze e angoscia);
- la soppressione con metodi umanitari;
- tutte le procedure e i modelli animali utilizzati presso lo stabilimento;
- le discipline scientifiche in cui è intrapresa la ricerca presso lo stabilimento.

Oltre a questa elencazione, che riprende il documento predisposto dal gruppo di lavoro ad hoc istituito dalla Commissione, si segnala l'importanza di valutare il coinvolgimento anche di specifiche esigenze e professionalità di carattere statistico ed informatico.

Il decreto legislativo non differenzia lo stabilimento piccolo da quello grande, ma anche alla luce del sopracitato documento di consenso la differenziazione tra OPBA grandi e piccoli, svolta sulla base delle dimensioni e del lavoro, è fondamentale.

Per il piccolo dovrebbe valere la composizione dell'OPBA prevista dal d.lgs. mentre per quello grande è opportuno, come si è detto, allargarne la composizione ricorrendo eventualmente anche a degli esperti esterni.

Considerazioni conclusive

a) sulla nomina e la responsabilità dell'OPBA

Il sistema delle responsabilità dell'OPBA, così come sopra descritto, assume un valore maggiore in considerazione della ricaduta delle responsabilità in capo ai soggetti che compiono l'atto di nomina dell'OPBA.

L'attuale struttura del sistema di nomina, infatti, è posta in essere dal legale rappresentante degli stabilimenti utilizzatori che, come visto, assume diverse connotazioni (Rettore università, Presidente del Consiglio di amministrazione in caso di società, direttore sanitario in caso di IRCCS, etc..).

Il principio della responsabilità oggettiva nella nomina è largamente riconosciuto nel nostro ordinamento giuridico anche attraverso la figura sintomatica della *culpa in eligendum*.

In forza di ciò, la consapevolezza da parte dei legali rappresentanti degli stabilimenti previsti dal d.lgs. 26/2014, in ordine alle criticità del sistema sopra delineate, dovrebbe costituire un ulteriore stimolo volto alla rimodulazione del ruolo e della composizione degli OPBA.

b. sugli aspetti legati alla formazione

Si è già detto in ordine alle criticità evidenziate per quanto concerne i percorsi di carattere formativo. Si tenga presente, a questo proposito, il ruolo già attribuito alle Regioni in questo settore e come, attraverso opportuni principi-guida disposti, doverosamente, a livello centrale per garantire uniformità e parità di condizioni sull'intero territorio nazionale, le stesse possano intervenire laddove riscontrino carenze ed individuino esigenze di maggiore chiarezza e approfondimento.

Non vi è dubbio che le Regioni potranno, in prospettiva, assumere un ruolo più incisivo che, allo stato della legislazione attualmente vigente, di certo non consente di giungere a conclusioni non in linea con quanto, fra l'altro, definito da una costante e consolidata giurisprudenza: chi ha una laurea riconosciuta tra quelle delle professionalità sanitarie è considerato tale, chi, invece, non ha una laurea utile a tal fine, di certo, al momento attuale, non potrà ambire ad essere considerato personale sanitario.

Si sottolinea l'inciso "allo stato attuale", perché non va dimenticato che già tre Regioni, Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna, hanno attivato il procedimento volto ad ottenere il cosiddetto regionalismo differenziato, secondo quanto legittimato dall'articolo 116 della Costituzione.

In quest'ottica dobbiamo inquadrare l'unanime richiesta di esercitare una competenza di carattere esclusivo proprio in materia di formazione e se tale rivendicazione dovesse trovare accoglimento da parte del nostro Parlamento, pur con tutte le problematiche che si pongono a tale riguardo, si potrebbe addirittura ipotizzare che attraverso tale potestà esclusiva si possa anche giungere ad un riconoscimento come quello precedentemente escluso.

Ma non è qui il caso di andare oltre, in quanto la materia è molto delicata e oggetto di profonde riflessioni tanto a livello politico quanto a livello dottrinale.

Un discorso a parte merita il tema della formazione sui metodi alternativi in quanto all'art. 25 del D.L. 162/2019 (c.d. "Mille proroghe") è stabilito che un importo pari a € 1.6000.000 per ogni annualità dal 2020 al 2022 dovrà essere destinato all'attività di ricerca e sviluppo dei metodi alternativi agli enti individuati con decreto del Ministro della salute.

Sul punto occorrerà vedere quali saranno i criteri di assegnazione che il Ministero stesso deciderà di adottare, tra i quali sotto la voce "sviluppo" potrebbe essere ricompresa anche l'attività formativa. In tal caso, probabilmente, ogni ente, a tal fine individuato, potrebbe risultare tra i promotori anche di tale attività formativa.

PIATTAFORMA OPBA

DOCUMENTI DI CONSENSO, LINEE GUIDA, QUESTIONARI, ELABORATI DALLE RAPPRESENTANZE NAZIONALI DEGLI ORGANISMI PREPOSTI AL BENESSERE DEGLI ANIMALI

Risultati delle attività svolte dai Gruppi di Lavoro

Tutti i Gruppi di Lavoro hanno svolto la loro attività nel periodo 2018-2020. I documenti sono stati conclusi ed approvati nel marzo 2020 e vengono qui riportati nella loro versione originale. Eventuali segnalazioni di sopravvenuti atti legislativi e/o documentali sono richiamate come note al testo nelle specifiche sezioni.

Partecipazione ai Gruppi di Lavoro

Alle attività dei Gruppi di Lavoro, oltre ai Componenti elencati nelle varie sezioni, si sono inoltre aggiunti, caso per caso, Referenti del CNPA 2017 -2021, Membri Designati ed Esperti, degli Enti ed Istituzioni elencati in Tabella 2, ed “osservatori” di cui non è stato acquisito il consenso al trattamento dei dati personali, ai sensi della Informativa Privacy.

STATUTO REGOLAMENTO COSTITUZIONE

Componenti Gruppo di Lavoro

Laura Piccoli (Co-editor)

Aptuit Evotec, Verona

Giuseppe Mancuso

Università degli Studi di Messina

Antonella Marongiu

Università degli Studi di Sassari

Roberta Russo

Università degli Studi di Ferrara

Angela Tafaro

IRCCS, Saverio De Bellis, Castellana-Grotte, Bari

Il capitolo fornisce indicazioni per la compilazione del documento di costituzione di cui ogni OPBA dovrebbe fornirsi per garantire un buon funzionamento all'interno del proprio ente di appartenenza.

Il capitolo contiene una prima parte introduttiva che schematizza gli elementi essenziali che ogni ente che utilizza animali ai fini del DL26/2014 dovrebbe includere nell'elaborazione dello statuto di funzionamento del proprio Organismo preposto al Benessere Animale (OPBA).

La seconda parte contiene una linea guida per la definizione di comuni standard organizzativi ed operativi degli OPBA, nel rispetto delle differenti caratteristiche in base all'ente di appartenenza (università, industria, terzo settore).

Introduzione

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire gli elementi essenziali che ogni ente dovrebbe includere nell'elaborazione dello statuto di funzionamento del proprio Organismo preposto al Benessere Animale (OPBA). Tali elementi si possono schematizzare come di seguito riportato.

Modalità per la formalizzazione ed approvazione dell'OPBA da parte del responsabile legale.

- Definizione da parte di ogni ente delle modalità di nomina di ogni membro dell'OPBA, durata dell'incarico, modalità di rinnovo.
- Definizione dei campi di competenza dell'OPBA.
- Definizione delle modalità operative dell'OPBA al fine di garantire autonomia e indipendenza rispetto all'ente di appartenenza
- È auspicabile che ogni OPBA abbia un sito web, accessibile a tutto il personale coinvolto in attività di sperimentazione animale

Composizione:

- Nomina delle 3 figure previste di legge
- Nomina di un coordinatore
- Nomina dei diversi componenti, oltre alle 3 figure di legge, in base alle esigenze dell'ente di appartenenza

Ruolo e competenze

- Definizione per ogni membro delle attività in cui dovrà esser coinvolto in base al proprio ruolo, competenze e alle richieste di legge. (es., il coordinatore è responsabile diil membro amministrativo è responsabile di.....l'esperto di statistica è responsabile di)
- Nomina di un elenco di esperti scientifici esterno all'OPBA a cui riferirsi per la valutazione dei progetti
- Definizione dei rapporti con portatori di interesse:
 - o Comunicazione con organi di stampa
 - o Comunicazione con i ricercatori coinvolti nella sperimentazione animale (es. condivisione delle minute delle riunioni OPBA)
- Identificazione dei supporti necessari per lo svolgimento delle proprie attività (es. supporto amministrativo, disponibilità di strumenti quali computer, siti web etc.)
- Identificazione di risorse economiche e finanziarie necessarie per lo svolgimento delle proprie attività

Valutazione dei progetti.

- Ogni OPBA dovrà stabilire un chiaro processo per le modalità di presentazione, revisione, invio dei progetti, attraverso un regolamento di funzionamento.
 - Tale processo dovrà essere facilmente disponibile ai ricercatori.
 - Dovranno essere facilmente disponibili i template necessari per la presentazione di un progetto.
 - Se i progetti sono revisionati in sede di riunione, dovranno essere definite a inizio anno le date delle riunioni dell'OPBA.
 - Se i progetti sono revisionati in modalità telematica dovrà essere chiaramente definita la modalità di invio del progetto ad ogni membro e la modalità di revisione.
 - Dovranno essere identificati dal momento di ricevimento del progetto eventuali membri scientifici in conflitto di interesse che non potranno partecipare alla revisione del progetto.
 - L'OPBA dovrà fornire ai ricercatori un adeguato supporto alla preparazione dei progetti attraverso linee guida e supporto diretto.
 - L'OPBA dovrà chiaramente stabilire chi prepara il parere OPBA e lo firma.

Monitoraggio esecuzione dei progetti di ricerca

- Ogni OPBA dovrà stabilire un chiaro processo di monitoraggio dei progetti di ricerca durante la loro esecuzione
- Il monitoraggio potrà avvenire con:
 - animal welfare audit durante le attività sperimentali, da parte del veterinario designato e responsabile benessere animale che avranno lo scopo di controllare la corretta esecuzione delle procedure, ma anche valutare con il personale coinvolto e il responsabile di progetto eventuali misure di perfezionamento;
 - revisioni delle strutture di alloggiamento degli animali con contributi e riscontri per il responsabile di progetto ed il personale che si occupa della cura, al fine di contribuire alla promozione di una buona cultura della ricerca;
 - riesami interni periodici di questioni specifiche, come ad esempio, la riduzione al minimo degli animali eccedenti, l'esame della gravità prevista rispetto alla gravità effettiva e la frequenza di esecuzione di punti finali umanitari;
 - analisi dell'efficacia dei sistemi in atto per garantire che gli animali siano sottoposti a controlli adeguati, quali il monitoraggio quotidiano degli animali sperimentali, l'osservazione del comportamento e dei segnali di sofferenza e la registrazione di questi dati mediante "schede di punteggio";
 - controlli di qualità;
 - parere sulla valutazione retrospettiva dei progetti, qualora richiesta.

<p>Formazione del personale³⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'OPBA dovrà fornire al proprio ente di appartenenza un piano di formazione, con corsi sia interni che esterni, per tutto il personale che svolge attività sperimentali a qualsiasi livello. - L'OPBA dovrà altresì garantire una continua formazione dei membri dell'OPBA stesso. - L'OPBA dovrà favorire occasione di training on the job, dando disponibilità dei propri membri come referenti di diverse problematiche sui punti da compilare dell'Allegato VI. - L'OPBA dovrà definire la modalità di valutazione della formazione e competenza del personale che partecipa alla sperimentazione
<p>Valutazione piano emergenza ed evacuazione (PEE)</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'OPBA, in collaborazione con il datore di lavoro, il dirigente ed il responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione, identificherà <ul style="list-style-type: none"> o Il piano di interventi da adottare negli stabulari ai fini dell'animal welfare o Il personale da contattare in caso di emergenza
<p>Valutazione rischio operatori</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'OPBA, in collaborazione con il datore di lavoro, il dirigente ed il responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione, identificherà <ul style="list-style-type: none"> o Gli adeguati DPI da adottare negli stabulari e durante le attività sperimentali con animali, al fine di salvaguardare la protezione dell'operatore o Gli eventuali rischi per l'operatore, come riportato al punto 23 dell'ALL-VI del progetto di ricerca.

³⁹ I contenuti di questa sezione sono stati elaborati prima dell'uscita del decreto Ministeriale del 5 agosto 2021, e del Decreto Direttoriale 18 marzo 2022 del DG della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari che disciplinano la formazione degli addetti ai compiti e alle funzioni di cui all'articolo 23, comma 2, del decreto legislativo n. 26/2014, in materia di protezione degli animali utilizzati a fini scientifici, e necessitano pertanto un aggiornamento.

Documento di Costituzione per Organismo Preposto al Benessere degli Animali

Il presente documento ha l'obiettivo di fornire una Linea guida per la definizione di comuni standard organizzativi ed operativi degli OPBA, pur considerando le differenti caratteristiche degli Enti di appartenenza.

Sulla base di quanto descritto nel presente documento ogni OPBA valuterà come definire un regolamento di funzionamento contenente le modalità operative, adattato alle peculiarità di ciascun Ente.

Istituzione e Definizione

L'Organismo Preposto al benessere Animale (OPBA), i cui compiti sono definiti dall'art. 26 del decreto è un organo collegiale, identificato come l'interfaccia istituzionale fra i ricercatori e l'autorità competente al quale sono attribuiti compiti di consulenza e di assistenza al personale che si occupa degli animali ed ai ricercatori, sull'applicazione delle 3R ed in generale su questioni relative al benessere animale, di valutazione dei progetti di ricerca e di vigilanza sullo svolgimento dei progetti di ricerca stessi.

L'istituzione dell'OPBA presso ogni Ente deve essere formalizzata ed approvata dal responsabile legale.

Principi generali

Le modalità operative dell'OPBA, finalizzate allo svolgimento delle sue funzioni si devono ispirare ai principi di:

- Riservatezza: i membri dell'OPBA devono impegnarsi a mantenere riservate le informazioni alle quali hanno accesso.
- Trasparenza: devono essere chiaramente definite le regole di gestione dell'OPBA all'interno della propria struttura e le prerogative di ciascun componente in termini di attribuzioni, responsabilità ed autonomia.
- Consapevolezza: l'organismo deve operare consapevolmente perseguendo principi finalizzati alla tutela del benessere degli animali e ad una corretta valutazione delle ricerche che ne prevedono l'impiego, affinché venga promossa una ricerca etica e scientificamente sostenibile.
- Indipendenza: all'OPBA deve essere garantito il carattere di organismo "sovraordinato" rispetto all'ente di appartenenza; per tale ragione, occorre prestare attenzione alla sua collocazione all'interno dell'organigramma ed alla forma e struttura organizzativa.
- Autonomia: all'OPBA devono essere garantite risorse umane e finanziarie tali da assicurarne il funzionamento senza vincoli di dipendenza o subordinazione dalle strutture e dalle figure di responsabilità coinvolte o cointeressate nelle attività che prevedono l'impiego degli animali ai fini scientifici ed educativi.

- Assenza di conflitto di interesse: l'OPBA deve agire, nell'ambito delle competenze attribuitegli dalla legge e dall'Ente, nell'interesse del benessere e della dignità degli animali. Ciascun membro dell'OPBA deve dichiarare situazioni nelle quali possa essere ravvisato un conflitto tra il suo interesse personale, sociale, finanziario o politico ed il benessere e la dignità degli animali e l'integrità della ricerca.
- Efficienza ed efficacia: l'OPBA, nell'interesse dei ricercatori e degli animali, deve tendere alla massima efficienza nelle procedure e nelle attività di propria competenza. L'efficacia delle attività di competenza dell'OPBA non deve essere inferiore ad un livello minimo prestabilito che assicuri la salute ed il benessere degli animali e non deve essere commisurato in funzione delle attività scientifiche ed educative connesse con l'impiego degli animali.
- Competenza: l'OPBA deve garantire di poter attingere alle competenze necessarie per svolgere tutti i propri compiti con componenti che abbiano un documentato livello di conoscenza ed esperienza, di carattere multi ed interdisciplinare, adeguato alle esigenze specifiche dell'Ente.

Composizione

Fermo restando quanto stabilito ex lege, la composizione dell'OPBA deve essere adeguata in funzione del tipo di Ente e delle specifiche attività, in termini quali e quantitativi, che prevedono l'impiego degli animali ai fini scientifici ed educativi.

Le competenze presenti all'interno di un OPBA efficace ed efficiente dovrebbero coprire almeno i seguenti aspetti: legislazione, etologia, alloggiamento e cura degli animali, salute degli animali, applicazione del principio delle 3 R, modelli animali, procedure e campi di ricerca specifici in cui si articolano i progetti eseguiti nello stabilimento, comunicazione (per gestire ad esempio la redazione delle sintesi non tecniche, i rapporti con i media e l'opinione pubblica, con i clienti e con gli studenti), aspetti amministrativi, aspetti gestionali-organizzativi.

Sulla base delle attività svolte dall'ente di appartenenza (es. dimensioni dello stabulario, specie animali utilizzate, numero di progetti per anno) è importante definire e concordare le risorse professionali necessarie. Ogni OPBA è tenuto a definire in un proprio documento le modalità operative, il ruolo e le competenze di ciascun componente.

A questo fine, va valutata l'opportunità che la composizione dell'OPBA venga integrata con più membri scientifici o consulenti esterni. Quest'ultima soluzione affianca al vantaggio di poter disporre di esperti qualificati per affrontare con competenza aspetti specifici attinenti alla attuazione delle proprie funzioni, non limitate alla valutazione ex ante dei progetti, la possibilità di diluire il carico di lavoro dei membri permanenti.

Per una miglior programmazione ed esecuzione delle attività, all'interno dell'OPBA è opportuno che sia individuata una figura di responsabilità (presidente, direttore, coordinatore). Prerogative e responsabilità di questa figura devono essere attribuite formalmente dal Responsabile legale dell'Ente.

Per garantire efficacia ed efficienza delle attività amministrative attribuite all'OPBA ex lege ed anche il suo funzionamento in autonomia, è necessario che sia individuata una figura che assicuri tali funzioni amministrative e gestionali.

Funzionamento

Fermo restando quanto stabilito ex lege, è opportuno che le procedure di funzionamento tengano conto dell'esigenza di coordinare i compiti e le funzioni proprie dell'OPBA quale organo collegiale con i compiti e le responsabilità individuali del Veterinario Designato (VD) e del Responsabile Benessere Animale (RBA) che, inevitabilmente, devono essere svolti in coordinamento stretto con l'organismo di cui fanno parte.

L'adozione di sistemi di gestione qualità dovrebbe essere un obiettivo da perseguire, perché non solo favorisce un miglioramento continuo, ma rappresenta anche uno strumento utile a documentare le attività.

Le informazioni ed i dati nella disponibilità dell'OPBA e dei singoli membri, compresi quelli esterni, devono essere preventivamente classificate in base al grado di riservatezza.

Le attività di relazione con l'esterno dovrebbero prevedere un supporto da parte di strutture eventualmente disponibili nell'Ente quali ufficio stampa ed ufficio relazioni con il pubblico e, quando necessario da parte dell'ufficio legale.

La previsione di questi ausili dovrebbe essere assicurata preventivamente all'atto dell'istituzione dell'OPBA.

La disponibilità di risorse deve essere formalmente assicurata in termini di personale, finanze e strumenti.

Valutazione dei progetti di ricerca

In merito alla valutazione dei progetti di ricerca ed alla formulazione del parere motivato l'OPBA deve stabilire preventivamente e rendere disponibile agli utenti il processo di valutazione dei progetti, le modalità di presentazione dei documenti richiesti ex lege e i tempi previsti per la revisione ed il rilascio del parere.

Monitoraggio esecuzione dei progetti di ricerca

In ossequio al dettato normativo, l'OPBA è tenuto a monitorare i progetti di ricerca durante il loro svolgimento, con l'obiettivo di individuare e fornire informazioni che contribuiscano ulteriormente ai principi di sostituzione, riduzione e perfezionamento.

A tal fine l'OPBA deve stabilire preventivamente le modalità di monitoraggio della corretta esecuzione delle procedure, del rispetto del progetto autorizzato e della effettiva sofferenza degli animali durante le fasi sperimentali.

Contestualmente l'OPBA deve fornire consulenza sugli elementi che contribuiscono a migliorare il rapporto danno/beneficio.

Formazione del personale⁴⁰

All'OPBA è affidato anche il compito di promuovere la formazione e l'aggiornamento del personale coinvolto nelle attività di ricerca che prevedono l'impiego di animali. Ciò potrà essere realizzato anche con l'organizzazione di attività formative interne all'Ente. Tali attività devono essere sia teoriche sia pratiche e devono tenere in debita considerazione i feedback dei welfare audit e dei sopralluoghi nelle strutture, nonché il risultato dell'azione di monitoraggio dei progetti da parte degli OPBA.

E'altresì importante che l'OpBA si renda promotore della diffusione di informazioni relative a corsi e/o congressi rilevanti per quanto attiene la sperimentazione animale.

Accanto ai compiti e responsabilità previste dal D.L.vo 26/2014, è opportuno che l'OPBA contribuisca o comunque venga coinvolto, per quanto di competenza:

- a) nella valutazione piano emergenza ed evacuazione (PEE)
- b) valutazione del rischio dei lavoratori

Altre attività dell'OPBA

Valutazione piano emergenza ed evacuazione (PEE)

Fermi restando gli obblighi previsti dal D.lgs. 81/08 e dal D.M. 10 marzo 1998, l'OPBA promuove e favorisce la diffusione dei PEE all'interno degli stabilimenti utilizzatori che devono tener conto della sicurezza delle persone e delle esigenze degli animali.

A tal fine l'OPBA collabora con il datore di lavoro, il dirigente ed il responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione all'individuazione degli eventi interni ed esterni che potrebbero richiedere l'evacuazione totale o parziale dell'edificio e alla definizione delle procedure di emergenza che devono essere contenute nel PEE.

L'OPBA, nel rispetto del d.lgs. 26/2014 in materia di tutela del benessere degli animali usati a fini scientifici ed educativi e nell'assicurare la condivisione delle migliori pratiche, suggerisce, nella redazione del PEE, le procedure per l'evacuazione degli animali in caso di emergenza. Tali procedure non devono comunque compromettere in alcun modo la sicurezza del personale incaricato di porle in atto o di altri lavoratori.

Copia del PEE deve essere collocato all'interno dello stabilimento utilizzatore e l'OPBA, in particolare nella figura del RBA, deve verificare che il personale che accede allo stabulario e si prende cura degli animali ne abbia preso visione.

I programmi di formazione e informazione per gli OPBA devono contenere uno specifico modulo sul PEE.

Valutazione rischio operatori

Fermi restando gli obblighi previsti dal D.lgs. 81/08 in termini di valutazione di tutti i rischi per la salute e sicurezza dei lavoratori presenti nell'ambito dell'organizzazione in cui essi prestano la propria attività, l'OPBA collabora con il datore di lavoro, il dirigente ed il responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione alla valutazione dei rischi e verifica che all'interno dello stabulario ci siano procedure scritte, semplici e condivise relative alle operazioni svolte.

⁴⁰ Si ritiene comunque importante che l'OPBA promuova attività formative sia interne che esterne all'ente, più specifiche in base alle attività dell'ente stesso.

COMPOSIZIONE, PROFESSIONALITA', COMPETENZA E COMPONENTI CULTURALI DELL'OPBA

Componenti Gruppo di Lavoro

Patrizia Costa⁴¹	<i>Esperto, AAALAC International</i>
Paolo Coluccio⁴²	<i>TIGEM</i>
Maurilio Calleri	<i>Italian Platform for Alternatives Methods</i>
Sara De Martin	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Rodolfo Nello Lorenzini⁴³	<i>Referente CNPA 2017-2021, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Giampaolo Morbioli (Co-editor)	<i>Università degli Studi di Trento</i>
Marco Pergher	<i>Aptuit Evotec, Verona</i>
Stefano Prete	<i>Toscana Life Science</i>
Emanuela Rossi (Co-editor)	<i>IZS Teramo</i>
Paola Zarattini	<i>Università degli Studi di Trieste</i>

⁴¹ Membro OPBA, Università degli Studi di Siena

⁴² Attualmente Azienda USL di Modena, Dipartimento Sanità Pubblica, Servizio Veterinario

⁴³ Attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS

Il GdL ha elaborato un documento di consenso volto alla definizione dell'OPBA ideale per le componenti professionali, culturali e le competenze in esso contenute.

A tale scopo è stata condotta una prima indagine conoscitiva sullo stato dell'arte degli OPBA a cui afferiscono i membri del gruppo in oggetto, seguita da una mappatura delle funzioni e dei ruoli previsti dal Decreto Legislativo 26/2014, dalla Direttiva UE 63/2010 e dal documento elaborato dal Working Group che ci ha permesso di identificare le professionalità presenti nei singoli OPBA ed i rispettivi compiti. L'elevata eterogeneità nella composizione e nelle competenze rilevate grazie al lavoro svolto, suggerisce l'istituzione di un Elenco degli Esperti a disposizione della comunità scientifica previa valutazione oggettiva delle competenze acquisite.

Introduzione

Il GdL ha lavorato per l'identificazione di un OPBA ideale sulla base dello stato dell'arte delle professionalità e competenze presenti negli OPBA dei membri afferenti a tale gruppo. L'analisi svolta ha fatto emergere alcune criticità quali la numerosità e l'eterogeneità dei componenti dei vari OPBA in funzione della diversa tipologia di ente: Università, Industria e Centri di Ricerca. In particolare, l'eterogeneità nella composizione degli OPBA, così come emerso anche dalla prima indagine conoscitiva condotta a livello nazionale dal CNPA nel corso del 2018, risulta essere legata ad esigenze di adattamento al tipo di ricerche svolte nell'ente.

Partendo da una analisi minuziosa di quanto previsto dalla normativa vigente (Direttiva UE 63/2010, Decreto Legislativo 26/2014 e documento elaborato dal Working Group 9-10 ottobre 2014⁴⁴) è stata effettuata la mappatura delle funzioni e dei ruoli che dovrebbero essere rappresentati in un OPBA ideale.

È indubbio che, per soddisfare i prerequisiti imposti dalla norma, in primis sarà necessario assicurare la formazione di base e continua dei membri degli OPBA, verificandone puntualmente la competenza; secondo, integrarne la composizione, ove necessario, con nuove figure professionali e componenti culturali tenendo sempre presente la collegialità delle decisioni. Ogni singolo organismo dovrebbe essere il centro di autovalutazione del grado di efficienza finalizzata all'identificazione delle competenze/componenti/professionalità mancanti. Nel caso in cui, nell'ambito del proprio OPBA, si riscontrino eventuali carenze in merito a specifiche tematiche si potrebbe procedere all'inserimento stabile di nuove expertise oppure al coinvolgimento di consulenti esterni.

La disponibilità di esperti, riconosciuti dalla comunità scientifica, che abbiano competenze in materia di metodologie di ricerca e/o utilizzo di particolari modelli animali (quali ad esempio primati non umani, specie selvatiche) e/o di componenti culturali / professionalità specifiche (quali ad esempio biostatistico, giurista, esperto in metodi alternativi, bioeticista, filosofo morale, esperto in sicurezza) dovrebbero essere intesi come una ricca opportunità e una risorsa per l'intera comunità degli allevatori, fornitori ed utilizzatori di animali alla quale attingere al fine di colmare le eventuali lacune presenti all'interno dei singoli organismi.

Sarebbe quindi auspicabile la creazione di un elenco nazionale di esperti a cui ogni singolo OPBA possa rivolgersi in maniera del tutto volontaria nel caso abbia bisogno di una consulenza esterna.

Le modalità e la tempistica per la creazione di tale elenco aperto e liberamente consultabile saranno oggetto di discussione da parte del CNPA.

Il lavoro svolto dal Gruppo di Lavoro si propone quindi di stimolare gli OPBA ad un innalzamento non solo degli standard qualitativi delle buone pratiche di ricerca, ma anche ad una apertura agli aspetti etici della sperimentazione che utilizza animali da

⁴⁴ https://www.salute.gov.it/imqs/C_17_pagineAree_4613_listaFile_itemName_1_file.pdf

laboratorio. Un organismo preposto al benessere animale efficace è in grado di apportare benefici sia agli animali e alla ricerca scientifica sia al personale che a vario titolo se ne prende cura. La diffusione capillare della “cultura della cura” affonda le proprie radici proprio nell’innalzamento degli standard minimi previsti dalla normativa vigente in relazione a composizione, professionalità e competenze espresse in seno all’OPBA.

Composizione OPBA prevista dal DLG 26/2014

L’Organismo Preposto al Benessere degli Animali è un organo collegiale e sovraordinato rispetto all’ente che lo ha costituito. È la sede in cui confluiscono anche compiti e responsabilità che fanno singolarmente capo ai suoi componenti di diritto: il responsabile del benessere (RBA), il veterinario designato (VD) e del membro scientifico (MS) (solo per lo Stabilimento Utilizzatore) ex art 25 D.lgs. 26/2014. È auspicabile che l’OPBA lavori a tempo pieno e deve essere obbligatoriamente presente in tutti gli stabilimenti allevatori, fornitori ed utilizzatori che ospitano animali destinati a scopi scientifici e/o educativi (ex punto 31, art 26 Direttiva 63/2010/EU). Tutti i componenti dell’OPBA operano in totale regime di riservatezza e vige l’obbligo di registrare e conservare traccia di tutte le azioni messe in campo.

Compiti previsti dalla legge

I compiti minimi assegnati per legge all’OPBA possono essere distinti in cinque macrocategorie: consulenza, valutazione, programmazione, amministrazione ed assistenza, includendo ovviamente anche le attività che fanno capo singolarmente a VD e RBA.

In generale gli organismi preposti al benessere animale hanno l’onere della supervisione e della gestione dell’applicazione ordinaria del principio delle 3R, monitorano le attività in corso, esaminano i risultati del lavoro svolto e contribuiscono all’elaborazione di una proposta di progetto.

L’OPBA assume un ruolo centrale nella diffusione della cultura della cura negli stabilimenti di allevamento, di fornitura e di utilizzo e tanto più è efficace nell’espletamento delle proprie funzioni migliore sarà l’esperienza degli animali nel corso della loro vita.

L’OPBA dovrebbe costruire un rapporto collaborativo e mai conflittuale con tutto il personale che, a vario titolo, ha a che fare con l’allevamento e l’utilizzo degli animali: ricercatori, tecnici addetti alle procedure, addetti all’animal care; tenendo sempre a mente che il fine ultimo del proprio operato è la salvaguardia del benessere animale attraverso la promozione del principio delle 3R. L’OPBA dovrebbe lavorare al fianco dei ricercatori, essere autorevole ma non autoritario, incoraggiare la comunicazione

sistematica di problemi connessi col benessere animale e promuovere il lavoro “di squadra”.

In particolare, le attività di consulenza riguardano la definizione di procedure operative standard personalizzate relativamente all’acquisizione, sistemazione, cura ed uso degli animali alla luce delle più moderne conoscenze scientifiche e del principio delle 3R. Gli OPBA dovrebbero anche preoccuparsi di individuare e diffondere le “Good Practices” per tutti quegli aspetti che non sono presi adeguatamente in considerazione dalla normativa. Tra gli argomenti da approfondire sicuramente vale la pena elencare il trasporto degli animali, l’individuazione di fornitori qualificati (ad esclusione delle specie dell’allegato I), la gestione degli accoppiamenti per evitare eccedenze di animali, l’allevamento di linee genetiche modificate con o senza fenotipo sofferente, le modalità di approccio, la socializzazione tra conspecifici, la gestione e il reinserimento di animali selvatici.

Relativamente all’applicazione del principio delle 3R, all’interno dell’OPBA dovrebbero essere presenti competenze specifiche in grado di supportare i ricercatori nella definizione del protocollo sperimentale, nella scelta delle unità campionarie e individuazione delle modalità di campionamento, nella fornitura di arricchimenti ambientali (refinement), nel dimensionamento del gruppo in rapporto agli obiettivi prefissati (reduction), nella ricerca di metodi alternativi che escludano il ricorso all’animale vivo ove possibile (replacement) ed infine nella riabilitazione dei soggetti utilizzati e non nelle procedure sperimentali (rehabilitation).

La promozione dell’aggiornamento professionale del personale elencato all’art 23, la programmazione degli spazi di alloggiamento all’interno degli stabulari, la manutenzione di apparecchiature, e la verifica sistematica del loro funzionamento, rientrano ad esempio a pieno titolo tra le incombenze di cui dovrebbero farsi carico tutti i membri dell’OPBA, a prescindere delle responsabilità implicite nella figura del RBA. Tutto ciò infatti potrebbe avere ripercussione dirette sul benessere degli animali, così come ad esempio dovrebbe farsi carico della gestione dei programmi di riutilizzo degli animali (ex art 16 D.lgs 26/2014), anche tramite la sistematica revisione delle valutazioni retrospettive prodotte dal Principal Investigator (PI)⁴⁵.

Infine, le attività di tipo amministrativo che vanno dalla preparazione del parere motivato, all’inoltro della documentazione tramite sistema informativo, alla supervisione dei progetti in corso, alla rendicontazione annuale degli animali utilizzati (solo per citarne alcune) sono da ritenersi parte dei compiti dell’OPBA.

⁴⁵ Responsabile del Progetto (*nde*)

Nella tabella sottostante sono elencati i principali compiti previsti dalla normativa suddivisi per ruolo:

Ruolo	Compiti
Responsabile Benessere Animale	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemazione ed accudimento degli animali: <ul style="list-style-type: none"> - Alloggio - Ambiente - Alimentazione - Acqua - Accudimento - bisogni fisiologici e comportamentali - controlli giornalieri - azioni correttive • Supervisionare e contribuire alla formazione ed aggiornamento del personale che a vario titolo opera direttamente sugli animali in relazione alla cultura della cura • Assicurare il corretto funzionamento e la manutenzione ordinaria/straordinaria delle attrezzature finalizzate al ricovero, gestione e assistenza degli animali
Veterinario Designato	<ul style="list-style-type: none"> • Consulenza, assistenza e mantenimento degli animali tramite buona esecuzione delle procedure • Assistenza veterinaria agli animali (anche selvatici) • Garantire la disponibilità di relazioni sullo stato sanitario e sul benessere degli animali definendone frequenza, disamina e feedback operativi • Gestire i programmi di liberazione e reinserimento • Soppressione e utilizzo dei metodi di eutanasia • Fornire consulenza in merito al riutilizzo degli animali e/o eutanasia • Prescrivere le modalità per il benessere ed il trattamento terapeutico degli animali

<p>OPBA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consiglia il personale su: <ul style="list-style-type: none"> - acquisizione - sistemazione - cura/accudimento - impiego degli animali • Predisposizione di sistemi di valutazione obiettivi e condivisi per il riconoscimento del dolore, del distress e delle sofferenze • Supervisione del programma di animal care and use tramite policy e procedure operative standard/istruzione operative e pareri scritti in merito ai programmi ed anche alle modalità di: <ul style="list-style-type: none"> - Acquisizione - trasporto e biosicurezza - alloggiamento e cura - arricchimento ambientale - strategie di socializzazione - affidamento e reinserimento degli animali - metodi ottimali per il campionamento e le somministrazioni delle sostanze • Attiva procedure per la registrazione, la comunicazione e la gestione di situazioni difformi da quanto previsto dalle SOP per evitare il ripetersi di eventuali problemi • Promuovere e valutare la formazione e l'aggiornamento professionale del personale • Promuovere e supervisionare l'applicazione del principio delle 3R • Garantire la revisione indipendente del proprio operato e dei progetti di ricerca • Garantire un'adeguata visibilità delle procedure operative e delle modalità di lavoro, obiettivi e priorità dell'OPBA
-------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Garantire un’adeguata comunicazione interna tra i membri dello stesso stabilimento al fine di condividere e perfezionare tecniche diffuse • Garantire un’adeguata comunicazione tra OPBA e CNPA • Garantire un’adeguata comunicazione tra OPBA e l’autorità competente responsabile della valutazione del progetto • Monitorare lo sviluppo e gli esiti dei progetti di ricerca attraverso l’esecuzione di verifiche a medio termine e l’esame delle relazioni sugli studi pilota • Preparare il parere motivato ed inoltrare le domande all’autorità competente
--	--

Criticità degli OPBA

La diversa natura degli enti, la diversa composizione e numero dei membri che compongono gli OPBA, hanno inevitabilmente portato all’adozione di metodologie differenti e disomogenee all’interno delle Istituzioni che si occupano di ricerca. Tale eterogeneità, pur rispettando i termini di legge, non ha contribuito ad aumentare la qualità delle procedure e l’armonizzazione tra OPBA.

L’identificazione della composizione “ottimale” degli OPBA, si propone non soltanto di garantire la totale capacità di assolvere ai compiti assegnati dalla normativa, ma ulteriormente di soddisfare le funzioni dettagliate dal documento di lavoro (WD) “Organismi preposti al benessere degli animali e Comitati Nazionali” del 9/10 Ottobre 2014.

In tale contesto, le responsabilità in capo agli OPBA riguardano una ampia gamma di aspetti tecnici, gestionali e scientifici ed implicano la necessità di un adeguato livello di conoscenza, competenza ed esperienza di contesto da parte delle singole professionalità che ne fanno parte. Da qui nasce l’esigenza di integrare l’OPBA, ove necessario, con professionalità, competenze ed esperienze provenienti da altri OPBA e non.

Sulla base della nostra analisi, e tenendo in considerazione le differenze strutturali delle Istituzioni ed Enti di Ricerca, Università e Industria, il Gruppo di Lavoro ha cercato di definire quella che potrebbe essere la composizione ottimale di un OPBA in grado di garantire la piena realizzazione degli obiettivi.

In particolare, suggeriamo che all'interno di ogni organismo dovrebbero essere espresse oltre che le competenze del RBA, del VD e del Membro Scientifico (in caso di stabilimento utilizzatore), anche quelle di un biostatistico, di un esperto formatore, un esperto in tecnologie di sostituzione, un esperto in modellistica animale, un bioeticista, un esperto in divulgazione scientifica e/o di comunicazione, un esperto in biosicurezza. Per assolvere in maniera efficace a tutti i compiti assegnati dalla norma non vi è dubbio quindi che ciascun OPBA dovrebbe possedere al proprio interno un adeguato livello di conoscenze e competenze in una serie di ambiti essenziali per garantire il benessere degli animali allevati, alloggiati o utilizzati e la sicurezza del personale.

Nella realtà infatti, la maggior parte degli OPBA, istituiti su scala nazionale, hanno scelto di dotarsi di una composizione più ampia rispetto a quella minima prevista dall'art 25 D.lgs 26/2014.

La composizione ottimale dell'OPBA dovrebbe essere tale da coprire tutte le necessità senza incidere sulla propria efficienza, un numero eccessivo di persone coinvolte potrebbe far correre il rischio di rendere più macchinoso e lungo il processo decisionale.

Proposte conclusive

In conclusione, un organismo preposto al benessere animale efficace, in grado cioè di garantire la "buona" scienza e benefici reali per gli animali allevati, forniti ed utilizzati dipende decisamente dal livello di competenze espresse dai propri membri; ciascuno dei quali dovrebbe possedere una formazione adeguata, continua e documentata in linea con i principi delle 3R. Le competenze necessarie per assolvere ai propri compiti sono molteplici e talvolta potrebbe essere necessario ricorrere alla collaborazione di ulteriori esperti. La disponibilità di una rete di esperti esterni, consolidata ed oggettivamente riconosciuta, come già espresso più volte nell'ambito dei lavori del gruppo ed in sede di plenarie, potrebbe costituire una valida alternativa all'inserimento stabile di ulteriori membri all'interno dei singoli OPBA a vantaggio di una maggiore garanzia di riservatezza, di un sensibile risparmio in termini di risorse impiegate (tempo, persone, denaro) ma soprattutto, nelle istituzioni più complesse, di un maggior equilibrio tra le diverse professionalità espresse dai componenti.

L'elenco degli esperti dovrebbe essere creato a partire dagli stessi OPBA, ciascun membro può infatti proporsi come esperto in un determinato settore e mettersi a disposizione dell'intera comunità scientifica previa valutazione oggettiva delle competenze acquisite. In tale elenco aperto e volontario, potrebbero confluire esperti di differenti discipline scientifiche quali ed esempio: etologia, zoologia, tecnologia di sostituzione, biostatistica, biosicurezza, assicurazione/certificazione di Qualità, comunicazione, divulgazione scientifica, bioetica, anesthesiologia - terapie antalgiche e modellistica animale specifica nei molteplici ambiti di competenza (modelli chirurgici, infettivi, ecc).

Bibliografia

Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici;

DECRETO LEGISLATIVO 4 marzo 2014, n. 26 Attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici;

Commissione Europea: Documento di lavoro sulla conformità alle prescrizioni della direttiva per gli organismi preposti al benessere degli animali e i comitati nazionali, 9-10 ottobre 2014;

The Bodies in Charge of Animal Welfare: What They Do and What They Could Do?
Giuliano Grignaschi, Veronica Redaelli, Fabio Luzi and Massenzio Fornasier. *Front Physiol.* 2018; 9: 391

PROCEDURE STANDARD PER LA VALUTAZIONE DEL PROGETTO: TEMPI, METODI, UNIFORMITÀ DI GIUDIZIO

Componenti Gruppo di Lavoro

Federica Ariu	<i>Università degli Studi di Sassari</i>
Marta Baliotti (Co-editor)	<i>UOC Neurobiologia dell'Invecchiamento IRCCS INRCA, Ancona</i>
Elisabetta Barocelli	<i>Dipartimento di scienze degli alimenti e del farmaco, Università degli Studi di Parma</i>
Renata Battini	<i>Dipartimento di Scienze della Vita e CSSI, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena</i>
Rosalia Bertorelli	<i>Translational Pharmacology Facility, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova</i>
Paolo Campedelli	<i>Esperto, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Francesca Corti	<i>Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze</i>
Rosanna Di Maggio⁴⁶	<i>Università degli Studi La Sapienza, Roma</i>
Luca Nicola Ferraro	<i>Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università degli Studi di Ferrara</i>
Alberto Finamore	<i>Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (CREA-AN), Roma</i>
Carla Gambarana	<i>Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena</i>
Monica Morini	<i>Animal Facility, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova</i>
Laura Piccoli	<i>APTUIT Evotec, Verona</i>
Elisa Tedeschi (Co-editor)	<i>CIRSAL, Università degli Studi di Verona</i>
Silvana Venturella	<i>Research Toxicology Centre S.p.A., Pomezia</i>
Francesco Zappulla⁴⁷	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>

⁴⁶ Attualmente Università degli Studi di Milano Statale

⁴⁷ Attualmente Azienda USL Umbria 2

Il capitolo raccoglie documenti di indirizzo finalizzati ad uniformare le modalità operative e le tempistiche degli Organismi Preposti al Benessere degli Animali (OPBA) nell'iter di valutazione dei progetti di ricerca, dei progetti scientifici (Notifiche) e delle valutazioni retrospettive. Il capitolo contiene: i) una flowchart che descrive il flusso di lavoro tra OPBA e Responsabile del Progetto, corredata di note esplicative e suggerimenti operativi; ii) un form per la compilazione del parere motivato per i progetti di ricerca (art. 26, comma 1, D.Lgs 26/14) a supporto della cui compilazione sono state fornite indicazioni per l'analisi critica dell'allegato VI; iii) un form per la compilazione del parere motivato per le valutazioni retrospettive (art. 32, D.Lgs 26/14), anche esso supportato da suggerimenti per la corretta valutazione dello Schema per la raccolta di informazioni.

Introduzione

L'Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA), tra i compiti previsti ai sensi dell'articolo 26 comma 1 del D.Lgs 26/2014, è chiamato a:

- “esprimere un parere motivato sui progetti di ricerca e sue eventuali modifiche, dandone comunicazione al responsabile del progetto” (lettera d);
- “inoltrare le domande di autorizzazione dei progetti di ricerca di cui agli articoli 31 e 33, dandone comunicazione al responsabile del progetto” (lettera e);
- “seguire lo sviluppo e l'esito dei progetti di ricerca tenendo conto degli effetti sugli animali utilizzati nonché individuando e fornendo consulenza su elementi che contribuiscano ulteriormente ai principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento” (lettera f).

Affinché tutti gli OPBA possano assolvere in maniera efficace ed efficiente i sopracitati compiti è necessario che ci sia uniformità dei tempi e dei modi operativi ed è a tal fine che sono state redatte linee di indirizzo che guidino e supportino l'iter valutativo dei progetti di ricerca, dei progetti scientifici (Notifiche) e delle valutazioni retrospettive.

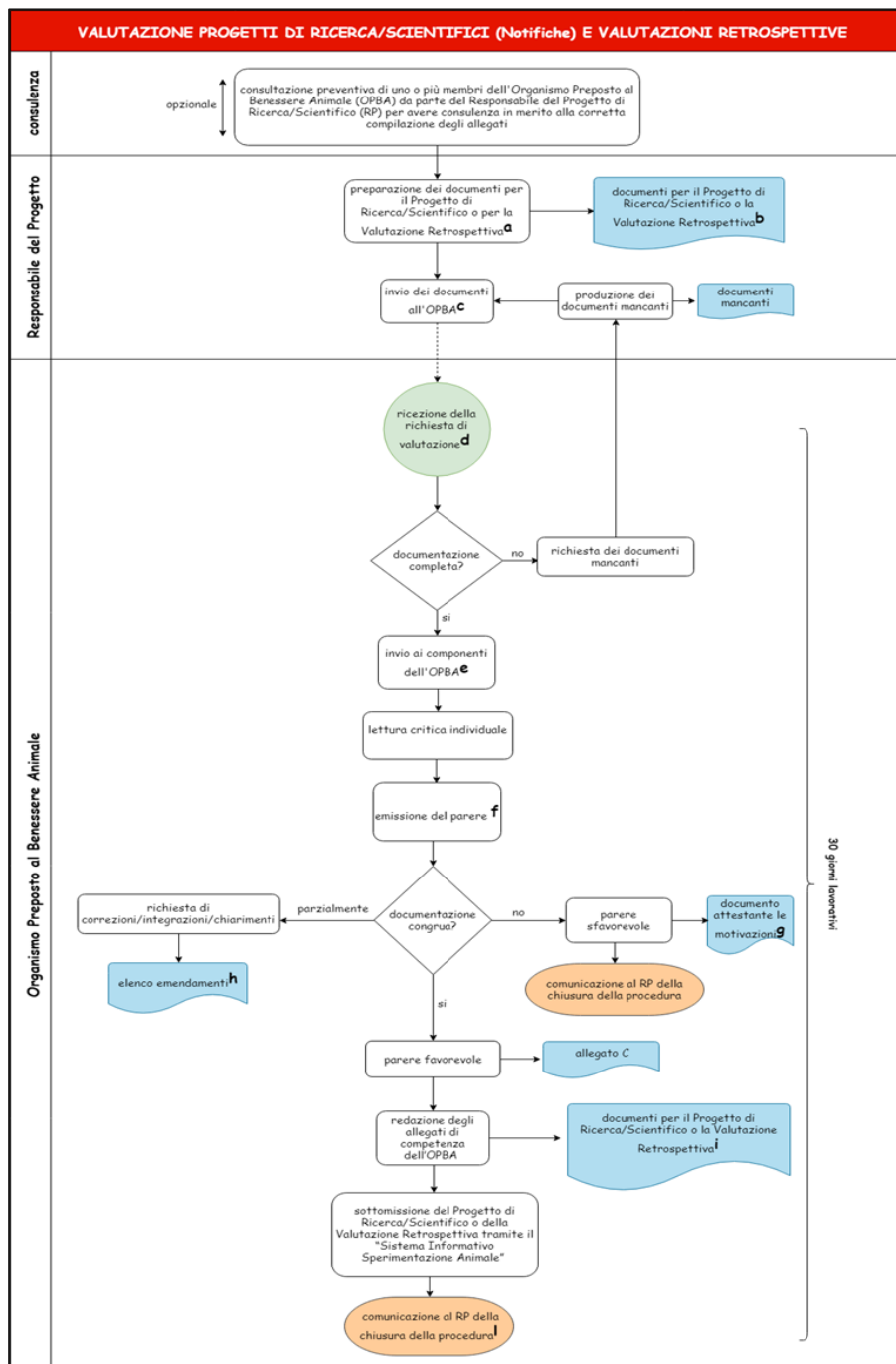
È stata creata una *flowchart* che dettaglia le tempistiche e le modalità di assolvimento sia delle attività dell'OPBA sia dell'interazione con il responsabile di progetto, fornendo alternative metodologiche che tengano conto delle differenze esistenti tra gli enti, pur nel rispetto dell'omogeneità complessiva.

Si è poi redatto un *form* per la stesura del parere motivato sui progetti di ricerca (allegato C) che ingloba i punti descritti al comma 2 dell'articolo 26; per supportarne e uniformarne la compilazione si è prodotta, inoltre, una guida per l'analisi critica dell'allegato VI. Questo ultimo documento individua le parti dell'Allegato VI da cui ricavare le informazioni necessarie alla compilazione del *form* ed elenca per ciascun punto da compilare una serie di domande che aiutano ad estrapolarle.

E' stato proposto, infine, un *form* per la stesura del parere motivato sulle valutazioni retrospettive; oltre a tener conto di quanto all'articolo 32, si sono ampliati gli aspetti per definire la correttezza dello svolgimento dei progetti di ricerca in modo da incrementare il valore dei dati raccolti in un'ottica di miglioramento continuo della ricerca preclinica in termini di tutela del benessere animale e di ottimizzazione dei risultati scientifici prodotti.

Il fine complessivo del lavoro svolto è stato, quindi, quello di garantire trasparenza, rigore valutativo, conformità di giudizio, raccolta *post hoc* di informazioni rilevanti e affidabili e, non ultimo per importanza, certezza temporale ai responsabili di progetto.

Flusso di lavoro per la valutazione dei Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici (Notifiche) e Valutazioni Retrospective



Note alla flowchart

a

Sul sito dell'Ente dovrebbero essere facilmente reperibili:

1. composizione dell'OPBA (generica o dettagliata a scelta di ciascun Ente) e calendario delle riunioni (se modalità operativa adottata);
2. documenti necessari alla presentazione di un Progetto di Ricerca/Scientifico (Notifica) o di una Valutazione Retrospectiva, scaricabili in forma protetta (i.e. compilabili solo nelle parti di competenza del RP);
3. procedure e linee guida di riferimento per la redazione.

Nell'eventualità che l'Ente non voglia rendere consultabili a tutta l'utenza le informazioni sopracitate, dovrebbe essere esplicitamente indicato un riferimento interno (e.g. un numero telefonico o un indirizzo e-mail) a cui rivolgersi per ottenerle.

b

I documenti da presentare da parte del RP sono riportati in calce come scheda in modalità *check list*.

c

In caso di incontri calendarizzati, l'invio deve avvenire entro i tempi stabiliti dal singolo OPBA e comunque non oltre 15 giorni lavorativi prima della riunione successiva altrimenti la valutazione verrà automaticamente assegnata alla data seguente.

d

1. casella di posta elettronica dell'OPBA;
 2. PEC dell'Ente con immediato inoltro alla casella di posta elettronica dell'OPBA.
- l'OPBA si fa carico di notificare al RP l'avvenuto ricevimento della documentazione;
- la consultazione della casella di posta elettronica dell'OPBA dovrebbe essere quotidiana nei giorni lavorativi.

e

1. nel caso in cui uno dei membri dell'OPBA sia Responsabile di Progetto (RP) o Responsabile dell'esecuzione degli esperimenti o rientri tra il personale elencato nella tabella delle competenze verrà escluso dall'*iter* valutativo;
2. per quel che riguarda i Membri Scientifici, si selezioneranno quelli competenti sull'argomento e, se non disponibili "*in house*", si potranno contattare esperti esterni in accordo alle procedure vigenti nell'Ente.

f

1. l'emissione del parere può avvenire o tramite riunione (anche per via telematica) o per confluenza dei contributi elaborati singolarmente (sotto la responsabilità del Presidente, ove presente, o del Responsabile del Benessere Animale);
2. in caso di mancata unanimità, il parere sarà espresso a maggioranza con possibilità di evidenziare nell'allegato C le valutazioni discordanti.

g

Il documento potrà essere redatto a discrezione dell'OPBA (e.g. verbale, allegato VI con evidenziate le criticità, allegato C con parere sfavorevole, ...).

h

Il RP deve provvedere all'invio dei documenti emendati con le parti nuove/modificate evidenziate e facilmente identificabili entro il lasso temporale esplicitamente indicato dall'OPBA; sarà poi discrezione dell'OPBA emettere parere (in caso di emendamenti totalmente soddisfatti) o richiedere un'ulteriore revisione.

i

I documenti da presentare da parte del RP sono riportati in calce come scheda in modalità *check list*.

l

1. al fine di consentire al RP di rispondere nei tempi previsti (30 giorni lavorativi) ad un'eventuale richiesta di integrazione/chiarimento, il monitoraggio della piattaforma deve avvenire almeno a giorni lavorativi alterni; la comunicazione al RP di eventuali richieste da parte del Ministero della Salute o dell'Istituto Superiore di Sanità dovrà essere inoltrata entro massimo 3 giorni lavorativi;

2. il RP ha a disposizione 10 giorni lavorativi (con possibilità di estensione del periodo, previo accordo con l'OPBA) per fornire la risposta ed inviarla alla casella di posta elettronica dell'OPBA o alla casella PEC dell'ente;
3. dalla ricezione del materiale prodotto dal RP, l'OPBA provvede al suo invio entro massimo 7 giorni lavorativi, fatta eccezione per i casi in cui le modifiche apportate richiedano la rivalutazione e la redazione di un nuovo parere motivato (e.g. ridefinizione del grado di severità delle procedure) –in questo caso l'OPBA definirà autonomamente i giorni lavorativi necessari, rispettando il limite imposto dalla normativa (vedi punto 1).

Per i progetti multicentrici, il RP dovrà inviare la richiesta di valutazione del Progetto di Ricerca (PR) all'OPBA principale, che, dopo aver emesso parere favorevole, provvederà all'invio dello stesso e di tutta la documentazione visionata agli OPBA degli altri centri coinvolti. Per le valutazioni dei singoli OPBA valgono i tempi già indicati, mentre per gli invii tra OPBA si prevede un massimo di 7 giorni lavorativi. Una volta emessi tutti i pareri positivi e prodotta la documentazione a carico dell'OPBA, l'OPBA principale provvederà alla sottomissione del materiale in piattaforma.

In merito alla redazione delle Valutazioni Retrospective, gli OPBA sono invitati a rendere edotti i RP dell'obbligatorietà dell'espletamento dell'attività nonché della natura propedeutica della stessa alla presentazione di progetti futuri. Una modalità operativa potrebbe prevedere il chiarimento della questione al momento della comunicazione dell'approvazione del PR e la richiesta, alla chiusura dello stesso, per un'unica volta, di produrre il documento entro 6 mesi (e comunque prima della presentazione di un PR correlato al precedente).

In merito alla presentazione delle Valutazioni Intermedie, gli OPBA sono invitati a rendere edotti i RP dell'obbligatorietà dell'espletamento dell'attività nei termini indicati al momento del rilascio dell'autorizzazione, nonché della natura mandatoria della sospensione dell'attività sperimentale in attesa della risposta da parte del Ministero della Salute. L'*iter* valutativo da parte dell'OPBA è lo stesso della Valutazione Retrospectiva.

In caso il Ministero della Salute dia parere sfavorevole, il PR è da ritenersi chiuso; in caso il Ministero della Salute dia parere condizionato vige l'obbligo di adozione di quanto prescritto.

In conformità all'articolo 31, comma 14, qualsiasi modifica significativa apportata a Progetti di Ricerca già autorizzati dovrà essere comunicata al Ministero della Salute e da esso esplicitamente autorizzata. Dovranno essere risottomessi solo i documenti interessati dalle modifiche -che dovranno risultare immediatamente individuabili- in aggiunta ai quali dovrà essere redatta una relazione dettagliata ed esauriente delle motivazioni dei cambiamenti; da parte dell'OPBA dovrà essere preventivamente emesso parere positivo nonché elaborati tutti i documenti a suo corredo in accordo alla *flowchart*.

Check list dei documenti di competenza del RP da preparare per Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici (Notifiche) e Valutazioni Retrospective

Progetto di Ricerca

1. richiesta di valutazione da parte dell'OPBA
2. allegato VI
3. allegato IX
4. allegato A
5. CV del RP, del Responsabile dell'esecuzione degli esperimenti e del personale elencato nella tabella delle competenze
6. documento d'identità del RP
7. documento attestante la copertura economica (e.g., codice del *Grant*, verbale a firma del Direttore Scientifico/Direttore di Dipartimento, ...)
8. autocertificazione dell'RP dell'assenza di sentenze definitive per uno dei reati di cui agli art. 544 bis, 544 ter e 727 del c.p., nonché per quelli di cui agli articoli 4 e 5 della legge 4 novembre 2010, n. 201

Progetto Scientifico (Notifiche)

1. richiesta di valutazione da parte dell'OPBA
2. allegato VI semplificato
3. CV del RP e del personale elencato nella tabella delle competenze
4. documento d'identità del RP
5. documento attestante la copertura economica (e.g., codice del *Grant*, verbale a firma del Direttore Scientifico/Direttore di Dipartimento, ...)
6. autocertificazione dell'RP dell'assenza di sentenze definitive per uno dei reati di cui agli art. 544 bis, 544 ter e 727 del c.p., nonché per quelli di cui agli articoli 4 e 5 della legge 4 novembre 2010, n. 201
7. documento attestante l'impossibilità di reperire il materiale tramite la BDNS (su carta intestata dell'Ente, dovranno essere esplicitate le motivazioni tecnico/scientifiche e dovrà essere dichiarato che si è provveduto a formulare apposita richiesta senza aver ottenuto riscontro positivo)

Valutazione Retrospectiva

1. richiesta di valutazione da parte dell'OPBA
2. scheda di Valutazione Retrospectiva di fine Progetto di Ricerca

Check List dei documenti di competenza dell'OPBA da preparare per Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici (Notifiche) e Valutazioni Retrospettive

Progetto di Ricerca

1. autocertificazione resa da uno o più componenti dell'OPBA sulla competenza del personale che partecipa al Progetto di Ricerca
2. autocertificazione sulla competenza e sull'assenza di conflitto di interessi sul Progetto di Ricerca resa dal Membro Scientifico dell'OPBA
3. CV del Membro Scientifico
4. documento d'identità del Membro Scientifico
5. documento/i d'identità del membro/i che hanno autocertificato la competenza del personale che partecipa al Progetto di Ricerca
6. parere favorevole

Progetto Scientifico (Notifica)

1. autocertificazione resa da uno o più componenti dell'OPBA sulla competenza del personale che partecipa al Progetto Scientifico
2. autocertificazione sulla competenza e sull'assenza di conflitto di interessi sul Progetto Scientifico resa dal Membro Scientifico dell'OPBA
3. CV del Membro Scientifico
4. documento d'identità del Membro Scientifico
5. documento/i d'identità del membro/i che hanno autocertificato la competenza del personale che partecipa al Progetto Scientifico
6. parere favorevole

Valutazione Retrospettiva

1. autocertificazione sulla competenza e sull'assenza di conflitto di interessi sul Progetto di Ricerca resa dal Membro Scientifico dell'OPBA
2. CV del Membro Scientifico
3. documento d'identità del Membro Scientifico
4. parere favorevole

Parere Motivato espresso dall' Organismo Preposto al Benessere degli Animali per Progetto di Ricerca ai sensi dell'Art. 26 Comma 1, Decreto Legislativo N. 26, 04 marzo 2014

L'Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA), in ottemperanza al comma 1 dell'art. 26 del D.Lgs 26/2014, in data dd mm yyyy, ha valutato il Progetto di Ricerca

Titolo:

Responsabile Progetto di Ricerca:

Breve sinossi del Progetto di Ricerca che evidenzia gli obiettivi e la tipologia delle procedure. Sulla base della documentazione presentata (linee guida sulle modalità di presentazione della domanda di autorizzazione del Ministero della Salute) -risultata conforme (art. 31 comma 2 del D.Lgs 26/2014):

proposta del progetto (allegato A)

sintesi non tecnica (allegato IX)

schema per la presentazione di un Progetto di Ricerca (Allegato VI)

ESPRIME PARERE POSITIVO, avendo preso in esame i seguenti punti (art. 26 comma 2 del D.Lgs 26/2014)*:

1. Rilevanza tecnico-scientifica del progetto:

2. Obblighi derivanti dalle normative europee e internazionali o farmacopee per lo sviluppo e la sicurezza dei farmaci:

3. Applicazione del principio delle 3R:

Sostituzione

Riduzione

Affinamento

4. Adeguata formazione e congruità dei ruoli professionali del personale utilizzatore indicato nel progetto:

la valutazione del personale utilizzatore, in attesa del Decreto Formazione⁴⁸, verrà eseguita come da linee guida elaborate dal gruppo VI (patentino + scheda di autovalutazione della consapevolezza)

5. Valutazione del danno/beneficio:

*Se pertinente, fare esplicito riferimento all'esito di Valutazioni Retrospective e/o Valutazioni Intermedie di Progetti di Ricerca conclusi e/o *in itinere* di analogo argomento e ascrivibili al Responsabile di Progetto o ad altri professionisti elencati nella tabella delle competenze.

Alla valutazione del Progetto di Ricerca hanno partecipato i seguenti membri dell'OPBA**:

Dott./Dott.ssa AAA, Responsabile del Benessere Animale

Dott./Dott.ssa AAA, Veterinario Designato

Dott.ssa AAA, Membro Scientifico

**facoltativo

li, data

Presidente o
Responsabile del Benessere Animale

⁴⁸ I contenuti di questa sezione sono stati elaborati prima dell'uscita del decreto Ministeriale del 5 agosto 2021, e del Decreto Direttoriale 18 marzo 2022 del DG della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari.

Linea guida per la corretta valutazione dell'Allegato VI a supporto della redazione del Parere Motivato

1. Rilevanza tecnico-scientifica del progetto:

PARTI DELL'ALLEGATO VI A CUI FARE RIFERIMENTO:

- punto 15 "DURATA DEL PROGETTO DI RICERCA"
- punto 16 "OBIETTIVI DEL PROGETTO DI RICERCA"
- punto 17 "RAZIONALE DELLO STUDIO"
- punto 19 "LA RICERCA CHE SI INTENDE ATTUARE È STATA GIÀ EFFETTUATA"
- punto 21 "METODOLOGIA E TECNICA DELL'ESPERIMENTO"

Spunti per la valutazione:

- il *background* scientifico è presente, giustificato e ben documentato?
- gli obiettivi del progetto sono specifici, misurabili, raggiungibili, realistici, e compatibili con la sua durata (S.M.A.R.T.)?
- è evincibile la necessità della ricerca e la sua inevitabilità (*i.e.* non costituisce inutile duplicazione)?
- l'impatto sociale/economico è descritto e credibile?
- le voci bibliografiche e/o le linee guida regolatorie a supporto dell'esigenza di svolgere il progetto sono complete e aggiornate?
- esiste congruità tra obiettivi del progetto, copertura economica, numerosità degli animali, dotazione di personale e strutture?
- le metodiche e le tecniche applicate sono le più idonee?
- nel caso esistano metodiche/tecniche alternative rispetto a quelle proposte, c'è adeguata giustificazione sul perché non vengano applicate?
- il disegno sperimentale è supportato da eventuali dati preliminari (e.g. studi pilota)?

2. Obblighi derivanti dalle normative europee e internazionali o farmacopee per lo sviluppo e la sicurezza dei farmaci:

PARTI DELL'ALLEGATO VI A CUI FARE RIFERIMENTO:

- punto 16 "OBIETTIVI DEL PROGETTO DI RICERCA"
- punto 17, 1.3 "RAZIONALE DELLO STUDIO, eventuali ricadute nell'ambito della salute pubblica umana e/o animale (valore sociale)"
- punto 18 "DESCRIZIONE AI FINI DEL PROGETTO DI RICERCA (Art. 5, comma 1)"
- punto 21.3 "TECNICA DI ESECUZIONE DELLE PROCEDURE"

Spunti per la valutazione:

- nel caso di progetti regolatori:
 - o sono chiaramente riportate le richieste regolatorie a cui il progetto fa riferimento (e.g. prova di efficacia, prova di sicurezza, prova di biocompatibilità)?

- sono chiaramente riportati i riferimenti specifici (titolo e applicazione della linea guida, capitolo e paragrafi di riferimento) alle principali linee guida internazionali che prevedono l'utilizzo della sperimentazione *in vivo* (e.g. European Pharmacopeia, USP – US Pharmacopeia, CFR – Code of Federal Regulation, WHO Technical Report Series, ICH Safety (S) and Multidisciplinary (M) Guidelines, OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring, norme UNI EN 10993)?

3. Applicazione del principio delle 3R:

PARTI DELL'ALLEGATO VI A CUI FARE RIFERIMENTO:

- punto 20 "DICHIARAZIONE RIFERITA Art. 13, Comma 2 del Decreto"
- punto 21 "METODOLOGIA E TECNICA DELL'ESPERIMENTO"
- punto 21.1 "CRITERI DI SELEZIONE DEL CAMPIONE"
- punto 21.2 "CONSIDERAZIONI STATISTICHE"
- punto 21.3. "TECNICA DI ESECUZIONE DELLE PROCEDURE"
- punto 24 "EFFETTI AVVERSI E MISURE PER RIDURRE, EVITARE ED ATTENUARE QUALSIASI FORMA DI SOFFERENZA PER L'ANIMALE DALLA NASCITA ALLA MORTE"
- punto 26 "CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITA' DELLA PROCEDURA ai sensi dell'art. 15 allegato VII"
- punto 27 "USO DI ANESTESIA DURANTE LE PROCEDURE SPERIMENTALI"
- punto 28 "INDICARE MODALITA' E TIPO DI ANESTESIA"
- punto 29 "MODALITA' E TIPO DELL'EVENTUALE TERAPIA ANTIDOLORIFICA"
- punto 30 "INDICARE L'EVENTUALE MODALITA' DI SOPPRESSIONE DEGLI ANIMALI"
- punto 31 "IL METODO DI SOPPRESSIONE È COMPRESO NELL'ELENCO DI CUI ALL'ALLEGATO IV"
- punto 32 "AL TERMINE DELLE PROCEDURE SPERIMENTALI GLI ANIMALI SONO RIUTILIZZATI NEL RISPETTO DELLE CONDIZIONI DI CUI ALL'ART. 6"

Spunti per la valutazione:

SOSTITUZIONE

- la revisione della letteratura di riferimento è aggiornata e sufficientemente esaustiva da supportare il fatto che il modello animale è la scelta di elezione?
- sono riportate evidenze, ove appropriato, dell'avvenuta consultazione di banche dati relative alla disponibilità di metodi alternativi (e.g. **test regolatori**: www.oecd.org, <http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu> ; **ricerca**: <http://www.go3r.org> per "semantic research to avoid animal experiments", databases and/or publications of ECVAM or FRAME on in vitro methods, http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/databases, protocolli INVITTOX; **educazione**: Norina (Database of Alternatives to [Laboratory Animals-http://oslovet.veths.no/norina/](http://oslovet.veths.no/norina/)), Eurca (<http://www.eurca.org>), <http://www.interniche.org/en/resources/book>), NCA-Netherlands Centre Alternatives to Animal Use (<http://www.nkca.nl/algemeen/menu/english/>)?
- ove applicabile, è stata prevista la sostituzione delle procedure che possono essere espletate *in vitro* o *in silico*?
- è stata valutata la possibilità di utilizzare animali non senzienti (e.g. *Caenorhabditis elegans*)?

RIDUZIONE

- è giustificata la numerosità totale di animali richiesta:
 - l'obiettivo primario è chiaramente definito?
 - l'*effect size* atteso è supportato da documentazione bibliografica o da studi pilota precedentemente condotti?
 - *alpha* e *beta error* sono adeguati?
 - è riportata la metodologia impiegata?
- è stata attentamente giustificata la possibilità di usare lo stesso animale per più procedure?
- è previsto un piano di condivisione, se possibile, del materiale espiantabile e non utilizzato nel progetto (e.g. allestimento temporaneo di una biobanca, condivisione nella BDNS, ...)?
- nel caso di progetti in ambito regolatorio sono citate le linee guida che stabiliscono la numerosità minima degli animali?
- sono chiaramente descritte le valutazioni che hanno portato alla definizione del disegno sperimentale finale (e.g. per la ricerca farmaceutica e per la valutazione dei biomateriali da impianto, caratteristiche chimiche, farmacocinetiche e farmacologiche del composto, prove di citotossicità, ...)?
- è stato ottimizzato l'uso dei gruppi di controllo (e.g. utilizzando, se possibile, lo stesso gruppo per confrontare più procedure oppure riducendo la numerosità degli animali di controllo rispetto agli animali in sperimentazione là dove le variabili interagenti su di essi siano inferiori)?

-

AFFINAMENTO

- per ogni singola procedura sono stati valutati i possibili effetti avversi e le modalità di *refinement* applicabili per ridurli?
- è descritta una scala di valutazione e la sua modalità di registrazione che consideri la gravità sia delle singole procedure che della loro somma complessiva?
- sono riportati l'adozione di un sistema di monitoraggio dello stato di benessere dell'animale e la pianificazione degli interventi per ridurre al minimo la sofferenza?
- sono dettagliatamente descritti i criteri per l'applicazione degli *endpoint* umanitari (<https://www.nc3rs.org.uk/humane-endpoints>)?
- nel caso di animali geneticamente modificati (GM), viene esplicitamente definita la condizione di "fenotipo sofferente" o "fenotipo non sofferente"? L'appartenenza all'una o all'altra condizione è supportata da riferimenti bibliografici o sono fornite informazioni sufficienti per valutarla?
- nel caso di animali GM a fenotipo ignoto sono state seguite le indicazioni riportate in "National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes-CORRIGENDUM of 24 January 2013-Working document on genetically altered animals"?
- sono presenti riferimenti bibliografici o adeguate informazioni a supporto della scelta degli analgesici/anestetici, del loro dosaggio e delle vie di somministrazione (e.g. consultazione con il Veterinario Designato)?
- nel caso in cui la morte dell'animale rappresenti l'*endpoint* dello studio, si è motivata in maniera esauriente l'inevitabilità della scelta e sono adeguatamente riportate le misure previste per ridurre al minimo la sofferenza dell'animale?

- nel caso si renda necessario derogare per le finalità dello studio ad uno o più dei requisiti di stabulazione all'allegato III (*e.g.* alloggio singolo), sono descritti in maniera esaustiva gli effetti attesi sull'animale e gli accorgimenti previsti per mitigarli, quando ciò è compatibile con le finalità dello studio?
- sono stati esaustivamente descritti i metodi di arricchimento ambientale adottati nella stabulazione (*e.g.* carta nido, *shelter*, bastoncini di legno, giochi)?
- è stata ipotizzata la possibilità di non procedere all'eutanasia degli animali al termine della sperimentazione valutando, dopo congruo periodo e avuto il parere favorevole del Veterinario Designato, il *rehoming*?

4. Adeguata formazione e congruità dei ruoli professionali del personale utilizzatore indicato nel progetto:

PARTI DELL'ALLEGATO VI A CUI FARE RIFERIMENTO:

- Punto 9. "ELENCO E COMPETENZE DEL PERSONALE CHE PARTECIPA AL PROGETTO DI RICERCA"
- Punto 35. "CV DEL RESPONSABILE DEL PROGETTO"

Spunti per la valutazione

- è disponibile documentazione (CV, pubblicazioni, partecipazioni a congressi, frequenza di corsi -con o senza parti pratiche-, precedenti protocolli approvati dal Ministero della Salute, ...) attestante che il Responsabile del Progetto di Ricerca abbia adeguata conoscenza scientifica e sufficiente esperienza nel settore di studio in cui si inserisce il progetto?
- tutto il personale coinvolto possiede conoscenze/competenze sulla specie che sarà utilizzata, relativamente al proprio ruolo? In particolare (vedasi allegato V D.Lgs 26/14):
 - il personale coinvolto ha competenze in materia di sostituzione, riduzione e perfezionamento?
 - il personale coinvolto ha competenze in materia di riconoscimento del dolore, della sofferenza e dell'angoscia proprie della specie utilizzata nel progetto?
 - il personale coinvolto ha competenze in materia di comportamento della specie utilizzata, sull'allevamento e sulle modalità di arricchimento?
 - il personale coinvolto ha competenze in materia di anestesia, metodi analgesici, soppressione e applicazione di *endpoint* umanitari?
 - c'è idoneo *knowhow* per la realizzazione di ciascuna procedura prevista?
 - sono presenti tutti i ruoli professionali necessari allo svolgimento del progetto?
- per eventuale personale in formazione:
 - è chiaramente definito il percorso di acquisizione delle conoscenze, di svolgimento dell'esperienza pratica, e della valutazione della competenza sviluppata?
 - è/sono indicata/e la/le figura/e che fungerà/fungeranno da supervisore?

5. Valutazione del danno/beneficio:

PARTI DELL'ALLEGATO VI A CUI FARE RIFERIMENTO:

- punto 16 "OBIETTIVI DEL PROGETTO DI RICERCA"
- punto 17 "RAZIONALE DELLO STUDIO"
- punto 20.1 "Sostituzione, Riduzione, Affinamento"
- punto 20.2 "Rapporto danno/beneficio"
- punto 21 "METODOLOGIA E TECNICA DELL'ESPERIMENTO"
- punto 24 "EFFETTI AVVERSI E MISURE PER RIDURRE, EVITARE ED ATTENUARE QUALSIASI FORMA DI SOFFERENZA PER L'ANIMALE DALLA NASCITA ALLA MORTE"
- PUNTO 25 "LA MORTE DELL'ANIMALE È L'EVENTO FINALE (ENDPOINT) DELLA PROCEDURA?"
- punto 26 "CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITA' DELLA PROCEDURA ai sensi dell'art. 15 allegato VII"
- punto 28 "MODALITÀ E USO DI ANESTESIA"
- punto 29 "MODALITÀ E TIPO DELL'EVENTUALE TERAPIA ANTIDOLORIFICA"

Spunti per la valutazione

Danno

- le singole procedure sono sufficientemente dettagliate da rendere oggettivabile il danno arrecato?
- è chiaramente indicato il fenotipo sofferente o non sofferente degli animali GM?
- è chiaramente deducibile, per ciascuna procedura, il peggior scenario presentabile in un singolo animale (*e.g.* a seguito di inoculo localizzato di patogeni, la severità media attesa sarà infiammazione circoscritta e danno limitato al distretto anatomico selezionato, a fronte della reazione avversa massima ipotizzabile di setticemia)?
- la probabilità che la peggior reazione avversa si verifichi è riportata con adeguata documentazione a supporto?
- la descrizione della severità media attesa contiene sufficienti dettagli?
- sono adeguatamente indicate la frequenza e la durata delle procedure (soprattutto rispetto alla lunghezza della vita media della specie e dell'età a cui sono utilizzati gli animali)?
- la possibilità che procedure che singolarmente provocano sofferenza lieve possano dare effetto cumulativo è stata considerata e sono state adeguatamente descritte le modalità di gestione?
- è indicato in maniera corretta l'uso di anestesia, analgesia e condizioni di stabulazioni particolari al fine di ridurre al minimo il danno?
- il regime di monitoraggio degli animali è dettagliato e prende in considerazione parametri congrui a valutare l'effetto delle procedure?
- la definizione degli *endpoint* umanitari è completa, ben giustificata e comprensiva delle modalità di soppressione?

- nel caso in cui sia prevista come parte integrante delle procedure la soppressione di una o più delle “*five freedoms*” (i. dalla fame e sete; ii. dal disagio; iii. dal dolore, lesioni, malattie; iv. dall’espressione di comportamenti naturali; v. dalla paura e stress) è inequivocabilmente deducibile l’inevitabilità, c’è un robusto/aggiornato supporto bibliografico e la durata è ridotta al minimo indispensabile?
- l’adozione di condizioni di stabulazione diverse da quelle ottimali è motivata e strettamente definita in termini di durata?
- è chiaramente definito come viene ridotto al minimo possibile lo stress da manipolazione che può precedere o seguire la procedura propriamente detta (*e.g. labelling*, contenimento per somministrazione di anestetici/analgesici/eutanasi, trasporto in locali diversi da quelli di stabulazione)?
- nel caso in cui le procedure necessitino di contenzione, viene descritto il periodo di condizionamento degli animali per ridurre lo stress percepito?

Beneficio

- la descrizione del contesto scientifico generale in cui il progetto si colloca è adeguata?
- la definizione dei potenziali benefici ottenibili dalla specifica ricerca e del loro impatto è chiara?
- chi trarrà beneficio dalla ricerca: sarà un miglioramento per l’uomo, per la medicina veterinaria, per l’ambiente? Per un numero limitato di persone (*e.g. studio di una malattia rara*) o per una platea più ampia (*e.g. vaccini*)?
- i potenziali benefici dichiarati sono realistici?
- oltre al/ai beneficio/i diretto/i, è presente un eventuale beneficio indiretto?
- è presente una *timescale* del raggiungimento dei benefici?
- sono chiaramente individuati gli *stakeholder*?
- nel caso in cui (*e.g. ricerca di base*) l’aumento della conoscenza sia uno o l’unico beneficio, è previsto un adeguato piano di *communication e/o dissemination*?
- nel caso in cui l’entità dei benefici sia difficile o impossibile da quantificare (*e.g. ricerca di base*), sono stati differenziati i benefici a breve termine da quelli a lungo termine con un possibile *step forward* verso la traslazionalità?
- in generale, è evincibile l’applicazione del principio delle 3V? Ovvero:
 - *construct validity* (*e.g. grado di concordanza sul modello animale scelto, le procedure adottate, gli outcome selezionati*);
 - *internal validity* (*e.g. uso di appropriati gruppi di controllo, differenziazione tra outcome primari e secondari, randomizzazione, adozione del cieco, preventiva descrizione degli approcci statistici*);
 - *external validity* (*i.e. evidenza della riproducibilità e generalizzabilità dei risultati attesi, ad esempio, suddividendo gli esperimenti in blocchi indipendenti, introducendo il cambiamento sistematico di variabili rilevanti come specie e ceppo o condizioni di stabulazione, implementando studi multicentrici*).

Bibliografia

1. EU Working document on a severity assessment framework
2. Working document on Project Evaluation and Retrospective Assessment (European Union)
3. Ethical guidelines for the use of animal in research (The Norwegian National RESEARCH ETHICS COMMITTEES)
4. Bronstad A, Newcomer CE, Decelle T, Everitt JI, Guillen J, Laber K. Current concepts of Harm-Benefit Analysis of Animal Experiments - Report from the AALAS-FELASA Working Group on Harm-Benefit Analysis - Part 1. *Lab Anim* 2016. 50: 1-20
5. H Wurbel. More Than 3Rs: The Importance of Scientific Validity for Harm-Benefit Analysis of Animal Research. *Lab Anim (NY)* 2017. 46: 164-166.

Parere Motivato espresso dall' Organismo Preposto al Benessere degli Animali per la Valutazione Retrospettiva ai sensi dell'Art. 32 del Decreto Legislativo N. 26, 04 marzo 2014

L'Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA), in data dd mm yyyy, ha esaminato la Valutazione Retrospettiva del Progetto di Ricerca (PR)

Codice BDNS (ed eventuali estensioni):

Numero autorizzazione ministeriale:

Titolo:

Responsabile:

sulla base di quanto riportato nello Schema per la raccolta di informazioni ai fini della Valutazione Retrospettiva di un Progetto di Ricerca e dell'allegato ad essa associato analizzando i seguenti punti:

Risultati:

Uso degli animali e severità delle procedure:

Elementi che possono contribuire a potenziare l'applicazione del principio delle 3R:

In caso di PR che abbiano come obiettivo la creazione di animali geneticamente modificati, **conformità al documento "National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes-CORRIGENDUM of 24 January 2013-Working document on genetically altered animals"**:

Ricaduta scientifica nel campo specifico di ricerca:

Ulteriori commenti:

prende atto della corretta compilazione.

La Valutazione Retrospettiva è stata esaminata dai seguenti membri dell'OPBA* (*facoltativo):

Dott./Dott.ssa AAA, Responsabile del Benessere degli Animali

Dott./Dott.ssa AAA, Veterinario Designato

Dott.ssa AAA, Membro Scientifico

lì, data

Presidente o
Responsabile del Benessere Animale

Linea guida per la valutazione dello Schema per la Raccolta di Informazioni ai fini della Valutazione Retrospettiva di un Progetto di Ricerca a supporto della redazione del Parere Motivato

Ai sensi dell'articolo 32 del Decreto Legislativo N. 26, 04 marzo 2014, le Valutazioni Retrospettive (VR) sono obbligatorie per tutti i Progetti di Ricerca (PR) che usano primati non umani e che prevedono procedure la cui gravità è classificata grave, nonché ogni qual volta sia espressamente richiesta dal Ministero della Salute al momento del rilascio dell'esplicita autorizzazione all'espletamento del PR.

Il parere motivato sulla VR viene emesso sulla base della documentazione presentata dal Responsabile del Progetto di Ricerca (RP).

Spunti per la valutazione:

Risultati

Nella sezione devono essere chiaramente presenti tutti gli elementi necessari a stabilire se:

- gli obiettivi sono stati raggiunti:
 - o deve essere fornita adeguata spiegazione/documentazione a supporto dell'affermazione (e.g. pubblicazione scientifica, ...)
 - o devono essere chiaramente esplicitati i benefici immediati ed eventuali benefici futuri
- gli obiettivi sono stati raggiunti solo parzialmente o non sono stati raggiunti:
 - o deve essere prodotta l'attenta valutazione delle motivazioni (e.g. errato disegno sperimentale, ...)
 - o devono essere proposti possibili elementi correttivi da implementare in PR futuri
- sono stati raggiunti risultati significativi non attesi

Uso degli animali e gravità delle procedure

Nella sezione devono essere chiaramente presenti tutti gli elementi necessari a stabilire:

- numero di animali utilizzati, specie e ceppo (è consigliabile l'inserimento nello Schema per la raccolta di informazioni di una tabella che metta a confronto quanto autorizzato nell'allegato VI -e suoi eventuali emendamenti- e quanto utilizzato)
- nel caso ci siano state variazioni rispetto a quanto inizialmente autorizzato, va fornita evidenza che, là dove necessario, si è provveduto a sottomettere la modifica al Ministero della Salute e si è ottenuta l'autorizzazione
- se il numero di animali utilizzati è stato inferiore al previsto, va esplicitato il motivo (e.g. *effect size* maggiore dello stimato, minore numero di *drop out*, inserimento di metodiche di *replacement*, ...) per garantire spunti di *reduction* per PR futuri
- il grado reale della gravità delle procedure, giustificato dalle informazioni estrapolate dalle tabelle di monitoraggio presenti nell'allegato VI autorizzato:

- è consigliabile riportare nello Schema per la raccolta di informazioni una tabella in cui si indicano le percentuali di animali che hanno avuto gravità non risveglio, lieve, moderata e grave e le motivazioni dell'inserimento nelle 4 sottocategorie
- l'OPBA si riserva di richiedere al RP i *raw data* relativi al monitoraggio
- la concordanza o meno con la gravità prevista e nel caso la gravità sia stata superiore:
 - spiegazione del motivo (*e.g.* eventi avversi inattesi, ...)
 - attività attuate per ridurre gli effetti sugli animali (*e.g.* ridefinizione dell'analgesia, ...)
- nel caso la gravità effettiva sia stata inferiore, adeguata spiegazione del motivo (*e.g.* ridotta incidenza di eventi avversi, *clinical score* inferiori a quanto ipotizzato, applicazione di procedure di *refinement*, ...)

Attuazione del principio delle 3R

Nella sezione devono essere chiaramente presenti tutti gli elementi necessari a stabilire se esistono condizioni utili all'applicazione di *replacement*, *reduction* e *refinement*:

Replacement

- evidenza che ci sia stata, nel periodo di svolgimento del PR, sostituzione di una o più procedure con metodi *in vitro* o *in silico* e nel caso in cui non fosse stato implementato alcun approccio di *replacement*, convincente e documentata spiegazione della motivazione (*e.g.* il modello animale scelto risulta ancora il più idoneo per gli obiettivi del PR, ...)

Reduction

- documentazione che il numero di animali autorizzati è stato appropriato per le analisi statistiche e nel caso in cui la numerosità si fosse dimostrata insufficiente o sovrastimata, individuazione dei motivi e proposte di possibili soluzioni
- valutazione da parte del RP di una possibile, futura *Reduction*
- applicando/integrando nuovi approcci sperimentali

Refinement

- evidenza dell'introduzione, durante lo svolgimento del PR, di nuovi approcci volti al *refinement* di una o più procedure e nel caso non si sia proceduto in tal senso, spiegazione del perché
- valutazione da parte del RP della possibilità in futuro di ridurre ulteriormente il danno arrecato all'animale
- evidenza delle motivazioni che hanno portato il RP a considerare valido lo *scoring system* adottato per il monitoraggio dello stato di benessere dell'animale nonché per la definizione della gravità delle procedure e per la definizione degli *endpoint* umanitari e, nel caso lo *scoring system* abbia evidenziato carenze, dettagliata descrizione della sua revisione
- segnalazione di eventuali eventi avversi, più o meno inaspettati, e azioni correttive adottate

- chiara riflessione sul metodo di eutanasia:
 - o si è dimostrato efficace al fine di ridurre al minimo la sofferenza dell'animale compatibilmente al raggiungimento degli obiettivi dichiarati nel PR
 - o se non si è dimostrato efficace, sono state adottate modalità alternative fornendo motivazioni del perché e delle basi mediche e scientifiche che hanno indirizzato il cambiamento
 - o se il nuovo metodo di eutanasia non è compreso tra quelli dell'elenco all'allegato IV, evidenza che si è provveduto a sottomettere la modifica al Ministero della Salute e si è ottenuta l'autorizzazione
- valutazione se il rapporto danno/beneficio reale (alla luce dei risultati raggiunti, della sofferenza effettiva, dell'adeguatezza della *sample size*, della messa a punto di nuove metodiche e nuovi modelli sperimentali, ...) è in linea con quello preventivato e in caso contrario proporre suggerimenti applicabili a futuri PR

Animali GM

Nell'allegato allo Schema per la raccolta di informazioni devono essere chiaramente descritti:

- monitoraggio di almeno 7 maschi e 7 femmine provenienti da più di una cucciolata e da un minimo di due generazioni (a partire dalla F2)
- valutazione subito dopo la nascita, allo svezzamento, dopo il raggiungimento della maturità sessuale e a *time point* successivi se sussistono indicazioni dell'influenza dell'età sulla comparsa ed il progresso delle alterazioni fenotipiche:

CRITERI	INDICATORI
Aspetto generale	Gli animali sono morfologicamente "normali"? Sono rilevabili malformazioni o altre alterazioni indicative che il fenotipo abbia subito cambiamenti (<i>e.g.</i> deformità scheletriche, idrocefalo, ...)?
Dimensioni, conformazione e crescita	Ci sono allontanamenti significativi dalla dimensione o dalla curva di crescita attese?
Aspetto del pelo	Si evidenziano piloerezione, perdita di pelo, perdita delle vibrisse o <i>barbering</i> ? La pelle e il pelo sono in buone condizioni?
Comportamento, postura, motilità e interazioni con l'ambiente	Gli animali evidenziano la gamma completa dei comportamenti tipici della loro specie e del loro ceppo, inclusi le interazioni sociali, il <i>grooming</i> , il cammino, la corsa, lo scavo della segatura e l'arrampicata? Tali comportamenti sono normali? Gli animali appaiono curvi o riluttanti a muoversi?

	I movimenti risultano alterati o ci sono difficoltà di orientamento? Sussistono segni di rigidità o tremori? Si evidenziano attività anomale (e.g. iperattività indicativa di stereotipia, prolungata inattività indicativa di depressione o stress cronico, ...)?
Segni clinici	Secrezioni oculari e/o nasali, occhi gonfi o chiusi, aumento del ritmo respiratorio, dispnea, attacchi epilettici o tremori, aumentata vocalizzazione alla manipolazione, crescita eccessiva dei denti, presenza di tumori, anomalie neurologiche o muscoloscheletriche? Ci sono alterazioni metaboliche (e.g. aumento o riduzione dell'assunzione di cibo e acqua, eccessiva produzione di urine, ...)? La consistenza delle feci è normale?
Numerosità	Vanno accuratamente registrati tutti i decessi. Le morti pre- e post- svezzamento vanno attentamente analizzate. Quando necessario (e.g. discostamento dalla curva di mortalità attesa), si deve procedere all'esame necroscopico.
Fertilità	Tasso di concepimento, numero di aborti spontanei, numero di cuccioli nati morti

- dove possibile, confronto dei dati raccolti con quelli ottenuti da animali simili non geneticamente modificati
- considerazioni aggiuntive per i cuccioli appena nati:
 - eventuali anomalie nel colore della pelle che possano indicare, per esempio, anemia o cattiva circolazione;
 - eventuali segni di attività anomala (e.g. ridotta contorsione)
 - integrità/non integrità del riflesso di raddrizzamento;
 - corretta/non corretta possibilità per tutti i cuccioli di allattarsi

Ricaduta scientifica nel campo specifico di ricerca

Nell'allegato allo Schema per la raccolta di informazioni devono essere chiaramente presenti tutti gli elementi necessari a stabilire la corretta diffusione dei risultati ottenuti, nello spirito di "Research: Increasing value, Reducing Waste" (e.g. evitare il *reporting bias* dovuto alla pubblicazione preferenziale di risultati positivi con sovrastima del loro impatto e mancata possibilità di evitare ripetizioni di studi già dimostratisi inutili, ...):

- c'è stata/è prevista *communication* (e.g. comunicazioni alla stampa e sui *social media*)
- c'è stata/è prevista *dissemination* (e.g. pubblicazioni su riviste scientifiche, partecipazioni a congressi/convegni, creazioni di eventi moltiplicatori orientati al *general public*, ...)
- c'è stata/è prevista *exploitation* (e.g. brevettazione, incontri con gli *stakeholder* e/o con *venture capitalist*, ...)

Ulteriori commenti

Nell'allegato allo Schema per la raccolta di informazioni, se applicabili:

- indicazione dell'entità, dell'adeguatezza e della congruità temporale dei finanziamenti
- indicazione di ogni finanziamento aggiuntivo

Bibliografia

1. Working document on Project Evaluation and Retrospective Assessment (European Union)
2. Guidelines to the form Retrospective assessment -version July 11, 2018 (Centrale Commissie Dierproven)
3. Lancet REWARD (Reduce research Waste And Reward Diligence) Campaign (www.the-lancet.com/campaigns/efficiency)
4. National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes-CORRIGENDUM of 24 January 2013-Working document on genetically altered animals

Glossario

Beneficio: evidenza che il Progetto di Ricerca sarà di vantaggio per gli esseri umani, per gli animali e/o per l'ambiente, portando un miglioramento tale da giustificare l'impiego di procedure *in vivo*; la sua valutazione deve essere collegata agli obiettivi dello studio e deve considerare sia i risultati immediati che a lungo termine.

Communication: diffusione e spiegazione dei risultati ottenuti in un Progetto di Ricerca ad un pubblico di non esperti al fine di condividere con *gli stakeholder*, e più in generale con la comunità, gli obiettivi raggiunti, nonché di guidare le scelte dei *policy maker* a garanzia del bene collettivo.

Danno: analisi di sofferenza, dolore e angoscia che possono essere arrecati agli animali nell'ambito di un Progetto di Ricerca; la valutazione deve includere la numerosità, la specie e il ceppo usati, la gravità delle singole procedure e la gravità cumulativa, nonché ogni approccio di *refinement* applicato.

Dissemination: condivisione dei risultati di un Progetto di Ricerca con la comunità scientifica, contribuendo al progresso nello specifico settore e, il più possibile, all'avanzamento del *knowhow* generale.

Endpoint umanitario: indicatori che, sulla base di criteri chiari, prevedibili, irreversibili e preventivamente definiti, permettono di prevenire/alleviare/eliminare la sofferenza e il distress ai quali l'animale potrebbe andare incontro durante il Progetto di Ricerca; la soppressione va utilizzata solo se inevitabile mentre sono da preferirsi approcci più precoci e umanitari tra cui l'esclusione dallo studio e l'uso di analgesia.

Exploitation: uso dei risultati ottenuti in un Progetto di Ricerca per scopi commerciali.

Membro Scientifico: ricercatore o scienziato tecnico e teorico nei vari campi di indagine tecnico-scientifica che appartenendo alla comunità scientifica, comunica i risultati dei propri lavori attraverso pubblicazioni.

Metodo di eutanasia: modalità di soppressione dell'animale che garantisca il minor grado possibile di dolore, sofferenza e stress, compatibilmente con gli obiettivi scientifici del Progetto di Ricerca; deve essere esplicitato e autorizzato dall'Autorità Competente e nel caso non rientri nell'elenco di cui all'Allegato IV va confermata la sua efficacia.

Modifica significativa: variazione di uno o più aspetti di un Progetto di Ricerca autorizzato che richiede una valutazione tecnico-scientifica da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (a titolo esemplificativo vedasi descrizione tariffa E del decreto GU n.173 del 25/7/2019, ovvero sostituzione del Responsabile del Progetto, inserimento/eliminazione di procedure, aggiunta di specie, ceppi (compresi GM) e/o sesso, cambiamento del numero di animali autorizzati, cessione di animali ad un altro Progetto di Ricerca, cambiamento del metodo di soppressione per motivazioni scientifiche, modifiche delle modalità di stabulazione degli animali, valutazione intermedia del Progetto di Ricerca, autorizzazione fase "B" di tipo traslazionale, ...).

Parere motivato per i Progetti di Ricerca: valutazione dei Progetti di Ricerca e delle eventuali successive modifiche basata su a) rilevanza tecnico-scientifica del progetto; b) obblighi derivanti dalle normative europee e internazionali o farmacopee per lo sviluppo e la sicurezza dei farmaci; c) applicazione del principio delle 3R (*i.e.* SOSTITUZIONE, RIDUZIONE, AFFINAMENTO); d) adeguata formazione e congruità dei ruoli professionali del personale utilizzatore indicato nel progetto; 5) valutazione del danno/beneficio.

Parere motivato per le Valutazioni Retrospective: valutazione delle Valutazioni Retrospective basata su a) il raggiungimento degli obiettivi del progetto; b) le specie e il numero di animali utilizzati, il danno inflitto e la gravità delle procedure impiegate; c) gli elementi che possono contribuire a potenziare l'applicazione dei requisiti di sostituzione, riduzione e perfezionamento.

Presidente dell'OPBA: figura facoltativa che, ove presente, è generalmente nominata dal *management* dell'ente o organizzazione in cui opera; principalmente, promuove e coordina le attività dell'OPBA, assicurando il rispetto delle disposizioni del regolamento interno e della normativa vigente in materia; convoca e presiede le sedute, fissandone l'ordine del giorno; annualmente e/o su richiesta, relaziona al *management* dell'ente o organizzazione in merito all'attività dell'OPBA; nomina tra i componenti dell'OPBA stesso il Vicepresidente, che assume le funzioni del Presidente solo in caso di sua assenza o impedimento e lo coadiuva nello svolgimento delle sue funzioni; trasmette ai componenti la documentazione necessaria alla valutazione dei Progetti di Ricerca all'ordine del giorno; richiede ai Responsabili dei Progetti di Ricerca eventuali integrazioni necessarie alla valutazione della documentazione presentata; trasmette ai Responsabili dei Progetti di Ricerca ed ai Responsabili del Benessere Animale il parere dell'OPBA.

Procedura: qualsiasi uso, invasivo o non invasivo, di un animale ai fini sperimentali o ad altri fini scientifici dal risultato noto o ignoto, o ai fini educativi, che possa causare all'animale un livello di dolore, sofferenza, distress, danno prolungato equivalente o superiore a quello provocato dall'inserimento di un ago secondo le buone prassi veterinarie. Ciò include qualsiasi azione che intende o può determinare la nascita o la schiusa di un animale o la creazione e il mantenimento di una linea di animali geneticamente modificata con fenotipo sofferente in queste condizioni.

Progetto di Ricerca: un programma di lavoro con un preciso obiettivo scientifico che prevede il ricorso a una o più procedure, a partire dalla preparazione della prima procedura fino a quando non occorrono ulteriori interventi o osservazioni ai fini del progetto in corso.

Progetto multicentrico: Progetto di Ricerca che prevede la collaborazione tra più enti e che viene, di conseguenza, condotto in più stabilimenti utilizzatori, coinvolgendo diversi OPBA.

Progetto Scientifico (Notifica): un programma di lavoro con un preciso obiettivo scientifico che non prevede il ricorso a procedure ma esclusivamente la soppressione di animali con il solo fine di impiegarne gli organi o i tessuti.

Reduction: adozione di metodi che minimizzino il numero di animali impiegati in un Progetto di Ricerca compatibilmente con gli obiettivi scientifici dello stesso (e.g. utilizzo ripetuto dello stesso animale purché questo non induca aumento del livello di sofferenza, ottimizzazione dei gruppi di controllo, creazione di biobanche per la condivisione di materiale biologico, ...).

Refinement: adozione di metodi che minimizzano il dolore, la sofferenza, il *distress*, e il danno prolungato degli animali impiegati in un Progetto di Ricerca e che, nel contempo, migliorino il loro *welfare* (e.g. modalità di stabulazione che garantiscano l'espressione dei tratti etologici della specie, uso di adeguati metodi di anestesia e analgesia, abitudine progressiva alla manipolazione per ridurre il disagio dovuto al contatto con l'operatore, ...).

Replacement: adozione di tecnologie e approcci sperimentali che sostituiscano gli animali nei Progetti di Ricerca. La sostituzione può essere totale (e.g. impiego di tessuti e cellule, applicazione di modelli matematici, ...) o parziale (e.g., scelta di specie che, sulla base delle attuali conoscenze, non sono capaci di percepire sofferenza, uso di colture cellulari primarie ottenute da animali soppressi per questo unico scopo, ...).

Responsabile del Benessere Animale: la persona responsabile del benessere e dell'assistenza degli animali e del funzionamento delle attrezzature di uno o più stabilimenti

Responsabile di Progetto: la persona fisica titolare dell'autorizzazione del progetto, che provvede all'elaborazione delle procedure e di progetti ed è responsabile degli aspetti amministrativi e scientifici.

Valutazione Intermedia: valutazione richiesta dal Ministero della Salute nel corso dell'esecuzione di un Progetto di Ricerca, di solito alla metà del progetto stesso, al fine di verificare se lo stato dell'arte, i risultati raggiunti e il piano sperimentale previsto fino al termine dello studio siano ancora attuali; è generalmente richiesta in base alla complessità del progetto e all'elevato numero di animali necessari e la sua valutazione positiva da parte degli organi competenti vincola il proseguo delle attività sperimentali.

Valutazione Retrospettiva: valutazione a posteriori obbligatoria per tutti i Progetti di Ricerca che usano primati non umani e che prevedono procedure la cui gravità è classificata grave, nonché ogni qual volta sia espressamente richiesta dal Ministero della Salute al momento del rilascio dell'esplicita autorizzazione all'espletamento del Progetto di Ricerca.

Veterinario Designato: esperto in medicina degli animali da laboratorio, in possesso di requisiti di esperienza e di formazione specifica, che prescrive le modalità per il benessere e il trattamento terapeutico degli animali.

STIMA E MONITORAGGIO DELLA GRAVITÀ DELLE PROCEDURE

Componenti Gruppo di Lavoro

Laura Baroncelli	<i>Neuroscience Institute, CNR, Pisa</i>
Paolo Campedelli	<i>Esperto, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Sara Fuochi⁴⁹	<i>Charles River Laboratories Italia, Calco, Lecco</i>
Luca Giacomini	<i>Università Politecnica delle Marche, Ancona</i>
Gerardo Marsella	<i>IRCCS, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri</i>
Gabriella Monaco	<i>Bracco Imaging SpA, Milano</i>
Andrea Parenti (Co-editor)	<i>Research Toxicology Centre S.p.A., Pomezia</i>
Francesco Staffieri (Co-editor)	<i>Università degli Studi di Bari</i>

Il Gruppo di Lavoro si è posto come obiettivo la creazione di una Linea guida per la stima preventiva della gravità delle procedure sperimentali al momento della presentazione del progetto di ricerca e sul relativo monitoraggio effettivo, a “bordo gabbia/box”, durante l’esecuzione del progetto a prescindere dalla specie e dallo specifico esperimento. Estrema importanza è stata attribuita alla definizione degli endpoint umanitari anticipando-prevedendo tutti gli scenari. Nella applicazione della Linea guida è quindi fondamentale indicare quelle misure atte a ridurre l’impatto sull’animale delle procedure che sono previste dal progetto. Per ogni evento critico il livello di gravità deve essere assegnato sulla base della sofferenza e angoscia arrecate all’animale e della loro frequenza. La stima della gravità complessiva dell’esperimento deve essere cumulativa, considerando la gravità dei singoli eventi critici e comunque in conformità con quanto riportato dall’articolo 15 e dall’allegato VII del D. L. 26 del 4 marzo 2014.

⁴⁹ Attualmente Università di Berna, Experimental Animal Center

Background e introduzione

L'articolo 15 del DL 26 del 04/03/2014, prevede che tutti i progetti di ricerca per i quali si richiede l'autorizzazione ministeriale vengano classificati in base alla gravità delle procedure sperimentali. Per **GRAVITA'** si intende il livello di dolore, sofferenza, angoscia e/o danno prolungato arrecato all'animale in qualsiasi fase della procedura sperimentale, dalla stabulazione al termine dell'esperimento. Le procedure sono classificate secondo quattro livelli di gravità: a) **non risveglio**; b) **lievi**; c) **moderate**; d) **gravi**; come riportato nell'allegato 7 del Decreto Legislativo. Non sono autorizzate le procedure sugli animali che prevedano dolori, sofferenze o distress intensi che possono protrarsi e non possono essere alleviati. L'allegato VII del D.Lgs. 26/2014 definisce meglio i criteri di assegnazione del livello di gravità. In particolare, identifica tre principali elementi che sono **l'intensità** del danno arrecato dalla procedura sperimentale, il suo **impatto sul benessere** e le condizioni generali degli animali e la **durata** (breve o lunga durata). Ulteriori importanti elementi di valutazione per la determinazione della gravità sono:

- Considerare tutte le procedure anche quelle gestionali.
- Considerare gli eventuali interventi messi in atto per **ridurre la severità** delle procedure (*refinement*).
- Considerare la **frequenza** con cui un evento sperimentale viene eseguito sull'animale e considerare quindi la **sofferenza cumulativa**. Un evento di entità lieve (es: un prelievo ematico) può diventare moderato o grave se la sua frequenza aumenta (per es. da una volta al giorno a ogni 10 minuti).
- Considerare le tecniche di allevamento e gli eventuali interventi di **arricchimento ambientale** (come previsto dal D.Lgs. 26/2014) utili ad attenuare lo stress legato alla stabulazione.
- Considerare anche aspetti specifici legati alla specie e all'eventuale **fenotipo sofferente** impiegato nell'esperimento. Ad es. la stabulazione e gestione di animali immunodepressi prevede una sofferenza potenziale maggiore rispetto a soggetti immunocompetenti.
- Considerare l'eventuale impiego di metodiche di **addestramento** che possano favorire e ridurre lo stress degli animali.

L'allegato VII specifica inoltre che la **gravità complessiva** corrisponde a quella dell'evento che ha ricevuto il **punteggio più elevato**, indipendentemente dalla sua durata e frequenza nell'ambito del progetto stesso (la sua valutazione è basata sugli effetti più gravi che rischia di subire il singolo animale dopo che sono state applicate tutte le opportune tecniche di affinamento).

Ogni procedura che viene presa in considerazione per la definizione della sofferenza nell'ambito del progetto sperimentale, deve prevedere un **end-point umanitario** specifico. Per end-points umanitari si intendono uno o più specifici parametri fisiologici

e/o comportamentali che definiscono il momento in cui la sofferenza animale viene interrotta, escludendo l'animale dallo studio. L'end-point umanitario deve prevedere un preciso criterio di monitoraggio e deve far riferimento ad un parametro ben definito ed oggettivabile. L'intervento da praticare al momento del riscontro dell'end-point deve essere ben definito e nel caso della **soppressione dell'animale**, questa deve essere eseguita secondo quanto stabilito dal D.Lgs. 26/2014. E' considerata **sofferenza insostenibile** quella che nella normale pratica veterinaria costituisce indicazione per **l'eutanasia**.

Nella sezione III dell'allegato VII del D.L. 26 vengono riportati alcuni esempi di classificazione della gravità.

La gravità delle procedure è un aspetto chiave nella stesura del progetto, dalla fase di presentazione della domanda di autorizzazione sino alla valutazione retrospettiva, alla conclusione del progetto. In particolare, in fase di presentazione della domanda di autorizzazione, la gravità deve essere preventivamente stimata (**gravità preventiva**) sulla base della specie animale e del modello sperimentale, sull'esperienza del ricercatore e di quanto già eventualmente riportato in letteratura. E' quindi necessario individuare uno specifico criterio di monitoraggio delle procedure atto a valutare la reale sofferenza/dolore animale e quindi l'individuazione degli end-point umanitari, per consentire l'intervento con le tecniche di *refinement* o eventualmente con la soppressione dell'animale. In questa fase si parla di stima della **gravità attuale o effettiva**. Il monitoraggio effettivo condotto "a bordo gabbia" deve coinvolgere il ricercatore ed il personale tecnico durante tutta l'esecuzione delle procedure sperimentali. Il monitoraggio effettivo deve includere le valutazioni fisiologiche e generali peculiari della specie oggetto della sperimentazione, ma anche quei parametri specifici per gli eventi dell'esperimento e definiti in precedenza in base agli end-points umanitari. Il **monitoraggio effettivo** deve essere semplice e comprensibile da parte di tutto il personale che si prende cura degli animali. La frequenza del monitoraggio dovrà essere stabilita in funzione della gravità stimata e del tipo di esperimento. Il monitoraggio effettivo deve prevedere la definizione della gravità effettiva delle procedure nel singolo animale che dovrà poi essere riportata nella valutazione retrospettiva (art. 32 D.Lgs. 26/2014).

Il Decreto non fornisce dei criteri precisi su come stimare la gravità delle procedure al momento della sottomissione della richiesta di autorizzazione del progetto di ricerca presso il ministero. Allo stesso modo, mancano indicazioni riguardanti come praticare il monitoraggio effettivo e su come individuare gli end-point umanitari. A tal proposito il ricercatore potrebbe trovare molto utile il documento del working group che approfondisce questi argomenti: http://www.salute.gov.it/imgs/C17paginaAree_4613_listaFile_itemName_5_file.pdf.

Linea guida finalizzata ad effettuare la stima della gravità preventiva delle procedure, e a definire il monitoraggio effettivo e gli end-points umanitari specifici per il protocollo del progetto.

Alla luce di quanto sopra riportato, il Gruppo di Lavoro si è proposto di individuare una Linea guida finalizzata ad effettuare la stima della gravità preventiva delle procedure, e a definire il monitoraggio effettivo e gli end-points umanitari specifici per il protocollo del progetto.

La stima della gravità delle procedure è modulabile sullo specifico progetto sperimentale, indipendentemente dalla specie animale e dalla procedura come viene riportato schematicamente nella Scheda I.

I criteri e le modalità da adottare nella Linea guida sono:

- a) Procedura/condizione sperimentale (inclusi fenotipo e stabulazione). Il responsabile del progetto di ricerca dovrà individuare ogni evento/condizione/procedura (incluse particolari tecniche di stabulazione), che possa arrecare stress, disagio, dolore, sofferenza agli animali, includendo nella valutazione l'utilizzo di eventuali particolari fenotipi sofferenti (*colonna A*). Nel modello di Scheda proposta la considerazione del fenotipo viene inserita di default (prima riga), in quanto il ricercatore è tenuto ad individuare ed indicare l'eventuale sofferenza legata al fenotipo di animale impiegato nell'esperimento.
- b) Descrizione della criticità e impatto sull'animale. Per ogni evento bisognerà descrivere in dettaglio la sofferenza, stress, disagio o danno permanente eventualmente arrecati dal singolo evento (*colonna B*).
- c) Frequenza nel tempo e sull'animale. Dovrà essere riportata la frequenza con cui l'evento/procedura/ condizione, si ripeterà nel tempo e sullo stesso animale (*colonna C*).
- d) Misure previste per limitare la gravità dell'evento/procedura/condizione (refinement). Nella *colonna D* saranno invece riportate le misure, previste dall'esperimento/procedura/condizione sperimentale, messe in atto per diminuire la sofferenza dello specifico evento sull'animale. Es. Somministrazione di farmaci per alleviare il dolore e/o per tranquillizzare l'animale; arricchimento ambientale ecc.
- e) Gravità prevista dell'evento/procedura/condizione Ogni evento dovrà avere il suo livello di gravità che dovrebbe essere classificata come lieve (1), moderata (2) o grave (3) e incoscienza/anestesia generale (0). Il livello sarà riportato nella *colonna E* e il ricercatore lo assegnerà tenendo conto di quanto riportato nelle colonne B, C e D. In altre parole, la gravità espressa dovrà tener conto della frequenza e delle misure di *refinement* messe in atto durante l'esperimento.
- f) Eventuali eventi avversi ed inattesi Per ogni procedura bisogna inoltre considerare gli eventuali eventi avversi ed inattesi e le misure, non previste dal protocollo dell'esperimento, da attuare per alleviarne la gravità (*colonna F*). Tali misure, se attuate per tempo, consentirebbero, diminuendo la gravità, di non escludere l'animale dallo studio. Dovranno essere analizzate attentamente dai valutatori ed eventualmente rigettate.

- g) Criterio di monitoraggio. Per ogni procedura, il ricercatore dovrà indicare uno specifico parametro di monitoraggio, che sarà impiegato durante l'esperimento per monitorare la procedura specifica e per individuare l'end-point umanitario. (*colonna G*). Questo parametro di monitoraggio, specifico dell'evento, si aggiungerà al criterio (score) impiegato per valutare le condizioni generali e la sofferenza degli animali. In particolare bisogna prestare attenzione per individuare e valutare gli elementi fisiologici, comportamentali, ambientali utili al monitoraggio effettivo dello specifico evento.
- h) End-Point umanitario. Infine, per ogni evento, dovranno essere individuate, al livello di criticità compatibile, quelle condizioni cliniche/ambientali e di stabulazione che rendono la sofferenza intollerabile per l'animale (end-point) e per cui si opterà per la soppressione o l'adozione di adeguate misure finalizzate ad alleviare ogni sofferenza dell'animale (*colonna I*).

Schema per la Stima Preventiva della Gravità delle procedure⁵⁰

Scheda I

	A	B	C	D	E	F	G	H
	Procedura/ condizione sperimentale inclusi fenotipo e stabulazione	Descrizione e della criticità e impatto sull'animale e	Frequenza nel tempo e sull'animale	Misure per ridurre gravità previste dal progetto (affinamento)	Livello di Gravità 1 Lieve 2 Moderato 3 Grave 0 Anestesia Generale	Eventuali eventi avversi ed inattesi	Criterio di monitoraggio	End-Point Umanitario
1	Fenotipo							
2								
3								
..								
.								

⁵⁰ La scheda va intesa anche come uno strumento interattivo che tiene conto delle osservazioni sperimentali e può/deve essere rimodulata durante il corso dell'esperimento.

Nella determinazione della **gravità complessiva del progetto**, bisognerà considerare la procedura con il livello maggiore di sofferenza. In aggiunta, bisognerà valutare anche l'effetto cumulativo di diverse procedure sullo stesso animale (**sofferenza cumulativa**). A tal proposito, per una valutazione quanto più precisa della sofferenza complessiva e cumulativa, si raccomanda il confronto con il Veterinario Designato.

Il monitoraggio effettivo della gravità risulta importante sia per il benessere dell'animale e la corretta applicazione delle procedure di *refinement*, sia perché questo dato dovrà essere riportato nella valutazione retrospettiva. Il metodo di monitoraggio effettivo dovrà essere proposto al momento della presentazione del progetto a costituirà un elemento di valutazione dello stesso. Bisognerà includere sistemi di valutazione validati che considerano l'aspetto generale dell'animale, il suo comportamento e le funzioni fisiologiche. A questi bisognerà inoltre associare i criteri di monitoraggio specifici per il modello sperimentale, individuati nella valutazione preventiva. Il monitoraggio effettivo dovrà essere eseguito a bordo gabbia con una frequenza variabile in base al tipo di procedura e alla sua gravità stimata. Gravità elevate richiedono interventi più frequenti e specialistici. Le valutazioni dovranno essere individuali, anche se per gli animali gregari alcune determinazioni andranno fatte considerando il gruppo. In alcuni casi potranno essere presi in considerazione parametri biochimici, specie se la procedura sperimentale preveda già il prelievo del campione biologico.

Il **monitoraggio effettivo** costituisce parte integrante della stima della gravità e contribuisce al *refinement*. Esso garantisce la modulazione del modello animale e l'adattamento dell'esperimento ad eventuali variazioni rispetto alla gravità stimata. Costituisce quindi una parte imprescindibile del progetto di ricerca e ne costituisce un importante parametro di valutazione. Dovrà essere discusso, compreso ed accettato da tutti coloro che gestiscono gli animali.

Glossario

1. **Gravità della procedura**: livello di dolore, sofferenza, angoscia o danno prolungato a cui è sottoposto il singolo animale durante la procedura stessa (Rif: Allegato VII del D.Lgs. 26/2014)
 - 1.1 **Gravità preventiva**: stima della gravità di ogni singola procedura sperimentale elaborata in fase di stesura del progetto sperimentale, quindi in anticipo rispetto allo svolgimento delle procedure stesse.
 - 1.2 **Gravità effettiva**: quantificazione del dolore, sofferenza, angoscia o danno a cui è stato effettivamente sottoposto l'animale, risultante dal monitoraggio effettuato durante le procedure.
 - 1.3 **Gravità complessiva**: gravità corrispondente alla procedura classificata con maggior grado di sofferenza degli animali.

2. **Dolore:** secondo la definizione della International Association for the Study of Pain (IASP) il dolore è una “esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno”
3. **Sofferenza:** è uno stato emozionale negativo provocato da dolore e/o afflizione, dovuto alla perdita della condizione di benessere, così come viene percepita da ogni singolo individuo. Per benessere si intende uno stato di salute completo sia fisico che mentale in cui l'animale si trova quando è in armonia con il suo ambiente. L'ambiente è tutto quello che concerne all'animale, dall'alloggiamento all'alimentazione, dalla manipolazione alla possibilità di esprimere i propri comportamenti naturali. In mancanza di evidenza del contrario, si deve supporre che, se si conosce qualcosa che causa sofferenza negli umani, questa stessa situazione causi sofferenza (anche) negli animali.
4. **Angoscia:** è una sensazione sfavorevole, ansiosa, inquietante e paralizzante che risulta dall'incapacità di adattarsi a fattori stressanti che finiscono per logorare le difese e provocare alterazioni fisiche, ormonali o comportamentali. Si può manifestare con uno stato di allerta continuo dell'animale senza causa apparente, associata a una reazione abnorme e sproporzionata rispetto a un pericolo più o meno reale: ad esempio ritirarsi nell'angolo della gabbia o dibattersi eccessivamente o vocalizzare alla somministrazione di farmaci.
5. **Sofferenza cumulativa:** viene valutata prendendo in esame la complessiva esperienza dell'animale comprensiva di background genetico, procedure a cui l'animale viene sottoposto e l'eventuale riutilizzo. Nella valutazione delle procedure è necessario prendere in considerazione la loro gravità, la durata e l'eventuale ripetizione delle stesse.
6. **Arricchimento ambientale:** è l'insieme dei fattori ambientali e sociali che permette agli animali di manifestare il proprio comportamento naturale. L'arricchimento ambientale deve essere adatto alle singole specie, deve prevedere la presenza di idonee strutture di alloggiamento e la possibilità per l'animale di avere una adeguata interazione sociale.
7. **Fenotipo sofferente:** l'insieme di tutte le caratteristiche fenotipiche di un animale che, a causa della manipolazione genetica, determina dolore, angoscia, sofferenze e danni duraturi pari o superiori all'introduzione di un ago, in accordo con le buone pratiche veterinarie (National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes - CORRIGENDUM of 24 January 2013 -Working document on genetically altered animals⁵¹). Sono pertanto elementi caratterizzanti il fenotipo, gli aspetti morfologici, di sviluppo ed etologici, le proprietà biochimiche e

⁵¹ E' stato sostituito da una versione più recente dello stesso: National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes - A working document on Genetically Altered Animals to fulfil the requirements under the Directive, Brussels, 25-26 November 2021.

fisiologiche e l'interazione dell'animale con l'ambiente. Esempi di fenotipo sofferente possono essere un'alterata sensibilità al dolore, difficoltà locomotorie o sensoriali, disturbi del puerperio, scarsa attitudine all'interazione sociale nonché modelli di distrofia muscolare, sclerosi multipla, malattie neurodegenerative ed infiammatorie o di sviluppo spontaneo di tumori.

8. **End-point umanitario:** è il primo indicatore, reale o potenziale, di dolore, sofferenza e/o angoscia che, nel contesto della giustificazione morale e degli obiettivi scientifici da raggiungere, può essere usato per evitare o limitare il più possibile danni all'animale. Stabilisce il momento in cui il dolore e/o la sofferenza legati ad una procedura sperimentale sull'animale devono essere interrotti e vanno intraprese opportune misure, come la soppressione dell'animale o la somministrazione di sostanze per alleviare il dolore e/o la sofferenza. L'end-point umanitario ha lo scopo di preservare il benessere animale e si distingue dall'end-point sperimentale che riguarda invece il progetto di ricerca. L'end-point umanitario deve essere stabilito prima dell'inizio dell'esperimento in modo tale da prevenire dolore e sofferenza inutile agli animali, assicurando allo stesso tempo una raccolta dei dati accurata.
9. **Monitoraggio effettivo:** l'insieme delle valutazioni fisiologiche e generali peculiari della specie oggetto della sperimentazione, nonché dei parametri specifici per la valutazione delle procedure previste dal progetto, definiti in precedenza in base anche agli end-points umanitari. La finalità del monitoraggio effettivo è pertanto duplice: da una parte consente di poter intervenire precocemente con tecniche di *refinement* per alleviare eventuali stati di sofferenza o dolore nell'animale, dall'altra rappresenta uno strumento fondamentale per la stesura della valutazione retrospettiva, permettendo di verificare se gravità preventiva ed effettiva coincidono, se i protocolli di valutazione del benessere hanno dimostrato di essere validi o se end-points umanitari e procedure possano essere perfezionate.
10. **Procedura:** qualsiasi uso, invasivo o non invasivo, di un animale a fini sperimentali o ad altri fini scientifici dal risultato noto o ignoto, o ai fini educativi, che possa causare all'animale un livello di dolore, sofferenza, distress, danno prolungato equivalente o superiore a quello provocato dall'inserimento di un ago secondo le buone prassi veterinarie (Rif: Art.3 comma 1 del DL 26/2014). Verosimilmente la maggior parte dei progetti sperimentali è caratterizzato da più procedure, cioè più eventi che possono creare situazioni di dolore, sofferenza, angoscia o danno prolungato agli animali e che devono essere singolarmente presi in considerazione nella stima e successiva valutazione della gravità del progetto di ricerca.

ORGANISMO PREPOSTO AL BENESSERE DEGLI ANIMALI E FORMAZIONE

Componenti Gruppo di Lavoro

Massimo Boldrin	<i>Fidia Pharma, Abano Terme, Padova</i>
Annalisa Ciabattini	<i>Università degli Studi di Siena</i>
Tommaso Di Paolo	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>
Angelo Gazzano	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
Rodolfo Lorenzini⁵²	<i>Referente CNPA 2017-2021, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Fabio Luzi	<i>già Università degli Studi di Milano Statale</i>
Pieranna Martino	<i>Università degli Studi di Milano Statale</i>
Flavia Parise	<i>Università di Modena e Reggio Emilia, Modena</i>
Roberta Queliti (Co-editor)	<i>Bracco Imaging, Torino</i>
Maria Agnese Sabatini	<i>Università di Modena e Reggio Emilia, Modena</i>
Vincenzo Trovato	<i>Università degli Studi di Genova</i>
Luciano Trozzi	<i>Università Politecnica delle Marche, Ancona</i>

In seguito alla entrata in vigore del Decreto ministeriale del 5 agosto 2021, numerosi temi collaterali al documento di consenso del GdL sono stati affrontati e definiti. La legislazione ministeriale (Decreto Ministeriale del 5 agosto 2021, Decreto Direttoriale 18 marzo 2022 del DG della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari) fornisce:

- i criteri e la procedura di accreditamento dei corsi di formazione*
- il numero di crediti necessari per l'assolvimento degli obblighi formativi e di sviluppo professionale continuo*
- le modalità di gestione del libretto delle competenze*
- le modalità di riconoscimento dei crediti E.C.M. per l'assolvimento dello sviluppo professionale continuo del veterinario designato*
- le modalità di inserimento in VETINFO dei titoli di formazione e degli attestati di sviluppo professionale continuo del veterinario designato, del responsabile del progetto di ricerca, del responsabile del benessere e della cura degli animali e del membro scientifico.*

⁵² Attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS

Introduzione

Il documento di consenso elaborato dal GdL affronta i temi legati alla gestione delle interconnessioni tra Formazione/Consapevolezza/Competenza, in seno all'Organismo Preposto al Benessere Animale, avanzando alcune considerazioni, ed elaborando e proponendo strumenti operativi (schede/modulo/questionario) finalizzati a monitorare il livello di conoscenza e competenza degli operatori.

“Indipendentemente dalla promulgazione dei decreti”, il Gruppo di Lavoro evidenzia infatti⁵³ che “esistono già tutti gli elementi di riflessione per poter sviluppare l'attività del GdL al minimo nella identificazione delle esigenze operative e del carico di responsabilità in capo agli OPBA”.

In particolare il GdL richiama, nell'ambito delle responsabilità dell'OPBA, la valutazione del rapporto tra istruzione, formazione e competenza.

Come evidenziato nel Grafico⁵⁴, più volte ed in più sedi richiamato, l'acquisizione della conoscenza (intesa come istruzione, formazione, aggiornamento) non è che lo step iniziale, o reiterato, di un percorso che, arricchito dalla esperienza pratica e dalla verificata acquisizione della consapevolezza, conduce al riconoscimento della competenza. Tali ambiti sono di stretta responsabilità dell'OPBA.

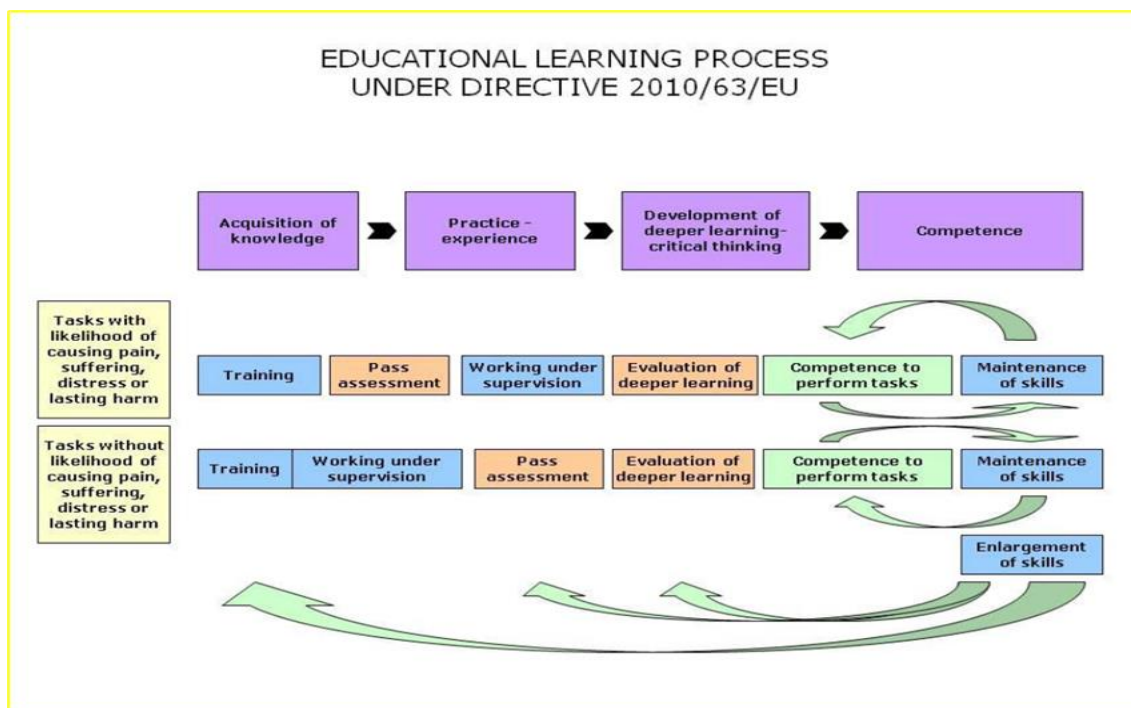


Figura 1 Per conseguire i risultati auspicati relativamente ai livelli adeguati di formazione e alla libera circolazione del personale, è necessario stabilire in modo sufficientemente dettagliato i risultati dell'apprendimento per la formazione modulare, oltre ad un'interpretazione condivisa dei criteri di valutazione. La formazione dovrebbe essere sottoposta a un controllo di garanzia della qualità. Si propone la creazione di una piattaforma europea per lo scambio di informazioni sull'istruzione e la formazione⁵⁵.

⁵³ sin dalla Seconda Convention degli OPBA, Napoli 2019 (nde)

⁵⁴ Autorità nazionali competenti responsabili dell'attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici. Documento di lavoro sull'elaborazione di un quadro comune di istruzione e formazione per soddisfare i requisiti previsti dalla direttiva (Bruxelles, 19-20 febbraio 2014).

⁵⁵ ibidem

La valutazione della Competenza, essendo a carico dell'OPBA, deve entrare a far parte delle attività organizzate e standardizzate dell'Organismo. In particolare si richiamano:

- **Il concetto della Congruità dei Ruoli**, il che significa che ci sia un livello di competenza valutato e riconosciuto come adeguato alla concezione e allo svolgimento delle procedure sperimentali.
- **Il concetto di Competenza**. Concetto Cardine comprensivo e di sintesi delle capacità e delle garanzie operative del personale. Tale concetto è soprattutto relativo alle caratteristiche che deve avere il personale quando viene valutato all'interno del progetto di Ricerca.

Come verificare la Competenza? La formazione è uno degli stadi attraverso cui si raggiunge la competenza e deve essere obbligatoria (per tutti: Utilizzatori e Protettori) nelle materie di cui all'Allegato 5. I corsi di formazione sono riconosciuti dal Ministero in accordo con i criteri previsti dal Decreto Formazione.

Permane però un gap tra formazione e competenza e le relative valutazioni.

- Istruzione e formazione e sviluppo professionale continuo possono essere valutate attraverso certificazioni che possano essere considerate oggettive dal punto di vista della validità;
- Esperienza, consapevolezza, competenza devono essere valutate attraverso specifici strumenti per garantirne la qualità.

Tra questi possiamo segnalare:

- Modalità individuale del valutatore/certificatore che porta con sé il rischio di essere influenzata dalla componente soggettiva di chi valuta.
- Standardizzazione delle procedure per minimizzare i rischi della valutazione soggettiva

Come acquisire e gestire da parte dell'OPBA questo tipo di responsabilità e relativa competenza?

Tra i temi affrontati dal Gruppo di Lavoro, risulta quindi importante evidenziare tre principali filoni:

1. **OPBA provider della formazione:** la formazione deve essere considerata come un processo continuo che inizia con una formazione modulare iniziale e prosegue attraverso il lavoro sotto supervisione, fino all'acquisizione delle competenze che dovranno essere mantenute attraverso un processo di aggiornamento continuo. Il Responsabile della Formazione è una figura strategica identificata all'interno dell'OPBA, il cui compito è quello di stabilire e pianificare le offerte formative per ciascun ruolo professionale in accordo all'Allegato V del Decreto Legislativo 26/2014, mediante training sia interni che esterni alla propria struttura di appartenenza, e di monitorare le scadenze formative al fine del mantenimento dello sviluppo professionale continuo.
2. **OPBA Valutatore e Certificatore della formazione e della competenza:** il concetto di Competenza è fondamentale nella valutazione delle capacità e delle garanzie operative del personale. La valutazione della Competenza è a carico dell'OPBA e deve entrare a far parte delle sue proprie attività organizzate e standardizzate. Al fine

di individuare le esigenze formative del personale, è stata creata un'apposita scheda di autovalutazione della consapevolezza, destinata a tutte le figure professionali. Tale scheda può avere una doppia valenza: ad uso interno per la gestione del "processo formazione/consapevolezza/competenza" da parte dell'OPBA di appartenenza e per consentire al personale di auto valutarsi relativamente al proprio livello di consapevolezza in materia di scienza degli animali da laboratorio; ad uso nazionale per l'individuazione dello stato dell'arte italiano inerente la consapevolezza.

3. **Elaborazione di una Proposta di mappatura delle sedi, dei corsi, dei docenti, e della congruità degli insegnamenti e delle sinossi.** In accordo con le finalità del "Documento di lavoro sull'elaborazione di un quadro comune di istruzione e formazione per soddisfare i requisiti previsti dalla direttiva" il GdL ha avviato una attività ricognitiva sulle attività formative in LAS (Laboratory Animal Science) e sottolinea la necessità di lavorare per:

- una prima bozza di Albo Nazionale dei Corsi e dei Docenti in LAS suddivisi per materia.
- Una prima bozza per la Istituzione dell'Albo Nazionale degli Esperti Formatori in Laboratory Animal Science.

OPBA provider della formazione

Per delineare la competenza dell'OPBA (o di una figura all'interno dell'OPBA) nel ruolo di responsabile della formazione, della somministrazione della fase esperienziale sul percorso formativo (*Tutor Tecnico*), della valutazione della consapevolezza e della relativa certificazione (*Tutor Etico*), si richiamano alcune riflessioni.

Ciascun allevatore, fornitore o utilizzatore deve disporre di un Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA) che, secondo l'Articolo 26, comma 1, lettera *b*) del Decreto Legislativo 26/2014, ha il compito di promuovere l'aggiornamento professionale del personale addetto all'utilizzo degli animali. In particolare si richiama che:

- È necessario che il personale abbia un livello di istruzione e formazione adeguato prima di svolgere il proprio lavoro, e che tale formazione raggiunga degli standard comuni accettabili.
- Il personale potrà iniziare a lavorare in autonomia, ed uscire dal periodo di formazione sotto supervisione, solamente dopo essere stato giudicato competente.
- Le competenze acquisite dovranno essere mantenute attraverso un processo di istruzione continua.
- Il personale con formazione pregressa non necessita di una formazione aggiuntiva ma deve assicurare il mantenimento delle competenze.
- Ciascun OPBA deve garantire l'esistenza di un solido quadro per la formazione e la supervisione per il proprio stabilimento utilizzatore, allevatore o fornitore, con requisiti chiari che definiscano le competenze relative alle abilità pratiche e a quelle fondate sulle conoscenze.

- La responsabilità della corretta esecuzione e mantenimento della formazione spetta ad un membro dell'OPBA, individuato come Responsabile della Formazione.

Il Responsabile della Formazione. Il Responsabile della Formazione necessita di adeguata conoscenza dei requisiti di legge e adeguato aggiornamento sulla formazione in materia di animali da laboratorio.

La selezione di un idoneo Responsabile della Formazione è di importanza cruciale per rafforzare e migliorare i risultati dell'apprendimento. La formazione pratica e la supervisione dovrebbero essere garantite da una persona che:

- possiede conoscenze adeguate e aggiornate nonché abilità e competenze relativamente alle procedure;
- ha maturato sufficiente anzianità per incutere rispetto e autorevolezza in relazione alle proprie conoscenze ed esperienze;
- possiede capacità didattiche, essendo in grado di trasmettere abilità e conoscenze ad altri;
- comprende i motivi per cui la formazione e la supervisione sono importanti;
- ha buone capacità relazionali;
- è impegnata ad applicare lo spirito e la lettera della legge.

Il Responsabile della Formazione deve accuratamente documentare, su apposito registro relativo alla formazione, i progressi del personale e il livello di supervisione erogato.

OPBA valutatore della formazione e certificatore della competenza

Il ruolo dell'OPBA nella formazione è particolarmente importante, soprattutto quando sarà necessario dover accertare la competenza del personale, così come previsto dal Decreto Legislativo 26/2014, a svolgere procedure peculiari e complesse nell'ambito di specifici progetti di ricerca. Oltre ad essere erogatore di formazione, l'OPBA è sul campo il principale organismo deputato a verificare la formazione e le competenze del personale interno alla struttura, anche al fine di ottenere un riscontro relativamente alle strategie formative adottate.

L'OPBA assume inoltre un ruolo chiave nel valutare la formazione del personale esterno alla struttura, italiano o straniero, che potrebbe temporaneamente lavorare presso la struttura nell'ambito di collaborazioni tra diversi enti di ricerca. Il ruolo dell'OPBA come verificatore della formazione fa riferimento alle funzioni *a), b), c), d)* dell'Articolo 23, comma 2, del Decreto Legislativo 26/2014, soprattutto alla luce della futura emanazione del Decreto sulla Formazione⁵⁶. Il ruolo di valutatore dell'OPBA potrebbe inoltre estendersi nel caso vi siano cambiamenti di personale all'interno dell'OPBA (Membri scientifici, Veterinario designato e Responsabile del benessere).

Particolare attenzione dovrà essere riservata alla figura di Responsabile del Progetto di ricerca. Tale figura, in accordo a quanto previsto dalla normativa, dovrà dimostrare all'OPBA di conoscere non solo le diverse procedure sperimentali previste nel progetto,

⁵⁶ Vedi Casella di Testo nel frontespizio a pag.93

ma anche l'anatomia, la fisiologia e l'etologia della specie animale sulla quale andrà a lavorare. Dovrà inoltre dimostrare di saper riconoscere le manifestazioni di dolore tipiche della specie, nel caso dovesse essere necessario interrompere la sperimentazione, e di aver acquisito una capacità di ragionamento critico approfondito, così come specificato nel "Documento di lavoro sull'elaborazione di un quadro comune di istruzione e formazione per soddisfare i requisiti previsti dalla direttiva. Bruxelles, 19-20 febbraio 2014".

L'OPBA inoltre valuterà, per tutte le figure, la competenza pratica acquisita sia presso la struttura, sia presso altre strutture in cui il personale ha precedentemente lavorato. Questa competenza significa nello specifico la capacità di eseguire una gamma di procedure di diversa complessità sulla specie di interesse. Le procedure possono infatti includere, a titolo di esempio, semplici inoculi o prelievi, così come inoculi intracerebrali più complessi, eseguiti tramite stereotassico, o possono consistere nell'acquisizione di dati tramite sofisticate tecnologie, quali ad esempio l'ecografia.

A tale riguardo è ipotizzabile che il ruolo di formatore e valutatore pratico possa essere svolto oltre che da figure dell'OPBA in possesso di un titolo accademico anche e soprattutto dai tecnici specializzati della struttura, che ricoprono il ruolo di tutor.

In questo ambito il Gruppo di Lavoro ha elaborato e suggerisce l'applicazione di uno Schema di Valutazione necessario per poter adempiere le responsabilità di cui al punto e) dell'articolo 26 (certificare l'adeguata formazione e la congruità dei ruoli professionali del personale utilizzatore indicato nel progetto) nei confronti delle figure di cui all'articolo 23 (filiera d'uso) e della filiera della protezione degli animali.

Considerazioni ed Elaborazione di Strumenti Operativi

Scheda di autovalutazione della consapevolezza

Secondo l'Articolo 23, comma 2, del Decreto Legislativo 26/2014 il personale addetto all'utilizzo degli animali da laboratorio deve disporre di un livello di istruzione e di formazione adeguato, acquisito, mantenuto e dimostrato.

Al fine di individuare le esigenze formative del personale, è stata elaborata un'apposita Scheda di Autovalutazione della Consapevolezza (vedi Allegato 1), destinata a tutte le figure professionali (Responsabile del Progetto, Responsabile dell'esecuzione degli esperimenti, ecc.).

La scheda è suddivisa in due parti: la prima pone domande di carattere etico/gestionale, a volte esclusivamente indirizzate al Responsabile del Progetto, per consentire al personale di autovalutarsi su quanto concerne la consapevolezza riguardante la scienza degli animali da laboratorio; la seconda parte colloca l'attenzione sulle necessità formative, in base agli elementi indicati in Allegato V del Decreto Legislativo 26/2014, per permettere al personale di identificare il livello di formazione raggiunto.

La scheda di autovalutazione della consapevolezza può avere una doppia valenza: ad uso interno per la gestione della formazione da parte dell'OPBA di appartenenza, e ad uso nazionale con valore di sistema (vedi paragrafo sottostante).

Questionario interno nominativo

A livello locale, ciascun OPBA potrà richiedere al proprio personale di compilare la suddetta scheda, al fine di gestire le attività formative, collocare le priorità per ciascun ruolo professionale e identificare eventuali criticità.

Questionario on-line nazionale

A livello nazionale potrebbe essere richiesto, eventualmente anche con ciclicità annuale, alle differenti figure professionali di accedere ad un portale on-line e compilare, in modalità completamente anonima, tale scheda. L'elaborazione delle informazioni consentirà l'individuazione dello stato dell'arte italiano, al fine dell'ottenimento di un quadro generale relativo alla consapevolezza.

Ricognizione sulle attività formative⁵⁷

Il GdL ha inoltre promosso una ricognizione delle attività di istruzione, formazione ed aggiornamento in Italia con l'obiettivo principale di censire i diversi corsi e delineare una descrizione di quanto è stabilmente disponibile e di cosa è stato fatto in passato⁵⁸ e, magari, può essere ripreso e riproposto. La ricognizione non aveva un carattere valutativo delle attività formative.

Sono pervenute, 76 schede riguardanti corsi ed altre attività formative ed è molto probabile che si tratti di una sottostima della situazione reale oggi in Italia. Non tutte le schede riportavano tutti i dati richiesti ed erano complete.

Le attività formative sono risultate molto diversificate tra loro, soprattutto nella durata temporale. Inoltre, alcuni corsi e workshop hanno costituito una "edizione unica" oppure sono corsi non più attivi in Italia, come ad esempio il corso FELASA-cat. C svolto nel 2013.

Dalle schede pervenute è stato comunque possibile raccogliere vari dati che sarebbe interessante elaborare ulteriormente.

In sintesi dai dati preliminari si possono rilevare schematicamente le seguenti informazioni:

- Distribuzione geografica delle attività formative
 - 48 al Nord
 - 26 al Centro
 - 2 al Sud
- Enti che progettano ed organizzano gli eventi formativi, considerando Università, Ditte Farmaceutiche e altri Enti di Ricerca
 - Università: 17 attività formative (10 al nord, 5 al centro, 2 al sud) tra cui:

⁵⁷ I dati si riferiscono al 2020

⁵⁸ I dati sono riferibili ad un arco temporale di 10 anni a partire dal 2010

- 2 scuole di specializzazione in “Scienza degli animali da laboratorio”, una a Napoli ed una a Milano
 - 1 corso di perfezionamento a Milano
 - 1 master di II livello che prevede Moduli riguardanti la ricerca preclinica con il modello animale organizzato dall’Università degli Studi di Camerino
 - 1 corso e-learnig
 - 1 corso di formazione/aggiornamento con crediti ECM e IAT (c/o Università Cattolica Sacro Cuore di Roma)
 - 6 corsi universitari con CFU (3 Università di Milano, 1 Università Tor Vergata-Roma, 1 Università di Pisa, 1 Università di Perugia) con ore di istruzione/formazione diverse da un minimo di 10 ad un massimo di 52
 - 5 corsi rivolti a studenti universitari o già laureati (corsi post universitari) che devono utilizzare animali o frequentare stabulari
- Ditte: nessuna scheda riguardante attività formative è pervenuta
- Altri Enti (IRCCS, ISS, IZS, CNR, EMBL): 58 attività formative, tra cui:
 - 3 corsi FELASA (1 non più attivo in Italia, quello organizzato c/o EMBL)
 - 1 corso FAD
 - Varie attività di aggiornamento come edizione unica
- Ente privato (Fondazione Guido Bernardini): 1 scheda pervenuta, ma sicuramente è una sottostima tenuto conto del gran numero di corsi organizzati
- Iniziative che erogano crediti ECM, CFU, Internazionali (FELASA, IAT, altro)
 - 19 iniziative con crediti ECM
 - 9 iniziative con crediti CFU
 - 3 iniziative accreditate FELASA (1 non più attiva in Italia ed 1 che ha appena ricevuto l’accreditamento) anche in questo caso c’è una sottostima (è stato accreditato anche un corso sui Cefalopodi)
 - 1 iniziativa con crediti IAT. Anche in questo caso c’è una sottostima, perché molti corsi organizzati da AISAL, come associazione di settore, forniscono questi crediti (corsi ancora da censire)
 - 1 scheda ha indicato “accreditamenti internazionali”, ma senza specificare quali
- Personale a cui sono rivolte queste attività formative: interno e/o esterno alla struttura organizzatrice. Molte delle iniziative si rivolgevano a più figure professionali che coprono diverse mansioni. In alcuni casi, per i corsi universitari, non era indicata nessuna figura professionale e funzione in quanto l’iniziativa era

rivolta a studenti che successivamente potranno utilizzare l'istruzione ricevuta.

Riassumendo:

- Iniziative per Responsabile del Benessere Animale: 51
- Iniziative per Veterinario Designato: 47, di cui 3 esclusive (le 2 scuole di specializzazione e un corso ECM di aggiornamento sulla ricetta elettronica)
- Iniziative per Membro Scientifico: 40
- Iniziative per Funzione a): 58
- Iniziative per Funzione b): 59
- Iniziative per Funzione c): 54
- Iniziative per Funzione d): 49
- Specie considerate nelle attività formative

In base alla tipologia del corso e alle tematiche trattate abbiamo:

 - Nessuna specie (iniziative riguardanti in particolar modo normativa): 22 iniziative
 - Solo 1 specie: 7 iniziative di cui 1 su zebrafish, 3 su topo, 1 su coniglio, 1 su furetto, 1 su suino
 - Solo 1 ordine (roditori): 5 iniziative
 - Solo su uccelli in generale: 1 iniziativa
 - Animali da laboratorio in generale: 13 iniziative
 - Roditori + Lagomorfi: 4 iniziative
 - Solo Zebrafish + altri acquatici: 1 iniziativa
 - Zebrafish + insetti: 1 iniziativa
 - Multispecie (pesci, anfibi, uccelli, mammiferi, compresi primati non umani): 13 iniziative. Tra queste solo 5 iniziative si è parlato anche di grandi animali e in 3 anche di primati non umani
 - Non indicato: 9
- Tipologia di finanziamenti
 - Enti pubblici: 9 iniziative, di cui 6 Regione Lombardia, 1 Regione Abruzzo, 2 IZSAM
 - Enti privati (non specificato): 1 iniziativa, ma finanziata anche da sponsor e quote di iscrizione
 - SOLO quote di iscrizione: 16 iniziative
 - Quote di iscrizione + sponsor: 1 iniziativa
 - SOLO sponsor: 10
 - Nessun finanziamento (probabilmente i costi sono sostenuti dalla struttura organizzatrice): 31 iniziative
 - Finanziamenti non indicati: 8 iniziative

Allegato 1. Scheda di AutoValutazione della Consapevolezza

SCHEDA DI AUTOVALUTAZIONE DELLA CONSAPEVOLEZZA - Parte I -

Ruolo professionale:

	1 No/Niente	2 Poco	3 Abbastanza	4 Si/Molto
Sono a conoscenza della responsabilità attribuitami dall'art.23 del D.L.vo 26/2014? (esclusivamente per Responsabile Progetto)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dispongo di conoscenze specifiche sulle specie utilizzate nei progetti di ricerca?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sono adeguatamente formato nelle materie Previste? (vedi Tabella All. V)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ho un'esperienza certificata?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Da quanti anni ho un'esperienza diretta e pratica sulla sperimentazione animale?			
Conosco il principio delle 3R?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Applico il principio delle 3R nella stesura dei progetti di ricerca? (esclusivamente per Responsabile Progetto)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Scientificamente, ho verificato che non esistano metodi alternativi che evitino l'utilizzo dell'animale?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Con risposte 22, indicare come			
Assegno criticamente e consapevolmente il livello di gravità delle procedure nei progetti di ricerca? (esclusivamente per Responsabile Progetto)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Con risposte 22, indicare come			
	Eseguo la valutazione da solo? Se no, con chi?			
Sono consapevole del significato di end-point umanitario?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coordino attivamente e direttamente le procedure sperimentali dei progetti di ricerca? (esclusivamente per Responsabile Progetto)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verifico frequentemente e routinariamente che all'animale non vengano inflitti dolore, sofferenza, distress o danno prolungato tali da richiedere l'interruzione di una procedura? (esclusivamente per Responsabile Progetto)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Con quale frequenza eseguo la verifica?			
Verifico routinariamente che la realizzazione dei progetti sia conforme con l'autorizzazione concessa dall'autorità competente? (esclusivamente per Responsabile Progetto)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Con quale frequenza eseguo la verifica?			
	Come eseguo la verifica?			
	Come agisco per porre rimedio ad eventuali non-conformità?			

SCHEDA DI AUTOVALUTAZIONE DELL'ALLEGATO V - Parte II -

Sono adeguatamente informato (2), formato, certificato (3), anche con esperienza pratica(4) in merito a:	1 No/Niente	2 Informato	3 Formato/ Certificato	4 Con esperienza pratica
Legislazione nazionale in vigore relativa all'acquisizione, all'allevamento, alla cura e all'uso degli animali a scopi scientifici	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Codice etico legato al rapporto tra uomo e animale, al valore intrinseco della vita e agli argomenti a favore e contro l'uso degli animali a scopi scientifici	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Biologia di base e propria della singola specie in relazione all'anatomia, alle caratteristiche fisiologiche, alla riproduzione, alla genetica e all'alterazione genetica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Comportamento animale, allevamento e arricchimento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Metodi di gestione e procedure propri alla specie, se del caso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Gestione della salute animale e igiene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Riconoscimento del dolore, della sofferenza e dell'angoscia proprie delle specie più comunemente utilizzate in laboratorio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Anestesia, metodi analgesici e soppressione	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Uso di punti finali umanitari	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Requisiti in materia di sostituzione, riduzione e perfezionamento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				
Concezione di procedure e progetti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ente formatore/anno:				

Per ciascuna voce citata nella scheda di autovalutazione (parte I), in caso di punteggio:

- **1-3:** procedere con attenta lettura del decreto legislativo e/o dell'allegato VI autorizzato, e con adeguato training formativo; incoraggiare un confronto proattivo tra ricercatori ed OPBA.
- **4:** mantenere il livello di informazione/formazione raggiunto e assicurare il confronto costante con l'OPBA.

Per ciascuna voce della parte II in cui si dichiara un livello 3 e 4 indicare l'ente erogatore e certificatore della formazione o del training, e l'anno di svolgimento.

Firma

.....

Presenza visione OPBA:

Considerazioni e Proposte per implementare la qualità delle attività Formative e di Valutazione della Competenza

Un'attività formativa, per essere considerata valida ed autorizzabile dal Ministero della Salute, deve possedere idonei requisiti di accettabilità in accordo ai principi AGENAS. Tali requisiti riguardano:

- Informazioni relative al provider
- L'organizzazione generale dell'attività formativa
- La qualità dell'offerta formativa

Affinché l'accreditamento possa andare a buon fine è necessario che tutti i requisiti (vedi Tabella 2) siano soddisfatti secondo criteri standard.

Tabella 2. Requisiti attività formative

REQUISITO		EVIDENZA
1	Ente organizzatore	Provider proponente, sede legale e sede operativa, data di inizio e di fine dell'attività formativa con orari di inizio e di fine suddivisi per giornate
2	Fabbisogno formativo e obiettivi	Descrizione sintetica della motivazione dell'offerta formativa con rilevanza rispetto alla legislazione, dello scopo dell'attività formativa e degli obiettivi specifici di apprendimento
3	Metodo didattico	Materiale didattico e relative modalità di insegnamento; eventuale presenza di elementi pratici; rapporto numerico tra discenti e docenti
4	Programma completo dell'evento	Informazioni dettagliate delle diverse sessioni e relativo monte ore
5	Elenco e competenza dei formatori	Nominativi dei docenti e loro qualifiche/esperienze e competenze scientifiche-formative (con breve <i>curriculum vitae</i>)
6	Destinatari dell'evento	Figure professionali a cui è rivolta l'attività formativa; numero massimo di partecipanti previsto.
7	Modalità di iscrizione	Termini di iscrizione; eventuale quota di iscrizione e modalità di pagamento; modalità di selezione dei partecipanti
8	Responsabili dell'evento	Responsabile scientifico, segreteria scientifica, segreteria organizzativa
9	Modalità di valutazione finale	Prova di verifica dell'apprendimento con differenti modalità (coerenti con gli obiettivi formativi): domande a scelta quadrupla con singola risposta esatta, domande a risposta aperta, esame orale, prova pratica, elaborazione di un documento. Questionario di valutazione della qualità formativa percepita, in forma anonima
10	Crediti formativi ECM	Figure professionali per cui è previsto l'accreditamento ECM; numero di crediti riconosciuti; percentuale di presenza minima all'attività formativa e modalità di rilevazione delle presenze; percentuale di successo minima del 75% alla prova finale per l'ottenimento degli ECM
11	Tipologia formativa	Dichiarazione/comunicazione del legale rappresentante

Proposta di Lavoro per la Ricognizione sulle attività formative disponibili e per l'Istituzione dell'Albo Nazionale degli Esperti Formatori in LAS (Laboratory Animal Science)

Con la finalità di implementare la qualità dell'offerta formativa il Gruppo di Lavoro propone di considerare ed attivare la possibilità di una attività ricognitiva a livello nazionale.

Gli elementi da considerare in tale attività ricognitiva dovrebbero comprendere:

- Studio ed analisi della organizzazione delle attività formative in Italia ed in Europa, USA, Giappone, INDIA in LAS
- Attività Pubbliche (Anche finanziate con erogazione di fondi pubblici)
- Attività Pubbliche gratuite
- Attività Pubbliche a Pagamento
- Attività Private
- Attività di Aggiornamento professionale Continuo
- Elementi da analizzare (tutti i criteri previsti nel prossimo decreto formazione)⁵⁹
- Monte ore
- Materie
- Docenti
- Competenza dei docenti e Criteri per definirla
- Frequenza e Frequentazione
- Modalità di acquisizione delle conoscenze
- Certificazione spendibile e riconosciuta in altri paesi

Dall'analisi del lavoro svolto si potrebbe ricavare una prima mappatura delle sedi, dei corsi, dei docenti, e della congruità degli insegnamenti e delle sinossi allo scopo di elaborare:

- una prima bozza di **Albo Nazionale dei Corsi e dei Docenti in LAS suddivisi per materia.**
- una prima bozza per la Istituzione dell'**Albo Nazionale degli Esperti Formatori in Laboratory Animal Science.**

Bibliografia

1. Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n. 26.
2. Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.
3. Documento di lavoro sull'elaborazione di un quadro comune di istruzione e formazione, 2014.
4. Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM, 2018.

⁵⁹ Sono successivamente stati promulgati

Decreto ministeriale del 5 agosto 2021,

Decreto Direttoriale 18 marzo 2022 del DG della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari

Glossario

AGE.NA.S: Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

Accreditamento: procedura con la quale il Ministero della salute accerta la rispondenza dei corsi di Formazione di base e di sviluppo professionale continuo, e assegna i relativi crediti

Attestato di formazione o di sviluppo professionale continuo: attestazione rilasciata da un ente di formazione, obbligatoria per iniziare o continuare a svolgere le funzioni o i compiti di cui al decreto formazione

Autorità competente: Ministero della Salute, le regioni, le province autonome di Trento e di Bolzano, i comuni, le aziende sanitarie locali secondo gli ambiti di rispettiva competenza

CNPA: Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali usati a fini scientifici

Competenza: complesso dei requisiti di istruzione, di formazione, di esperienza professionale e di aggiornamento sviluppo professionale continuo, necessari per svolgere le funzioni ed i compiti di cui al decreto formazione

Competenza, valutazione della: strumenti che permettono all'erogatore della formazione di valutare i risultati dell'apprendimento

Compito: il compito del medico veterinario designato di cui all'articolo 24, del responsabile del benessere e della cura degli animali di cui all'articolo 3, comma 1, lettera h), nonché del membro scientifico dell'organismo preposto al benessere degli animali di cui all'articolo 3, comma 1, lettera i) del decreto legislativo 26/2014

Consapevolezza: capacità di essere a conoscenza di ciò che viene percepito e delle proprie risposte comportamentali. È un tipo di sapere che dà forma all'etica, alla condotta di vita, alla disciplina, rendendole autentiche

Consapevolezza, valutazione della: sistemi che permettono di valutare la consapevolezza relativamente alle attività/azioni che coinvolgono gli animali in sperimentazione

Corso: programma contenente uno o più moduli, concepito per soddisfare le esigenze formative di soggetti adibiti alle funzioni e ai compiti

Cura: attività non terapeutica di accudimento quotidiano, svolta dal personale e dal responsabile del benessere e della cura degli animali di cui all'articolo 3, comma 1, lettera h), del decreto legislativo 26/2014, non rientrante nell'ambito delle attività di specifica competenza del medico veterinario

Ente di formazione: ente pubblico o privato che organizza programmi ed eventi per la formazione e per lo sviluppo professionale continuo, accreditato quale provider per l'Educazione continua in medicina, d'ora innanzi E.C.M.; per gli enti universitari non è richiesto l'accredimento ai fini E.C.M.

Esperienza professionale: acquisizione delle abilità pratiche riferite all'allevamento e/o all'utilizzo di una determinata specie animale impiegata a fini scientifici o educativi,

necessarie allo svolgimento delle funzioni e dei compiti previsti dal decreto legislativo 26/2014

Formazione: acquisizione delle conoscenze necessarie per svolgere le funzioni e i compiti previsti dal decreto legislativo 26/2014, nelle materie di cui all'Allegato V del decreto legislativo, sulla base dei moduli

Formazione a distanza: attività formative svolte anche mediante modalità telematiche, con il controllo della partecipazione

Funzione (secondo il D.Lgs. 26/2014): insieme di attività specifiche raggruppate con un criterio di omogeneità di competenze e svolte da personale con pertinente formazione, previste dall'Art. 23, comma 2:

- a) La realizzazione di procedure su animali;
- b) La concezione delle procedure e di progetti;
- c) La cura degli animali;
- d) La soppressione degli animali

Modulo formativo di base: modulo per l'acquisizione delle competenze di base ed essenziali, obbligatorio per tutte le funzioni e tutti i compiti

Modulo formativo specifico per la funzione: modulo specifico per l'esercizio della funzione

Modulo formativo specifico per il compito: modulo specifico per l'esercizio del compito

Personale: soggetti che svolgono le funzioni di cui all'articolo 23, comma 2, lettere a), c) e d) del decreto legislativo 26/2014

Personale in formazione sotto supervisione: personale che sta seguendo attività di formazione e che viene seguito, prima dell'accertamento e del conseguimento delle competenze per cui viene formato, da uno o più supervisori con competenze adeguate ed aggiornate

Informazione: trasmissione e ricezione di nozioni ritenute utili in un determinato settore

OPBA: Organismo Preposto al Benessere degli Animali

Patentino delle competenze: documento informatico del personale che svolge le funzioni ed i compiti, nel quale sono certificati i requisiti di istruzione, formazione, esperienza professionale, sviluppo professionale continuo nonché l'esito del tirocinio di cui all'articolo 23, comma 4, del decreto legislativo 26/2014

Procedura: Qualsiasi uso, invasivo o non invasivo, di un animale ai fini sperimentali o ad altri fini scientifici dal risultato noto o ignoto, o ai fini educativi, che possa causare all'animale un livello di dolore, sofferenza, distress danno prolungato equivalente o superiore a quello provocato dall'inserimento di un ago secondo le buone prassi veterinarie

Progetto: Un programma di lavoro con un preciso obiettivo scientifico che prevede il ricorso a una o più procedure, a partire dalla preparazione della prima procedura fino a quando non occorrono ulteriori interventi o osservazioni ai fini del progetto in corso

Provider ECM: Fornitore di formazione; tale entità deve essere accreditata da parte di una Istituzione Pubblica sulla base di requisiti minimi indispensabili per lo svolgimento di attività formative (ECM)

Responsabile della Formazione: Persona strategica, interna all'OPBA, che organizza e gestisce processi di formazione professionale iniziale, di formazione continua, dalla progettazione alla valutazione, calibrandoli in funzione delle differenti tipologie di utenza. È in grado di sviluppare e realizzare percorsi sia in presenza sia a distanza

Ruolo: figura operativa il cui comportamento atteso è in relazione alla funzione:

- **Veterinario designato:** Medico veterinario designato, esperto in medicina degli animali da laboratorio, in possesso di requisiti di esperienza e di formazione specifica, che prescrive le modalità per il benessere e il trattamento terapeutico degli animali
- **Responsabile del Benessere Animale:** Persona responsabile del benessere e dell'assistenza degli animali e del funzionamento delle attrezzature di uno o più stabilimenti
- **Responsabile del Progetto di ricerca:** soggetto che svolge la funzione di cui alla lettera b) dell'articolo 23, comma 2, del decreto legislativo 26/2014
- **Responsabile dell'esecuzione degli esperimenti:** Persona fisica che sovrintende od esegue direttamente le procedure sperimentali su animali, compresa la loro soppressione, ed è coinvolto nella cura e nel mantenimento del benessere degli animali da laboratorio

Sviluppo professionale continuo: mantenimento e aggiornamento delle conoscenze necessarie per continuare a svolgere le funzioni e i compiti previsti dal decreto legislativo

Training: Periodo di preparazione allo svolgimento di una determinata attività professionale, con attività teorico-pratiche

3Rs: Replacement, Reduction, Refinement

DIMINUIRE LA BUROCRAZIA

Componenti Gruppo di Lavoro

Paola Anfossi (Co-editor)	<i>Vetspin, Bologna</i>
Giovanni Botta	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>
Paolo Campedelli	<i>Esperto, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Michele Cilli	<i>IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova</i>
Luca Crippa	<i>Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano</i>
Andrea De Ruvo	<i>Esperto, IZS Teramo</i>
Rodolfo Lorenzini⁶⁰	<i>Referente CNPA 2017-2021, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Giuseppe Mancuso	<i>Università degli Studi di Messina</i>
Alessia Melani	<i>Università degli Studi di Firenze</i>
Franco Mutinelli	<i>IZSVe, Legnaro</i>
Vittoria Raffa	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
Ugo Santucci	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>
Angela Tafaro	<i>IRCCS Saverio De Bellis, Castellana-Grotte, Bari</i>
Francesco Zappulla⁶¹	<i>Esperto, Ministero della Salute, Roma</i>
Paola Zarattini (Co-editor)	<i>Università degli Studi di Trieste</i>

⁶⁰ Attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS

⁶¹ Attualmente Azienda USL Umbria 2

Il Gruppo di Lavoro “Diminuire la burocrazia” ha focalizzato l’attività su due tematiche principali: i) l’individuazione di possibili competenze degli Organismi Preposti al Benessere degli Animali (OPBA) in materia di autocertificazione; ii) la semplificazione, la razionalizzazione ed il miglioramento della comunicazione nell’ambito del portale “Sistema Informativo Sperimentazione Animale”. Per il punto i) sono stati elaborati cinque documenti di indirizzo su fattispecie che potrebbero verosimilmente essere di competenza specifica dell’OPBA, in quanto primo organo di valutazione di progetti e notifiche. Operando in questo modo le informazioni necessarie sarebbero puntualmente notificate nella Banca Dati Nazionale Sperimentazione Animale (BDNSA), i tempi autorizzativi risulterebbero significativamente ridotti ed il valore identitario degli OPBA sarebbe riconosciuto in termini di autorevolezza e competenza. Per il punto ii) sono state individuate le proposte di modifica da apportare alla piattaforma informatica BDNSA del Ministero della Salute e le stesse sono state raccolte in un elenco già condiviso con l’autorità competente perché ne valuti l’immediata fattibilità.

Introduzione

Il Gruppo di Lavoro (GdL) “Diminuire la burocrazia” ha evidenziato l’esigenza di individuare possibili competenze degli OPBA in materia di autocertificazione nell’ambito di proposte di carattere strutturale e di *new and good practice* per gestire il sistema in qualità sulla base di linee guida condivise con Istituto Superiore di Sanità (ISS), Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali usati per scopi scientifici (CNPA), e Ministero della Salute.

In tale contesto il GdL ha individuato 5 fattispecie sulle quali l’OPBA locale avrebbe competenza specifica in quanto primo organo di valutazione e primo organo di supporto alle attività scientifiche degli Enti.

Per ciascuna fattispecie è stato redatto un documento di indirizzo in cui è esplicitato il campo di applicazione, le motivazioni alla base della proposta ed infine, nei casi riconosciuti applicabili dall’Autorità Competente, le modalità della nuova procedura autorizzativa.

Operando in questo modo tutte le informazioni necessarie sarebbero puntualmente aggiornate nella BDNSA, il Responsabile del Progetto di Ricerca riceverebbe rapidamente l’autorizzazione a procedere, e gli Organismi Competenti, pur mantenendo una completa visibilità del procedimento e di fatto la possibilità di intervenire con azioni correttive qualora si rendessero necessarie, sarebbero sgravati dall’onere burocratico di proseguire centralmente il procedimento e, da ultimo, anche se non meno importante, i tempi autorizzativi risulterebbero significativamente ridotti con piena soddisfazione di tutte le figure coinvolte.

Alcune delle nuove procedure proposte ricadono fra quelle elencate nel decreto tariffe pubblicato il 25 luglio 2019. In base all'art. 3 del medesimo decreto si prevede l'aggiornamento biennale delle tariffe fissate e dunque si contempla la possibilità di modificare le tariffe stesse nel caso in cui la valutazione sia eseguita da altri.

Inoltre il GdL ha evidenziato la necessità di semplificare, razionalizzare e migliorare la comunicazione tra chi gestisce il portale del Sistema Informativo Sperimentazione Animale e chi ne usufruisce.

In tale contesto sono state individuate le proposte di modifica da apportare alla piattaforma informatica BDNSA del Ministero della Salute e le stesse sono state raccolte in un elenco già condiviso con l'autorità competente perché ne valuti l'immediata fattibilità.

Attività Zootecniche o Cliniche Non Sperimentali condotte presso uno Stabulario

Documento di indirizzo

1. Caso in oggetto

Il D.Lgs. 26/14 art. 2 indica le fattispecie escluse dalla disciplina e dispone che lo stesso non si applica alle pratiche utilizzate in aziende agricole a scopi non sperimentali, alle pratiche cliniche veterinarie a scopi non sperimentali, alle sperimentazioni cliniche veterinarie necessarie per autorizzare l'immissione in commercio di un medicinale veterinario (che seguono un altro iter autorizzativo), alle pratiche utilizzate ai fini riconosciuti di allevamento, alle pratiche utilizzate principalmente per l'identificazione di un animale, alle pratiche non suscettibili di causare dolore, sofferenza, *distress* o danno prolungato equivalente o superiore a quello provocato dall'inserimento di un ago secondo le buone prassi veterinarie. Rimane quindi definito in modo chiaro l'ambito in cui non si applica il decreto, che in nessun caso investe attività a carattere non sperimentale e non è caratterizzato da un progetto, cioè un programma di lavoro con un preciso obiettivo scientifico che prevede il ricorso a procedure.

Prove zootecniche

Quello che accade spesso in ambito zootecnico è che sono necessarie prove che a tutti gli effetti possono essere definite progetti, per la qualità dell'organizzazione e la complessità dell'approccio statistico, ma che nei fatti applicano **procedure** che non si discostano dalle normali pratiche zootecniche. Sono infatti basate su:

- misurazioni delle quantità di alimento assunte;
- misurazione del peso corporeo a diversi intervalli di tempo.

e possono avere come obiettivi:

- confronto fra tipologie di alimento diverse;
- modifiche nella composizione della razione e valutazioni sul loro effetto;
- effetti della introduzione di integratori alimentari;
- confronto fra diverse tecniche di stabulazione.

Di fatto si tratta di pratiche normalmente utilizzate in allevamento e che in quanto tali non necessitano di autorizzazione. Tali progetti in alcuni casi possono, però, essere caratterizzati da un impianto sperimentale, in termini di stabulazione degli animali e/o di alimentazione, non identico alle condizioni zootecniche. Vengono, di fatto, operati adattamenti seppur lievi in base alle necessità dell'esperimento. In questi casi si possono identificare due situazioni:

1. la modifica non provoca alcuna alterazione nello stato dell'animale;
2. la modifica può alterare lo stato dell'animale.

In altri casi ancora potrebbero essere previsti prelievi ematici o di altre matrici biologiche (per esempio, tamponi), che in considerazione della tipologia degli animali impiegati e della frequenza si ritiene non abbiano un impatto negativo sul benessere.

Prove cliniche

Situazioni analoghe si verificano durante lo svolgimento di alcune prove cliniche per le quali non si identifica l'esecuzione di procedure a scopo sperimentale, poiché gli animali coinvolti, affetti da patologia spontanea, vengono trattati con protocolli terapeutici dottrinalmente riconosciuti. Tuttavia, nello svolgimento di tali prove, si identifica chiaramente un intento di studio anche finalizzato alla pubblicazione scientifica. La casistica nell'ambito delle prove cliniche può essere però molto ampia ed includere progetti per i quali l'inclusione/esclusione dall'ambito di applicazione del D.Lgs. 26/14 non appare così netta, come ad esempio:

- animali con patologia spontanea per i quali si adottano protocolli terapeutici standard, ma si eseguono indagini di diagnostica per immagini non previste in ordine alla tipologia e/o alla frequenza;
- animali con patologia spontanea per i quali si adottano protocolli terapeutici standard, ma si eseguono prelievi di sangue aggiuntivi rispetto all'iter diagnostico classico;
- animali sani che vengono sottoposti ad indagini di diagnostica per immagini al fine di acquisire *range* di normalità;
- animali sani che vengono sottoposti ad un prelievo di sangue al fine di acquisire *range* di normalità.

2. Motivazioni per cui si propone il Documento di indirizzo

Prove zootecniche

L'ambito sperimentale delle prove zootecniche risulta molto ben definito, sia in termini di sostanze utilizzate, rappresentate da alimenti, sostanze di origine naturale, additivi di documentata innocuità, sia in termini di procedure applicate, rappresentate da pesatura di animali vivi o di carcasse di animali regolarmente inviati a macelli autorizzati. Sono talvolta previsti prelievi di materiali dalle carcasse degli animali regolarmente inviati a macelli autorizzati e/o prelievi ematici o di altre matrici biologiche in vivo. Queste prove sono eseguite sulla specie animale che rappresenta il destinatario finale dei prodotti o

delle tecniche di allevamento oggetto della sperimentazione; in alcuni casi necessitano di essere eseguite in condizioni controllate di **stabulario**, simulando le condizioni di allevamento; in altri casi vengono operate modifiche direttamente in allevamento.

Tuttavia, non si può ignorare il fatto che i cambi di alimentazione e/o di stabulazione possano in alcuni casi provocare anche minime alterazioni. In considerazione dell'impianto estremamente chiaro di queste prove, con caratteristiche che possono essere facilmente individuate, si ritiene che, nel caso in cui la prova possa causare qualche alterazione nello stato dell'animale o siano previsti prelievi, vada presa in considerazione una procedura semplificata per la loro autorizzazione.

Prove cliniche

Queste prove sono eseguite su soggetti che rappresentano il destinatario finale e quindi a suo esclusivo beneficio. In relazione alle attività cliniche eseguite a scopo non sperimentale, queste risultano già escluse dall'ambito di applicazione del D.Lgs. 26/14, per quanto vi si possa individuare un intento scientifico e pubblicistico. Il problema nasce quando si tratta di prove cliniche nello svolgimento delle quali si eseguono **procedure** non previste dall'iter diagnostico e/o terapeutico ritenuto standard per la patologia oggetto dello studio, ma per le quali si evidenzia un beneficio per il destinatario. La casistica può prevedere l'esecuzione di procedure lievi anche su animali sani, sempre nell'ottica di ottenere un beneficio per la specie oggetto della prova. Inoltre la stessa scelta dei soggetti da includere tiene conto di aspetti comportamentali e caratteriali tali per cui le procedure da eseguire potranno essere eseguite senza danni per l'animale. Per le prove che prevedono esclusivamente procedure e/o somministrazione di sostanze dottrinalmente ritenute standard per il trattamento delle patologie oggetto dell'indagine, l'OPBA non è competente trattandosi di fattispecie escluse dal Decreto. Negli altri casi si ritiene vada presa in considerazione una procedura semplificata per la loro autorizzazione.

3. Motivazioni per cui il Documento di indirizzo non è applicabile

La proposta relativa a "Attività zootecniche o cliniche non sperimentali" a seguito di un primo esame risulta non applicabile in quanto le attività che prevedono "procedure" ai sensi dell'art.3, comma 1, lettera a del D.Lgs. 26/14 e che sono svolte in uno Stabilimento Utilizzatore necessitano di autorizzazione da parte del Ministero della Salute (art.31, D.Lgs. 26/2014). Si ritiene comunque che l'argomento necessiti di una nota esplicativa che prenda in considerazione le diverse tipologie di prove considerate nella nota stessa ovvero:

Prove zootecniche:

- il progetto riguarda una specie di interesse zootecnico;
- le sostanze oggetto di studio sono: alimenti, sostanze di origine naturale, sostanze che hanno ottenuto lo stato di GRAS (Generally Recognised as Safe),

- additivi di cui è documentata all'interno del progetto l'innocuità alle concentrazioni o dosi utilizzate;
- Non si applica nel caso di farmaci;
 - La stabulazione degli animali è descritta, sia in termini di densità che di modalità adottate per abbeverata ed alimentazione, in modo che l'OPBA possa valutarne la congruità rispetto agli obiettivi e la similitudine con le pratiche zootecniche;
 - nel caso in cui siano previste procedure di prelievo di sangue o di altre matrici biologiche esse siano da catalogarsi come ininfluenti sul benessere degli animali o al massimo come **procedure lievi**.

Prove cliniche:

- i soggetti inclusi dovranno essere di proprietà di persone fisiche o aziende agricole;
- il proprietario dovrà essere informato sulle procedure e sul destino delle informazioni acquisite nello studio attraverso un consenso informato;
- se lo studio riguarda una patologia questa dovrà essere spontanea e non indotta sperimentalmente;
- se lo studio prevede il confronto fra terapie diverse queste dovranno essere ritenute idonee alla specie ed alla patologia in atto;
- le procedure dovranno essere ad esclusivo beneficio del soggetto incluso nello studio;
- le procedure eseguite su soggetti sani dovranno essere a vantaggio della specie e da catalogarsi al massimo come lievi.

Ulteriori Necessità di Utilizzo Limitate alla Richiesta di Revisori Scientifici

Documento di indirizzo

1. Motivazioni per cui si propone il Documento di indirizzo

La proposta per questa nuova procedura interessa la pubblicazione scientifica dei dati ottenuti con l'utilizzo di animali da laboratorio. Rendere noti alla comunità scientifica nazionale ed internazionale i risultati ottenuti da un Progetto di Ricerca autorizzato ai sensi degli art. 31 e 33 del D.Lgs. 26/2014 tramite pubblicazione scientifica su riviste a *peer-review*, è il principale fine della ricerca scientifica. La sottomissione di un lavoro scientifico a riviste nazionali e/o internazionali comporta la revisione del lavoro da parte di *referee* scientifici che, in alcuni casi, avanzano o "richieste di ulteriori esperimenti" o "obiezioni" o "richieste di precisazioni" sui risultati ottenuti prima di approvare la pubblicazione del dato sperimentale.

Ai sensi dell'art. 3 comma 1 lettera i del D.Lgs. 26/2014, il Membro Scientifico è per definizione un ricercatore o scienziato tecnico e teorico nei vari campi di indagine tecnico-scientifica che appartenendo alla comunità scientifica, comunica i risultati dei propri lavori attraverso pubblicazioni, e per gli stabilimenti utilizzatori, entra di diritto

nella composizione dell'OPBA (art. 25 comma 2). Ancora, ai sensi dell'art. 3, comma 1, lettera b, un progetto è per definizione un programma di lavoro con un preciso obiettivo scientifico che prevede il ricorso a una o più procedure, a partire dalla preparazione della prima procedura fino a quando non occorrono ulteriori interventi o osservazioni ai fini del progetto in corso. Pertanto, essere limitati nel rispondere, nei tempi stabiliti, alle richieste di integrazioni su un progetto, da parte dei revisori delle riviste scientifiche, e, di conseguenza, non poter tempestivamente pubblicare, potrebbe rendere vano l'impiego degli animali.

Il presente documento intende proporre una semplificazione delle procedure vigenti che consentono, tramite la via "dell'estensione" di un Progetto di Ricerca approvato, di emendare il progetto medesimo qualora ci si trovi nella necessità di dover integrare il progetto autorizzato sulla base delle richieste avanzate dai revisori.

2. Nuova procedura di autorizzazione

Si propone la possibilità che l'OPBA possa esprimere in autonomia "parere positivo" al ricercatore per brevi esperimenti in risposta alle obiezioni di *referee* scientifici per una pubblicazione in atto. Sulla base delle considerazioni sopra riportate e senza mettere in alcun caso in discussione la pertinenza e la responsabilità ultima degli organi competenti, in presenza di un documento/richiesta proveniente da una rivista scientifica nazionale e/o internazionale con *peer-review*, la presente mozione intende conferire all'OPBA la piena responsabilità per due tipi di procedure:

1. L'OPBA redige in autonomia e affidabilità un "parere motivato" che dia la possibilità al Responsabile del progetto di svolgere gli esperimenti richiesti dai revisori, necessari per rispondere alle "obiezioni" avanzate. Soltanto nel caso in cui: i) le procedure siano le stesse del progetto autorizzato, ii) venga richiesto l'impiego di animali al solo fine di prelevare organi e/o tessuti, iii) venga richiesto l'impiego di animali che non rientrano nell' art.1, comma 3, oppure iv) il progetto sia già scaduto (ma non abbia superato il limite massimo di 60 mesi), senza variazioni del numero di animali e delle procedure già autorizzate, l'OPBA invia tutta la documentazione, comprensiva della richiesta dei revisori, tramite la BDNSA, unicamente allo scopo di dare conoscenza agli organi competenti di quanto autorizzato.

2. L'OPBA raccoglie ed invia tutta la documentazione tramite la BDNSA sotto forma di "NOTIFICA", autorizzata per silenzio-assenso dopo 15 giorni dall'invio della documentazione nel caso in cui vengono richiesti esperimenti più sostanziali che prevedono nuove procedure ai sensi dell'art. 3, comma 1, lettera a, non presenti nel progetto autorizzato, ma che abbiano lo stesso obiettivo del progetto autorizzato e lo stesso livello di gravità o inferiore. L'inizio della sperimentazione dovrebbe essere possibile allo scadere del 15° giorno dopo l'inserimento in BDNSA.

In particolare, nei casi in cui:

- **OPZIONE A:** richiesta di un numero maggiore di animali per procedure comprese nell'ambito del progetto di ricerca autorizzato, qualora serva un numero

- maggiore di animali per gruppo sperimentale allo scopo di rafforzare l'ipotesi di lavoro ed aumentare la potenza del dato statistico e non siano disponibili tessuti o matrici del progetto originario;
- **OPZIONE B:** un nuovo ceppo di animali (Wild-Type o Geneticamente Modificati con fenotipo non sofferente) per procedure comprese nell'ambito del progetto di ricerca autorizzato, qualora serva un ceppo diverso da quello autorizzato allo scopo di rafforzare l'ipotesi di lavoro;
 - **OPZIONE C:** aggiunta di un ulteriore gruppo di animali per un nuovo trattamento farmacologico (entro limiti da definire e comunque con il medesimo livello di gravità o inferiore).

Per procedure comprese nell'ambito del progetto di ricerca autorizzato, qualora venga richiesto il trattamento con una dose diversa del farmaco già autorizzato, oppure il trattamento con un farmaco (agonista/antagonista recettoriale) diverso da quello autorizzato al solo scopo di rafforzare i risultati già ottenuti. Le presenti proposte saranno valide solo in presenza di un documento ufficiale redatto dall'*Editor-in-Chief* di una rivista scientifica nazionale e/o internazionale con *peer-review*, allo scopo di permettere ai ricercatori di rispondere nei tempi richiesti alle richieste avanzate dai revisori.

Di fatto questa procedura sgraverebbe gli Organismi Competenti dell'onere "burocratico" di dover emettere un parere Tecnico-Scientifico, e la redazione e trasmissione di una nuova Autorizzazione.

Utilizzo al solo fine di Prelievo d'Organo

Documento di indirizzo

1. Motivazioni per cui si propone il Documento di indirizzo

L'articolo 3, comma 1, lettera a del D.Lgs. 26/2014 esclude la soppressione di animali con il solo fine di impiegarne gli organi o i tessuti dalla definizione di procedura ovvero dall'utilizzo di animali che ha luogo all'interno degli stabilimenti degli utilizzatori che hanno preventivamente ottenuto l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 20, comma 2, e unicamente nell'ambito di un Progetto di Ricerca autorizzato ai sensi degli articoli 31 o 33 così come definito nell'art. 12, comma 1 del D.Lgs. 26/2014.

La nota ministeriale del 24 luglio 2017 ha reso obbligatoria la procedura di notifica per l'allevamento e la soppressione degli animali con il solo fine di impiegarne gli organi o i tessuti, e senza alcun tipo di procedura o trattamento. L'iter operativo prevede l'invio da parte dell'OPBA dell'Allegato VI semplificato al Ministero della Salute attraverso la BDNSA, la valutazione dell'Istituto Superiore di Sanità e, in assenza di osservazioni da parte dell'Amministrazione, il silenzio – assenso entro 30 giorni dalla data di ricezione della notifica.

La congruità della richiesta di notifica si determina sulla base della diretta valutazione delle competenze e dell'esperienza specifica del personale coinvolto nelle metodiche di

allevamento e di eutanasia e sulla base dell'effettiva conoscenza della realtà locale che, ove possibile, permette di perseguire una efficace politica di condivisione di organi e tessuti. Tale giudizio è essenzialmente affidato ad uno o più membri dell'OPBA che, nella pratica, opera direttamente sul campo ed ha la competenza sufficiente e necessaria per esprimere un parere come unico organo valutatore.

2. Motivazioni per cui il Documento di indirizzo è già applicato

La proposta relativa a "Utilizzo al solo fine di prelievo d'organo" è già applicata in base alla nota del Ministero della Salute del 24/07/2017 mediante la procedura di approvazione automatica da parte del sistema dopo 30 giorni dalla data di ricezione della notifica senza che la documentazione sia sottoposta alla valutazione dell'ISS e l'esito sia trasmesso alla BDNSA.

Sostituzione e/o Integrazione del Personale coinvolto nella Realizzazione di un Progetto di Ricerca

Documento di indirizzo

1. Motivazioni per cui si propone il Documento di indirizzo

Premessa

Il D.Lgs. 26/2014 dispone che il personale responsabile della conduzione degli esperimenti, dell'esecuzione delle procedure, della cura degli animali e della loro soppressione deve possedere un livello di istruzione e di formazione adeguato, acquisito, mantenuto e dimostrato così come definito nell'art. 23, comma 2. In attesa del decreto ministeriale sulla formazione del personale⁶² e in mancanza della documentazione specifica richiesta di cui al già citato decreto, ad oggi la dichiarazione della sussistenza di tale competenza è affidata dal legislatore ad uno o più membri dell'OPBA che, consapevole delle sanzioni previste dall'art. 76 del Testo unico D.P.R. 28/12/2000 n. 445, e della decadenza dei benefici prevista dall'art. 75 del medesimo Testo unico in caso di dichiarazioni false o mendaci, è chiamato ad attestare con una dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà che tutto il personale coinvolto in un Progetto di Ricerca è in possesso almeno dei requisiti minimi di istruzione, competenza ed esperienza. Inoltre, così come definito dall'art. 23 comma 4, tale personale opera di fatto sotto la supervisione della/e persona/e responsabile/i del benessere e dell'assistenza degli animali e del funzionamento delle attrezzature di cui all'articolo 20, comma 4, lettera c, finché non abbia dato prova di possedere le competenze richieste. Ad oggi, la valutazione diretta dell'istruzione, delle competenze e dell'esperienza specifica di tutto il personale coinvolto nella realizzazione di un Progetto di Ricerca è in

⁶² I contenuti di questa sezione sono stati elaborati prima dell'uscita del decreto Ministeriale del 5 agosto 2021, e del Decreto Direttoriale 18 marzo 2022 del DG della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari che disciplinano la formazione degli addetti ai compiti e alle funzioni di cui all'articolo 23, comma 2, del decreto legislativo n. 26/2014, in materia di protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.

prima battuta affidata al giudizio di uno o più membri dell'OPBA e, nella pratica, più frequentemente al Responsabile del Benessere Animale, il quale, potendo operare direttamente sul campo, ha la possibilità non solo di acquisire la documentazione disponibile utile alla attestazione del livello di istruzione (CV, pubblicazioni, attestati di frequenza a corsi specifici, ecc.), ma anche di valutare la competenza e l'esperienza posseduta supervisionando di persona le singole fasi sperimentali.

Di fatto, collegialmente o tramite il responsabile del Benessere animale, l'OPBA verifica anche che il Responsabile del Progetto di Ricerca, così come descritto all'art.3, comma 1, lettera g del D.Lgs. 26/2014, sia in possesso dei necessari requisiti di competenza scientifica, formazione ed esperienza specifica e di capacità amministrativa e finanziaria. Pertanto, sulla base delle considerazioni sopra riportate e senza mettere in alcun caso in discussione la competenza e la responsabilità ultima degli Organismi Competenti, il presente documento intende proporre una semplificazione delle procedure vigenti che consentano, tramite la via "dell'estensione" di un Progetto di Ricerca approvato, di emendare il progetto medesimo qualora ci si trovi nella necessità di dover sostituire o integrare il personale coinvolto nella sua realizzazione.

Stato dell'arte

Ad oggi qualora ci si trovi nella condizione di dover sostituire per ragioni motivabili il personale coinvolto nella realizzazione per un Progetto di Ricerca, l'OPBA deve inviare tempestivamente al Ministero della Salute attraverso la BDN SA la relativa richiesta tramite lo strumento "dell'estensione". Tale richiesta comprende le necessarie modifiche o integrazioni apportate sia alle maschere d'immissione dati della BDN SA sia all'allegato VI del D.Lgs. 26/2014, e una serie di documenti allegati tra cui: il parere motivato (allegato C) per dichiarare i motivi della sostituzione del personale, CV del nuovo personale inserito, dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà assenza procedure penali e copia documento d'identità nel caso a cambiare sia il Responsabile del Progetto di Ricerca (allegato E), dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà per autocertificazione competenza del personale a firma di uno o più membri dell'OPBA (allegato B), dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà della competenza e assenza di conflitti di interesse da parte del Membro Scientifico (allegato D).

2. Nuova procedura di autorizzazione

La presente proposta ha come unico obiettivo la riduzione dei tempi autorizzativi inerenti le modifiche da apportare ai progetti di ricerca già autorizzati qualora per esigenze motivabili si renda necessario sostituire il personale coinvolto sia esso: il Responsabile del Progetto di Ricerca, il Responsabile della esecuzione degli esperimenti, i ricercatori o il personale tecnico a vario titolo impiegato nell'esecuzione delle pratiche sperimentali, nella cura degli animali o nella loro soppressione.

Nello specifico si richiede di affidare all'OPBA l'acquisizione della documentazione necessaria, la redazione dei documenti attestanti la competenza del personale ed il parere favorevole e motivato (come già avviene), e metterne a conoscenza gli Organismi

Competenti, tramite la BDNSA, delle modifiche apportate circa il personale coinvolto nella realizzazione di un Progetto di Ricerca autorizzato, con una procedura di NOTIFICA in cui le modifiche sono autorizzate per silenzio-assenso dopo 15 giorni dall'invio della documentazione. Di fatto sgravando gli Organismi Competenti (Ministero della Salute e Istituto Superiore della Sanità) dell'onere "burocratico" di dover emettere un parere Tecnico-Scientifico, la redazione e trasmissione di una nuova Autorizzazione in sostanza variata solo nella ratifica delle variazioni occorse circa il personale coinvolto nell'esecuzione del progetto.

Circa le modalità operative tutto resterebbe invariato rispetto allo stato attuale. L'OPBA continuerebbe a svolgere le attività indispensabili per l'evasione della richiesta di sostituzione del personale acquisendo la documentazione necessaria, e a trasmetterla al Ministero della Salute attraverso lo strumento dell'estensione tramite la BDNSA. In questo modo agli Organismi Competenti resterebbe la possibilità di esercitare un'attività di controllo, magari a campione, con la possibilità di intraprendere azioni correttive, senza però più l'onere burocratico di acquisire il parere Tecnico-Scientifico e di redigere e trasmettere per ogni procedimento l'atto autorizzativo.

Integrazione/Modifica dello Stabilimento di Utilizzo in un Progetto di Ricerca Autorizzato

Documento di indirizzo

1. Motivazioni per cui si propone il Documento di indirizzo

Premessa

L'art. 12, comma 1 del D.Lgs. 26/2014 stabilisce che l'utilizzo degli animali nelle procedure ha luogo all'interno degli stabilimenti di utilizzo che hanno preventivamente ottenuto l'autorizzazione ai sensi dell'art. 20, comma 2, e unicamente nell'ambito di un Progetto di Ricerca autorizzato ai sensi degli articoli 31 o 33. Ancora il rilascio dell'autorizzazione di cui ai commi 1 e 2 dell'art. 20 è subordinato alla verifica ispettiva del rispetto dei requisiti di cui agli articoli 22, 23, 24, 25, 27 e agli allegati III e VIII del Decreto. Infine, l'art. 31, comma 6 stabilisce che l'autorizzazione deve contenere le seguenti informazioni: lettere a) il nome dell'utilizzatore nel cui stabilimento si realizza il progetto; lettera d), la sede dello/degli stabilimento/i in cui viene realizzato il progetto. Pertanto, sulla base delle suddette considerazioni si ritiene siano ben note all'Autorità competente le caratteristiche degli stabilimenti utilizzatori essendo stati preventivamente autorizzati ed oggetto di ispezioni periodiche. Inoltre, il Responsabile del Benessere Animale membro di diritto dell'OPBA (art. 25) ai sensi dell'art. 22, comma 3, lettera a), ha il compito di verificare i requisiti di adeguatezza delle strutture che ospitano gli animali. Infine, le informazioni relative ai luoghi di impiego degli animali e delle persone ad essi dedicate sono contenute nell'allegato VI del D.Lgs. 26/2014.

Il presente documento intende proporre una semplificazione delle procedure vigenti che consentono, tramite la via “dell’estensione” di un Progetto di Ricerca approvato, di emendare il progetto medesimo qualora ci si trovi nella necessità di dover integrare o modificare lo stabilimento di utilizzo con un nuovo stabilimento.

Stato dell’arte

Ad oggi qualora ci si trovi nella condizione di dover integrare/modificare per ragioni motivabili “lo stabilimento di utilizzo” coinvolto nella realizzazione delle procedure per un Progetto di Ricerca, l’OPBA deve inviare tempestivamente al Ministero della Salute attraverso BDNSA la relativa richiesta tramite lo strumento “dell’estensione”. Tale richiesta comprende le necessarie modifiche o integrazioni apportate sia alle maschere d’immissione dati della BDNSA sia all’allegato VI e l’invio di una serie di documenti allegati tra cui: i) il parere motivato (allegato C) redatto dall’OPBA dello stabilimento utilizzatore di origine per dichiarare la necessità della realizzazione di una parte delle procedure o dell’intero Progetto di Ricerca presso un altro stabilimento; ii) il parere motivato (allegato C) redatto dall’OPBA del nuovo stabilimento utilizzatore, come documento di accettazione ad ospitare gli animali e le procedure e per dichiarare l’adeguatezza delle strutture; iii) l’allegato D compilato dal Membro Scientifico del nuovo stabilimento utilizzatore per dichiarare la propria competenza scientifica e l’assenza di conflitto di interessi rispetto al Progetto di Ricerca in questione. L’aggiunta di un nuovo stabilimento di utilizzo potrebbe comportare l’inserimento di nuovo personale (ricercatore e/o tecnico) che nell’ambito del progetto autorizzato svolgerà le procedure o si occuperà della cura degli animali. Pertanto, l’OPBA del nuovo stabilimento utilizzatore dovrà, nel caso, redigere l’allegato B e raccogliere i relativi CV del nuovo personale inserito.

Tutto ciò viene inviato al Ministero della Salute, il quale autorizza le modifiche entro 40 giorni lavorativi fatto salvo eventuali richieste di integrazione.

2. Nuova procedura di autorizzazione

La presente proposta ha come unico obiettivo la riduzione dei tempi autorizzativi inerenti alle pratiche di emendamento dei progetti di ricerca autorizzati qualora, per esigenze motivabili, si renda necessario integrare/modificare lo stabilimento di utilizzo con un nuovo stabilimento dove realizzare parte delle procedure autorizzate o l’intero Progetto di Ricerca. Nello specifico si richiede di affidare all’OPBA l’acquisizione di tutta la documentazione necessaria, come già avviene, e di inviare una procedura di NOTIFICA autorizzata per silenzio-assenso dopo 15 giorni dall’invio della documentazione circa le modifiche apportate in merito al nuovo stabilimento di utilizzo e sul nuovo personale inserito coinvolto nella realizzazione di un Progetto di Ricerca già autorizzato. Di fatto questa procedura sgraverebbe gli Organismi Competenti dell’onere “burocratico” di dover emettere un parere Tecnico-Scientifico, e la redazione e trasmissione della nuova Autorizzazione. L’inizio della sperimentazione dovrebbe essere possibile allo scadere del 15° giorno dopo l’inserimento in BDNSA.

Elenco delle Proposte di Modifica in BDNSA

Proposte di modifica già apportate sulla piattaforma informatica

Gestione dei Progetti di Ricerca

1. È stato introdotto un sistema di allerta via mail quando lo stato del progetto cambia (approvazione, richiesta integrazione, rifiuto, etc.);
2. è stato reso disponibile il progetto sin dall'inizio sia al Ministero della Salute per il controllo formale che all'ISS per la formulazione del parere tecnico-scientifico.

Proposte di modifica da apportare sulla piattaforma informatica

Documentazione

1. Migliorare le informazioni e il manuale utente;
2. rendere disponibili sulla piattaforma tutte le comunicazioni, le circolari ed i decreti attuativi del Ministero della Salute in applicazione del D.Lgs. 26/2014;
3. comunicare le novità introdotte sul portale (in 3 anni sono comparsi nuovi spazi, nuove voci non comunicate ufficialmente).

Gestione dei Progetti di Ricerca

1. Rendere possibile la compilazione completa dell'Allegato VI online;
2. rendere possibile la memorizzazione dei dati relativi ai componenti dell'OPBA, al Responsabile del Progetto, al Responsabile dell'Esecuzione degli Esperimenti ed allo Stabilimento Utilizzatore (codice, numero autorizzazione, indirizzo);
3. sviluppare una piattaforma informatica più interattiva, con la possibilità di compilare e validare i documenti direttamente online mediante l'ID di accesso al sito, la firma elettronica, la PEC, etc. senza dover ricorrere alla produzione di documenti pdf in upload
4. diversificare con cambio di colore i progetti scaduti da quelli non scaduti;
5. mantenere attivo l'account del Ricercatore per la visualizzazione dei progetti autorizzati.

Gestione delle Notifiche

1. Rendere possibile la compilazione completa dell'Allegato VI WEB online.

Registro CARICO/SCARICO

1. Rendere possibile l'aggiornamento automatico del numero di animali autorizzati in funzione al numero di animali scaricati;
2. inserire una serie di FAQ su come compilare il registro nei vari casi. Per esempio un animale entrato in sperimentazione e quindi registrato con l'evento EVIN ed EVSTA; un animale trovato morto prima del completamento della sperimentazione e quindi registrato con l'evento EVMOR o EVUU;
3. descrivere per ogni evento possibile, il significato dell'evento stesso. Per esempio chiarire come va gestito l'evento "trasferimento tra progetti": allo stato attuale non si capisce se gli animali trasferiti sono in entrata nel nuovo progetto o in uscita dal vecchio, e specificare esattamente quando usarlo; chiarire l'evento "utilizzo transitorio". Mancano di fatto opportune linee guida all'utilizzo e compilazione del registro;

4. togliere dall'elenco dei progetti che compaiono nel menù a tendina i progetti scaduti (su richiesta dell'Ente o, ad esempio, dopo un tempo stabilito dalla scadenza).

Banca Organi

1. Rendere visibile la richiesta e l'offerta dei vari organi da condividere sulla pagina personale del Ricercatore. La visione della banca organi solo al Responsabile del Benessere Animale non può funzionare: la visione deve essere resa disponibile a chi direttamente fa ricerca.

Elenco delle proposte di modifica già disponibili sulla piattaforma informatica

Gestione dei Progetti di Ricerca

1. Memorizzare a sistema i documenti richiesti (documenti di identità, curriculum vitae etc.): questa procedura è già in parte possibile salvando su DRIVE i file dei documenti.

Glossario Essenziale

Autocertificazione

Facoltà riconosciuta di dichiarazione sotto la propria responsabilità

Autorità Competente

Ministero della Salute, le regioni, le province autonome di Trento e Bolzano, i comuni, le aziende sanitarie locali secondo gli ambiti di rispettiva competenza

BDNSA

Banca Dati Nazionale Sperimentazione Animale

CNPA

Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali usati a fini scientifici

Coordinatore

Persona responsabile del coordinamento dell'attività di un gruppo di lavoro e rappresentate dello stesso

Distress Condizione in cui l'animale deve dedicare sforzi o risorse sostanziali nella risposta adattativa ad una minaccia alla propria omeostasi

Ente

Istituzione pubblica o privata fornita di personalità giuridica, come Università, Enti di Ricerca e Terzo settore

Fattispecie

L'insieme delle circostanze oggettive che interessano un rapporto giuridico

ISS

Istituto Superiore di Sanità

Membro Scientifico

Ricercatore o scienziato tecnico e teorico nei vari campi di indagine tecnico-scientifica che appartenendo alla comunità scientifica, comunica i risultati dei propri lavori

attraverso pubblicazioni e per gli stabilimenti utilizzatori, entra di diritto nella composizione dell'OPBA (art. 25 comma 2).

OPBA

Organismo Preposto al Benessere degli Animali

Organismi Competenti

Ministero della Salute, le regioni, le province autonome di Trento e Bolzano, i comuni, le aziende sanitarie locali secondo gli ambiti di rispettiva competenza

Procedura

Qualsiasi uso, invasivo o non invasivo, di un animale ai fini sperimentali o ad altri fini scientifici come definito alla lettera a, comma 1, art.3 del D.Lgs. 26/2014

Procedura autorizzativa

Iter di autorizzazione per svolgere un Progetto di Ricerca che implica l'utilizzo di animali a fini scientifici previsto dall'art. 31 del D.Lgs. 26/2014

Referente CNPA

Membro del Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali usati a fini scientifici che svolge il ruolo di persona di riferimento per un gruppo di lavoro

Responsabile del Progetto di Ricerca

Persona fisica titolare dell'autorizzazione del progetto, ai sensi dell'art.3, comma 1, lettera g del D.Lgs. 26/2014

Sistema Informativo Sperimentazione Animale

Portale del Ministero della Salute, Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari, gestito dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abbruzzo e del Molise "G. Caporale"

Stabulario

Qualsiasi stabilimento definito in base alla lettera c, comma 1, art.3 del D.Lgs. 26/2014

Utilizzatore

Persona fisica o giuridica autorizzata a porre in esercizio uno stabilimento in cui vengono eseguite le procedure, con o senza scopo di lucro, ai sensi dell'art.3, comma 1, lettera f del D.Lgs. 26/2014.

Il Gruppo di Lavoro **3R e Metodi Alternativi** ha prodotto un documento di sintesi di grande interesse per la promozione e il rafforzamento del different thinking negli OPBA. Il documento di indirizzo è finalizzato alla diffusione di informazioni disponibili in materia e la definizione di criteri metodologici utili per individuare all'interno dei progetti di ricerca la possibilità di strade alternative. E' stato inoltre affrontato il tema della diffusione delle conoscenze, per individuare il modo più efficace affinché le informazioni corrette e aggiornate possano circolare fra gli organismi tecnici e gli organi istituzionali. In questa fase storica assistiamo alla nascita di metodi nuovi ed anche molto sofisticati, come ad es. gli organoidi, organ-on-chip, e l'uso di cellule staminali pluripotenti di origine umana, che sicuramente costituiranno a breve presidi per l'integrazione dell'uso dei modelli animali. E' questo un argomento particolarmente complesso in cui il lavoro del GdL potrà contribuire all'innalzamento degli standard nelle pratiche di ricerca; al miglioramento della consapevolezza del concetto delle 3R; alla promozione della cultura delle cure e del benessere animale; al crescente riconoscimento all'interno della comunità scientifica del legame tra

3R, METODI ALTERNATIVI

Componenti Gruppo di Lavoro

Arti Ahuwalia	<i>Centro 3R</i>
Claudio Bernardi (Co-editor)	<i>Accelera</i>
Giuseppe Biagini	<i>Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia</i>
Simona Bussi	<i>Bracco Imaging, Torino</i>
Francesca Caloni	<i>Esperta, Italian Platform for Alternatives Methods</i>
Laura Calvillo	<i>IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano</i>
Isabella De Angelis	<i>Esperta, Italian Platform for Alternatives Methods</i>
Emma Di Consiglio	<i>Esperta, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Lucia Galvagni⁶³	<i>Esperta, Fondazione Bruno Kessler, Trento</i>
Manuela Marcoli (Co-editor)	<i>Università degli Studi di Genova</i>
Illaria Masotto	<i>APTUIT Evotec, Verona</i>
Paola Nicolussi	<i>IZS Sassari</i>
Maria Vittoria Varoni	<i>Università degli Studi di Sassari</i>
Augusto Vitale (Co-editor)	<i>Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>

⁶³ Membro OPBA Università degli Studi di Trento

Introduzione

F. Caloni, L. Galvagni, A. Vitale

Il Principio delle 3Rs (*Replacement, Reduction, Refinement*) rappresenta l'architrave etica e metodologica della Direttiva 2010/63 EU, per la protezione degli animali utilizzati nelle procedure scientifiche, e il successivo Decreto legislativo italiano 26/2014 (il Principio è stato descritto da un membro della Commissione Europea come "incastonato" nel testo della Direttiva, pers. comm.). Anche se sono passati poco più di 60 anni dalla pubblicazione del Principio, questo non ha perso la sua importanza nell'ambito della sperimentazione animale, al contrario, le idee proposte da William Russell e Rex Burch sono decisamente attuali e rappresentano tuttora un valido e flessibile strumento per migliorare sia il benessere degli animali impiegati nella ricerca, sia la qualità dei dati prodotti.

Per comprendere meglio la natura del Principio delle 3Rs, è importante inquadrarlo nel suo contesto storico.

Negli anni '50 Charles Hume, creatore della Federazione Universitaria per il Benessere Animale (UFAW), percepì una sorta di vuoto tra il mondo dei tecnici di laboratorio e ricercatori, suggerì una visione "umanista" delle condizioni di vita degli animali impiegati a scopo sperimentale. Il termine "umanista" veniva inteso in questo contesto come un punto di vista più ampio, non limitato alle sole discipline scientifiche, ma aperto all'antropologia, alla filosofia, scienze sociali e così via, suggerendo una concezione dell'animale non solo come strumento per ottenere dei risultati, ma un essere vivente capace di provare stati mentali positivi e/o negativi. Charles Hume sognava un nuovo tipo di scienza sperimentale, nella quale la pratica sperimentale sposasse questo punto di vista "umanista" e lo rendesse proprio. Per poter giungere a questo scopo, Hume si rivolse a William Russell, un brillante dottore in zoologia di Oxford, con un interesse che andava oltre la sua materia, e molto interessato a una visione multi-disciplinare del mondo della sperimentazione animale. Russell chiamò Rex Burch, in qualità di "assistente da campo", per aiutarlo nella sua missione. Per prima cosa, Russell e Burch fecero una rassegna delle diverse metodologie messe in atto dai tecnici di laboratorio in Gran Bretagna nell'uso di modelli animali. Quindi si concentrarono su quelle tecniche che erano più adatte a essere modificate, per migliorare il benessere degli animali coinvolti (o diminuire il disagio), diminuendo quello che da loro è stato definito il grado di "inhumanity". È importante a questo punto notare che i due autori non avevano nessuna intenzione di scrivere un manuale di etica animale, perché non erano interessati a considerare la moralità dell'uso degli animali in laboratorio. Non perché non fosse importante, ma perché semplicemente questo non era il loro scopo. Oggi si direbbe che il loro lavoro non ricadeva nell'ambito dei diritti degli animali, quanto piuttosto

nell'ambito del benessere degli animali. Il loro uso di termini quali "humane" e "inhumane", nelle loro parole: "must not be taken to imply ethical criticism or even psychologic description of persons practicing any given procedure" (Russell & Burch, 1959, p. 14)

Quindi, il volume di Russell e Burch non aveva lo scopo di discutere se l'uso degli animali nei laboratori di ricerca fosse accettabile o meno, ma forniva invece suggerimenti su nuovi approcci metodologici che potessero migliorare la qualità della vita degli animali ancora utilizzati (promuovere "stati mentali positivi", verso una scienza sperimentale più "umana"). Questo approccio è assolutamente in linea con la Direttiva europea 2010/63. Infatti, la Direttiva non è costituita da una serie di articoli che proibiscono o favoriscono la sperimentazione animale, ma invece proteggono gli animali che sono tuttora utilizzati, fino al giorno in cui saremo in grado di sostituirli con alternative "animal-free" di pari se non migliore qualità metodologica e scientifica. Quindi il Principio delle 3Rs, che fin dalla sua origine interessa gli animali che ancora si trovano nei laboratori, è contemporaneo e coerente con le norme che oggi in Europa regolano l'attività dei ricercatori che utilizzano modelli animali. E' un errore concettuale affermare che il principio delle 3Rs è obsoleto: fino a quando esisteranno animali nei laboratori di ricerca il Principio sarà attuale e applicabile. E' vero che *Replacement* è una delle tre "R", ma non è l'unica e il Principio deve essere inteso e applicato nella sua interezza. Come Russell e Burch hannogiustamente osservato: "Desirable as replacement is, it would be a mistake to put all our humanitarian eggs in this basket alone. The progress of replacement is gradual, not is it ever likely to absorb the whole of experimental biology" (Russell & Burch, 1959, p.105). Quindi, se non si può rimpazzare, non vuol dire che il principio non funziona, perchè si può sempre tentare di ridurre il numero degli animali utilizzati, e sicuramente cercare di migliorare le loro condizioni di vita.

Tutto ciò può essere attuato oggi più di ieri, grazie a nuove conoscenze, metodi e tecnologie, più efficaci e predittive. Il Principio di Russell e Burch è un approccio flessibile, può essere adattato a qualunque nuova metodologia che può aiutarci a diminuire il grado di "inhumanity" nelle nostre procedure con gli animali, ma sempre preservando (e anche migliorando) la qualità del dato sperimentale.

Il Principio delle 3R deve essere considerato come una *forma mentis* o una *attitude* con la quale avvicinarsi all'animale sperimentale, da trasmettere alle nuove generazioni di ricercatori.

Russell W M S, Burch R L (1959, reprinted 1992). *The Principles of Humane Experimental Technique*. Universities Federation for Animal Welfare, Wheathampstaed.

3 R, Metodi Alternativi – Replacement

C. Bernardi, F. Caloni, I. De Angelis, E. Di Consiglio

Introduzione

Il Replacement (Sostituzione) può essere definito come un insieme di metodi, strategie o approcci che permettono di ottenere un determinato risultato scientifico senza ricorrere all'impiego di procedure sperimentali su animali vivi. In tal caso si parla di sostituzione assoluta.

Ancora oggi, spesso, si ritiene che il principio delle 3R, nonostante il nome, si riferisca unicamente alla sostituzione, dimenticando il ruolo delle due R rimanenti.

Nel caso in cui non si percorra una sostituzione completa, l'utilizzo di animali che sono considerati meno sviluppati e non in grado di soffrire, ad esempio invertebrati o vertebrati ad uno stadio precoce dello sviluppo o, ancora, l'uso di organi o tessuti da animali sacrificati per altri progetti, costituiscono una valida alternativa. In tal caso si parla di sostituzione parziale.

In tale ambito ricade ad esempio l'uso di cellule o tessuti prelevati da animali che sono sacrificati solo per il prelievo di tali campioni senza essere stati sottoposti ad alcuna procedura sperimentale che abbia causato sofferenza.

Il principio della sostituzione può essere applicato sia a interi programmi di ricerca che a singoli studi nell'ambito di un progetto di ricerca. Ad esempio, in un progetto volto all'identificazione di un potenziale farmaco, un primo screening delle possibili molecole attive può essere svolto *in silico* o su prodotti biotecnologici (ad esempio enzimi ricombinanti). Per poi passare a test cellulari *in vitro* che possono delineare l'efficacia, il metabolismo, la tossicità e la biodisponibilità dei composti in esame, riducendo drasticamente, in tal modo, l'uso di animali che verrà confinato solo alla valutazione di quelle molecole che hanno superato lo screening e, quindi, sono dei potenziali lead-compounds.

E' evidente che l'applicazione del principio della sostituzione presuppone l'utilizzo di metodi alternativi la cui validazione può richiedere tempi particolarmente lunghi. In mancanza di metodi validati e riconosciuti come sostitutivi di uno specifico modello animale, l'impiego dei metodi sopra menzionati può comunque portare ad una riduzione significativa del numero di animali utilizzati.

Inoltre l'uso di tali metodi e la diffusione dei risultati ottenuti con essi, possono contribuire alla valutazione della predittività degli stessi favorendo la loro diffusione e, conseguentemente, la riduzione dell'uso di animali.

La sostituzione può essere ottenuta attraverso una serie di strumenti o loro combinazioni, tra cui:

- tecniche di *read-across* e *QSAR* (Quantitative Structure Activity Relationship) basati su dati di letteratura o banche dati; sistemi *in silico* che si basano su modelli e approcci computerizzati;

- sistemi *in chimico* basati su approcci biochimici che utilizzando molecole sintetiche come indicatori di bersagli di tossicità reattiva
- sistemi *in vitro* che utilizzano tessuti, cellule intere o parti di cellule
- uso di tecnologie *-omiche* (ad es. trascrittomica, proteomica, metabolomica)

Sebbene esistano numerosi esempi in diversi settori della ricerca in cui tali metodi abbiano sostituito con successo il ricorso all'impiego di animali, la complessità delle interazioni e delle risposte alle sostanze di un organismo *in toto* sono ancora relativamente difficili da comprendere e/o replicare pienamente in strategie sostitutive. Esempi di procedure consolidate in cui il Replacement è costantemente adottato riguardano gli studi di genotossicità, la tossicità topica (cutanea, oculare, mucosale, etc). Esistono inoltre aree, come ad esempio la sensibilizzazione cutanea, in cui è già possibile o sono in fase di revisione e discussione in sedi internazionali (EU, OECD) combinazioni di differenti test *in vitro* o altri approcci combinati (*in silico* e *in vitro*).

Sempre nell'ambito del Replacement, nel corso degli ultimi anni si è registrato un notevole incremento di interesse nello sviluppo di nuovi possibili metodi di sostituzione soprattutto per quanto riguarda modelli avanzati *in vitro*. Tra cui i più promettenti includono gli *organ-on-a-chip* (microdispositivi fluidici contenenti cellule specializzate che simulano i processi fisiologici all'interno degli organi); gli organoidi (sferoidi tridimensionali contenenti uno o più tipi di cellule che presentano un arrangiamento spaziale simile all'organo *in vivo*). E le cellule staminali pluripotenti indotte (cellule adulte riprogrammate geneticamente in uno stato simile a cellule staminali embrionali e in grado di ri-differenziarsi con opportuni stimoli in diversi tipi di cellule tessuto/organo specifiche).

Ulteriori tecnologie rilevanti ai fini del *Replacement* includono i sistemi *high-throughput* e le tecnologie *-omiche* che consentono lo screening rapido per attività biologica di un gran numero di sostanze chimiche, i sistemi di *bioprinting* per la realizzazione di tessuti artificiali e la modellazione computazionale (cioè lo studio del comportamento di sistemi complessi mediante la simulazione al computer).

Questi nuovi approcci, seppure rilevanti dal punto di vista fisiologico soprattutto nei confronti dell'uomo, non necessariamente possono sostituire in toto il modello animale, dato che difficilmente riescono a includere tutti gli aspetti significativi del sistema biologico complesso oggetto dello studio e, conseguentemente, non consentono di rappresentare un organismo nella sua interezza. Per questo motivo in taluni casi gli Organismi Regolatori richiedono strategie di saggio integrate, cioè un insieme logico che combini informazioni ottenute mediante saggi multipli *in vitro* (spesso di tipo meccanicistico) e fonti di informazione.

Le strategie di saggio integrate più comunemente utilizzate a livello regolatorio sono:

- Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA), che consiste in un approccio basato su più fonti di informazione che integra e pondera tutte le prove esistenti per un determinato *endpoint*. E, se necessario, guida alla produzione mirata di nuovi dati per

consentire un processo decisionale normativo in merito a potenziali pericoli e/o rischi (OCSE GD255, <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm>).

- Defined Approaches for Testing and Assessment (DA), che consente di effettuare una previsione del pericolo, basata su regole fisse, utilizzabile di per sé, se sufficiente allo scopo, o utilizzabile insieme ad altre fonti di informazione nel contesto di uno IATA, per contribuire a una decisione normativa (OCSE GD255).

- Adverse Outcome Pathways (AOP), sequenza di eventi che, partendo da un evento iniziale causato da uno *stressor* in un sistema biologico, ne analizzano la progressione attraverso una serie di meccanismi intermedi (eventi chiave) che culminano in un risultato avverso considerato rilevante per la valutazione del profilo tossicologico o per il processo decisionale regolamentare (OCSE GD233, AOPWiki, <https://aopwiki.org/>). Sebbene gli AOP siano stati concepiti prevalentemente per l'applicazione in ambito tossicologico sarebbe auspicabile il loro impiego anche alla ricerca biomedica per fornire un maggiore supporto agli studi di tipo meccanicistico (ad esempio identificare i segnali di inizio e di consolidamento di specifiche patologie, o per collegare i determinanti genetici, lo stile di vita e i fattori ambientali agli effetti negativi sulla salute).

La disponibilità di metodi e strategie sopra riportate evidenzia come sia estremamente importante per il ricercatore garantire che i metodi utilizzati siano idonei allo scopo che si vuole raggiungere. L'uso di metodi non-idonei per uno scopo specifico può dare risultati inaffidabili e irrilevanti con conseguente perdita di tempo, denaro e risorse (comprese le vite degli animali) e, soprattutto, può generare dati fuorvianti o errati.

Mentre la validazione formale, basata su un processo controllato e predefinito dagli enti regolatori è necessaria ogni qual volta si debba operare in un contesto normativo, in aree come la ricerca di base dove sono presenti spiccate caratteristiche di unicità, un "processo di validazione formale" non è necessaria e talvolta non praticamente perseguibile.

In questo caso è possibile ricorrere a metodi validi (ma non validati formalmente) che siano considerati robusti dal punto di vista della loro pertinenza e riproducibilità dalla comunità scientifica. Ovviamente metodi validati formalmente possono essere usati al di fuori del contesto normativo qualora il metodo si adatti allo scopo della ricerca.

Per migliorare l'affidabilità e la robustezza dei metodi *in vitro* di nuova generazione (ma anche dei metodi già inseriti in normativa), ridurre le incertezze delle previsioni basate sui dati *in vitro*, aumentandone l'accettazione da parte delle agenzie di regolatorie nella valutazione della sicurezza per l'uomo, è stato recentemente pubblicato dall'OECD un Guidance Document (GD) su *Good In Vitro Method Practices* (GIVIMP) (Series on Testing and Assessment No. 286, ENV/JM/MONO(2018)19). Scopo di questo GD, elaborato in collaborazione con il centro di riferimento europeo per lo sviluppo e la validazione dei

metodi alternativi (EURL-ECVAM) è quello di garantire che il processo globale, dallo sviluppo del metodo *in vitro* alla sua attuazione finale per uso normativo e non, tenga conto delle procedure di buona pratica scientifica, tecnica e dei criteri della qualità.

Informazioni sui metodi validati presenti in normativa sono reperibili:

OECD: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/>

EURL-ECVAM https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam/alternative-methods-toxicity-testing_en

Informazioni generali sui metodi alternativi sono reperibili:

DB-ALM: <https://data.jrc.ec.europa.eu/dataset/b7597ada-148d-4560-9079-ab0a5539cad3>

(servizio di database pubblico che fornisce informazioni sullo sviluppo e le applicazioni di metodi avanzati e alternativi alla sperimentazione animale nelle scienze biomediche e nella tossicologia, sia nella ricerca che a fini regolatori)

TSAR: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/>

TSAR (Tracking System for Alternative methods towards Regulatory acceptance) evidenzia lo stato di avanzamento di metodi alternativi non animali, per testare sostanze chimiche o agenti biologici (ad es. vaccini) verso l'accettazione come metodo riconosciuto per l'uso in vari settori

EURL- ECVAM status report (2018):

<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eurscientific-and-technical-research-reports/eurl-ecvam-status-report-developmentvalidation-and-regulatory-acceptance-alternative-3>

Sostituzione nella Ricerca di Base

Tenendo conto che la scienza non può prescindere dall'etica, lo sperimentatore si trova a dover agire nel rispetto di un equilibrio tra diritti dell'animale e diritto alla cura dei pazienti cercando di promuovere lo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci e sicure. In questa ottica, soprattutto nella ricerca di base, innumerevoli sono gli sforzi mirati ad individuare, quando possibile, metodi alternativi validi e robusti che non facciano ricorso all'impiego degli animali.

In particolare è possibile ricorrere a modelli *in vitro* rappresentati da cellule o tessuti per lo studio degli aspetti biochimici, cellulari e molecolari per studiare i meccanismi patogenetici coinvolti nella disfunzione cellulare che è alla base della malattia, e per identificare nuovi bersagli molecolari potenzialmente utili per il trattamento della malattia stessa.

Un esempio di sostituzione del modello animale può essere perseguito ricorrendo all'impiego delle cellule staminali pluripotenti iPSC o dagli organoidi limitatamente ad alcuni scopi di ricerca ed ancora in fase di validazione.

Una criticità in relazione alla sostituzione del modello animale nella ricerca di base in determinati settori biomedici è anche quello correlato alla attendibilità ed affidabilità dei risultati sperimentali che a sua volta si riflette nella qualità della pubblicazione del risultato e nella competitività a recepire finanziamenti per la ricerca da parte del ricercatore-sperimentatore.

Infatti, la verifica di un'ipotesi di lavoro in un organismo vivente è molto suggestiva di affidabilità e di attendibilità dell'osservazione e pertanto va riprodotta in un numero congruo di organismi viventi con conseguente impatto sulla qualità del risultato ottenuto. Questo aspetto è confermato dal fatto che sempre più riviste scientifiche prestigiose richiedono esperimenti *in vivo* per la validazione dei risultati ottenuti. Inoltre, la validazione dei risultati ottenuti *in vivo* costituisce un presupposto scientifico importante per poter accedere a finanziamenti per la ricerca, soprattutto a livello europeo (necessità di fornire dati preliminari). Ed entrambi i requisiti: pubblicazione su riviste ad alto impatto e capacità del ricercatore di attrarre finanziamenti europei, continuano a rappresentare un criterio di eccellenza per la valutazione del ricercatore nel panorama scientifico nazionale ed internazionale.

Sostituzione in ambito regolatorio

Tra i metodi di sostituzione approvati e validati a livello internazionale, alcuni sono appropriati se usati da soli (stand-alone methods), altri dovrebbero essere utilizzati nell'ambito di un approccio integrato di test e di valutazione IATA, al fine di fornire una decisione a livello normativo atta alla valutazione della sicurezza di diverse sostanze chimiche.

Gli approcci IATA sono da considerare flessibili, riferiti a specifiche sostanze/classe di prodotti, a specifiche richieste regolatorie e comportano necessariamente un certo grado di giudizio dell'esperto che li utilizza.

Per alcuni endpoint tossicologici è tuttavia possibile ricorrere a degli Approcci Definiti (DA) che consistono in una procedura di interpretazione dei dati fissa (modelli matematici o statistici) applicata ai risultati ottenuti attraverso un set definito di specifici test (ad es. modelli previsionali, metodi *in vitro*). Essendo basati su regole, i DA non sono strumenti flessibili, possono essere utilizzati singolarmente o considerati insieme ad altre fonti di informazione in un approccio più ampio di IATA e applicati ad un ampio spettro di sostanze chimiche. Alla base dell'applicazione di tali approcci è da considerare il processo (AOP), che descrive in maniera sequenziale e analitica la catena di eventi biologici che portano all'esplicazione di uno specifico effetto ritenuto avverso da un punto di vista tossicologico o ecotossicologico. Un principio chiave è che gli AOP rappresentano uno schema di informazioni non dipendente dal composto in esame

(chemical-agnostic process) e ciò permette la loro applicazione in modo generale. Tale processo definito (284 AOP) e approvato dall'OCSE (16 AOP) solo per alcuni pathways tossicologici, può essere considerato un valido strumento, come punto di partenza per la raccolta di dati; nelle prime fasi di identificazione del pericolo di sostanze chimiche, durante la ricerca e lo sviluppo, la loro autorizzazione e successive attività normative, come la definizione delle priorità e la valutazione dei rischi (<https://aopkb.oecd.org/>; Integr Environ Assess Manag, 2019: 633-647; <https://www.oecd.org/chemicalsafety/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm>). In termini generali, al fine di tutelare la salute dell'uomo e dell'ambiente ci si riferisce a diverse normative che disciplinano l'immissione in commercio di uno svariato numero di sostanze e relativi prodotti, sulla base di specifiche richieste di dati/informazioni.

Ogni Regolamento e successivi aggiornamenti (1907/2006/UE per le sostanze chimiche; 1272/2008/EC per la classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze chimiche; 1107/2009/EC per i prodotti fitosanitari; 1223/2009/EC per i cosmetici; 528/2012/UE per i biocidi; 745/2017/UE per i dispositivi medici; Regolamento 5/2019/UE per i medicinali per uso umano e veterinario), regolamentano inoltre l'applicazione dei metodi di sostituzione, o più ampiamente dei metodi alternativi, e ne promuovono lo sviluppo e l'implementazione.

Una ampia finestra di approfondimento su tali metodi e relative Linee Guida è disponibile sul sito dell'OCSE, alla sessione corrispondente <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/> per la valutazione degli effetti sull'uomo (Section 4) e sul biota (Section 2). Accanto alle specifiche Linee Guida, risultano essere di notevole interesse i Documenti Guida OCSE https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-series-on-testing-and-assessment_20777876, che descrivono i diversi approcci, quali AOP, DA e IATA, inclusi la loro applicazione, come riportare i risultati, come integrare le informazioni esistenti e/o prodotte nell'ambito dell'approccio scelto (comprese le decisioni sulla necessità di ulteriori test) per valutare il potenziale pericolo di alcune sostanze.

In base a questo sistema, i risultati dei test generati ai fini della protezione della salute umana e dell'ambiente, in conformità alle Linee guida OCSE e ai Principi delle buone pratiche di laboratorio, sono accettati in tutti i paesi dell'OCSE, possono essere condivisi a livello comunitario e tra diverse organizzazioni, portando ad una notevole riduzione di test e quindi di animali utilizzati.

I metodi computazionali (cosiddetti metodi *in silico*) sono considerati un valido strumento alternativo, utilizzato in diversi ambiti regolatori, al fine di predire la potenziale tossicità (principalmente genotossicità) di alcune sostanze sulla base di analogie strutturali e/o di proprietà intrinseche con altre sostanze di riferimento (Quantitative structure activity relationship - QSAR, read-across e raggruppamento di

sostanze). A tali scopi sono utilizzate applicazioni open source, quali OECD QSAR toolbox, Toxtree (Toxic Hazard Estimation by decision tree approach).

Tutti gli approcci alternativi descritti finora, presi in un contesto più ampio, possono essere considerati come NAM (New Approach Methods) secondo le definizioni della European Chemical Agency e dell'European Food Safety Authority. In ambito normativo, accanto a questi, laddove per legge sono consentiti solo i metodi sostitutivi (es. cosmetici e loro ingredienti), per migliorare la predittività nella valutazione del pericolo delle molecole vengono adottate nuove strategie, come ad esempio High-throughput screening e High-content screening methods. Sono basati su modelli di imaging per valutare e quantificare cambiamenti molecolari a livello cellulare e tissutale, nonché alcuni metodi "convenzionali" che migliorano la comprensione degli effetti tossici, come ad esempio l'integrazione di informazioni sulla tossicocinetica (destino della sostanza all'interno dell'organismo) o sul meccanismo d'azione.

Considerando inoltre notevolmente rilevante, la valutazione dell'esposizione come primo step per la caratterizzazione del rischio di alcune sostanze, in specifici settori regolatori, è possibile utilizzare la cosiddetta "soglia di allarme tossicologico" (Threshold of Toxicological Concern - TTC). Livello al di sotto del quale è improbabile che una sostanza risulti dannosa, identificato sulla base di una banca di dati tossicologici, rilevando che per sostanze della stessa categoria chimica e con struttura simile, si ha generalmente un livello comparabile di tossicità.

Metodi *in vitro* validati: stato dell'arte

Al momento attuale i metodi alternativi di Replacement validati ed accettati dalle Autorità Regolatorie ricoprono i seguenti endpoints sperimentali:

1. Irritazione Cutanea In relazione alla gravità e alla reversibilità dell'effetto di una sostanza chimica è possibile definire l'irritazione cutanea come una reazione infiammatoria locale reversibile a livello cutaneo.

I metodi *in vitro* di Replacement per l'irritazione cutanea validati e riportati nella Linea Guida OECD 439 (EU B.46) sono:

- Episkin™
- Epiderm™ SIT
- Modified Epiderm™ SIT (EPI 200)
- SkinEthic™ RHE
- LabCyte™ EPI-MODEL24 SIT

Per tutti questi metodi l'endpoint è la valutazione della vitalità cellulare mediante il test colorimetrico standard MTT attraverso il quale si misura l'attività degli enzimi che riducono l'MTT a formazano, conferendo alla sostanza un colore blu/violaceo. Nel test Episkin si misura inoltre il rilascio di Interleuchina 1 alfa.

2. Corrosione cutanea

In relazione alla gravità e alla reversibilità dell'effetto di una sostanza chimica è possibile definire la corrosione cutanea come una reazione irreversibile.

I metodi alternativi di Replacement per valutare la corrosione cutanea validati e riportati nelle Linea Guida OECD sono:

- a. Modelli di Epidermide Umana Ricostruita per la corrosione (OECD TG 431; EU B.40bis) basati sulla capacità delle sostanze corrosive di indurre citotossicità, valutata attraverso il parametro di vitalità cellulare (test MTT).:
 - Episkin™
 - Epiderm™
 - SkinEthic™
 - EpiCSTM (EST-1000)
- b. Modello *ex vivo* di resistenza elettrica transcutanea (OECD TG 430).
 - Transcutaneous Electrical Resistance (TER)

Esiste inoltre un modello semplice (Corrositex™; OECD TG 435) basato sul passaggio attraverso una membrana artificiale (biobarriera) e su una reazione colorimetrica, adottato con successo per la valutazione di acidi, basi e derivati, ma non attualmente incluso nella legislazione europea

3. Fototossicità

La fototossicità o fotoirritazione è una reazione che può manifestarsi in seguito alla concomitante esposizione ad uno xenobiotico e alla luce solare/raggi ultravioletti.

Il metodo 3T3 RNU-Phototoxicity Test (OECD TG 432 B; EU B.41) è un test *in vitro* stand-alone di citotossicità che utilizza fibroblasti immortalizzati murini BALB/c 3T3, clone A31, e si basa sulla capacità delle cellule vitali ancora integre di assorbire il colorante all'interno dei lisosomi dopo esposizione alla sostanza da testare e ad irraggiamento.

Poiché questo modello presenta comunque dei limiti, in relazione per esempio alla solubilità delle sostanze da testare, sono stati messi a punto modelli che impiegano tessuti umani cutanei ricostruiti (EpiDerm-PT) che presentano numerosi vantaggi sia per le caratteristiche di organo target che di barriera cutanea e pertanto vedono impiego in seguito al test 3T3 RNU PT in una tiered strategy.

4. Assorbimento Cutaneo

Il metodo *in vitro* per valutare l'assorbimento cutaneo di una sostanza test, prevede l'impiego di cute umana e animale (OECD 428 EU B.45).

L'assorbimento della sostanza, applicata sulla cute che separa due comparti, viene valutato mediante l'analisi in corrispondenza del comparto recettore dopo un periodo di tempo predefinito (generalmente 24 ore).

5. Sensibilizzazione cutanea

La sensibilizzazione cutanea è l'*endpoint* normativo che identifica le sostanze chimiche in grado di suscitare una risposta allergica in soggetti sensibili. I principali eventi biologici alla base del processo di sensibilizzazione cutanea sono ben noti e sono stati riassunti nel rapporto dell'OCSE su "The Adverse Outcome Pathway (AOP) for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins". Ad oggi vari metodi non animali che affrontano ciascuno uno specifico meccanismo chiave della fase di induzione della sensibilizzazione cutanea sono stati adottati dall'OCSE e possono essere impiegati per l'identificazione del potenziale di sensibilizzazione cutanea:

- Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) OECD TG 442C
evento molecolare corrispondente: legame alle proteine
- ARE-Nrf2 Luciferase Test Method: KeratinoSens OECD TG 442D
evento molecolare corrispondente: attivazione dei cheratinociti
- human Cell Line Activation Test (h-CLAT); U937 cell line activation test (U-SENS); Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay) OECD TG 442E
evento molecolare corrispondente: attivazione delle cellule dendritiche

6. Genotossicità

La valutazione del pericolo genotossico per l'uomo prevede, solitamente, che la sostanza sia testata per prima in una batteria di saggi *in vitro*.

Successivamente, secondo alcune normative, se una sostanza è negativa nella batteria di test *in vitro*, viene classificata come non genotossica, mentre un risultato positivo in uno o più test *in vitro* richiede la conferma *in vivo*.

I principali saggi di genotossicità *in vitro* sono (per approfondimento si vedano i siti di EURL_ECVAM e OCSE):

Saggio del Micronucleo	OECD TG 487
Saggio di mutazione genica	OECD TG 490
Saggio di aberrazione cromosomica <i>in vitro</i>	OECD TG 473

Bibliografia:

OECD (2004), Test No. 428: Skin Absorption: In Vitro Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071087-en>.

OECD (2004), Test No. 430: In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER), OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071124-en>.

OECD (2004), Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071148-en>.

OECD (2019), Test No. 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071162-en>..

OECD (2006), Test No. 435: In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264067318-en>.

OECD (2019), Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264242845-en>.

OECD (2019) Test No. 442C: In Chemico Skin Sensitisation, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264229709-en>

OECD (2018), Test No. 442D: In Vitro Skin Sensitisation, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264229822-en>.

OECD (2018), Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264359-en>.

OECD (2016), Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264861-en>.

OECD (2016), Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264908-en>.

OECD (2016), Test No. 473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264649-en>.

Sostituzione nel contesto regolatorio preclinico dei farmaci

Il contesto regolatorio definisce le informazioni minime necessarie per poter accedere alle Fasi di sviluppo clinico di un candidato farmaco, o per la sua registrazione ed immissione in commercio.

In particolare le Autorità Regolatorie nazionali (es. AIFA in Italia) e internazionali (es. EMA in EU, FDA negli USA, etc) richiedono una serie di informazioni di sicurezza al fine di evitare danni nei soggetti (umani o animali) che saranno arruolati negli studi clinici. In particolare le informazioni di sicurezza (safety) da considerare obbligatoriamente nella compilazione di un “dossier” da sottoporre alle Autorità Regolatorie devono coprire almeno i seguenti aspetti:

- potenziale mutageno e cancerogeno
- interferenza con la funzionalità dei sistemi cardiovascolare e respiratorio
- interferenza col sistema nervoso centrale
- tossicità sistemica a seguito di somministrazione singola e ripetuta
- tossicità riproduttiva (fertilità, embriogenesi e sviluppo post natale)
- tossicità locale nel caso di farmaci per uso topico (es. cutaneo, oculare, mucose, etc)
- fototossicità, nel caso di molecole con specifiche caratteristiche di assorbimento della luce.

Per essere ritenuti idonei dalle Autorità Regolatorie, i risultati di questi test devono essere ottenuti utilizzando obbligatoriamente (almeno) una specie animale ed applicando il sistema di qualità riconosciuto dalle stesse Autorità (GLP/Good Laboratory Practices). In alternativa possono essere inclusi nel dossier registrativo risultati ottenuti mediante l'impiego di metodi alternativi, purché rientrino tra quelli riconosciuti accettabili dalle stesse Autorità in quanto "validati" formalmente.

Il processo necessario affinché un metodo alternativo scientificamente valido ottenga il riconoscimento di "metodo validato" da parte delle Autorità Regolatorie è definito da Organizzazioni internazionali (es. OECD) ed è coordinato da Enti incaricati (es. EURL ECVAM in Europa, Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods in USA, JaCVAM in Giappone, etc).

In Europa EURL-ECVAM coordina e segue lo sviluppo, la validazione, l'accettazione a livello normativo, e il riconoscimento internazionale di un nuovo metodo alternativo. L'iter di convalida può durare diversi anni e comprende varie fasi, tra cui la più rilevante è la fase di validazione, sorta d'interfaccia tra lo sviluppo e l'ottimizzazione del metodo di prova e il suo riconoscimento giuridico a livello internazionale.

La validazione è effettuata da EU-NETVAL (European Union Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods), rete di laboratori altamente qualificati che accertano la riproducibilità, la rilevanza, e l'affidabilità del metodo proposto.

Il processo di validazione a sua volta comprende quattro fasi principali:

- 1) valutazione del metodo presentato e definizione della sua priorità
- 2) progettazione ed esecuzione degli studi di validazione
- 3) coordinamento delle peer-review scientifica degli studi di validazione
- 4) stesura della raccomandazione sulla validità del metodo proposto

La raccomandazione è successivamente sottoposta ad una serie di revisioni da parte di organizzazioni di esperti con funzione consultiva, quali il Network europeo PARERE (Preliminary Assessment of Regulatory Relevance), ESTAF (rete di stakeholders che comprende rappresentanti delle Industrie, organizzazioni animaliste, Centri di ricerca e Università), ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) rete di

Partners ed organizzazioni regolatorie tra cui attualmente Stati Uniti, Unione Europea, Giappone, Canada, e Repubblica di Corea (al momento il Brasile svolge unicamente ruolo di osservatore, mentre la Cina ha avviato trattative per aderire).

In seguito ai commenti raccolti nel corso della prima revisione, la raccomandazione viene resa pubblica per consultazione e raccolta di opinioni da parte di tutte le parti interessate, e quindi pubblicata da EURL-ECVAM nella sua forma finale per poi essere adottata come Lineaguida dalle principali Organizzazioni internazionali (es. OECD, ICH, ISO, etc).

Attualmente (1) i test alternativi validati ed utilizzabili ai fini dello sviluppo preclinico di un farmaco che consentono un totale “replacement” dell’impiego di animali comprendono unicamente studi per la determinazione dell’irritazione oculare, della sensibilizzazione cutanea e del potenziale mutageno, nonché approcci sperimentali per la valutazione della tossicità acuta che consentono l’utilizzo di un minor numero di animali (reduction).

Esistono inoltre test alternativi validati che possono essere impiegati in altri ambiti ecotossicologici, quali ad esempio la valutazione dell’interferenza endocrina di sostanze chimiche, la tossicità ambientale e il bioaccumulo di sostanze nelle acque, etc.

E’auspicabile che nel prossimo futuro tutte le Parti coinvolte nell’impiego di animali e gli organismi regolatori identifichino strategie volte ad individuare ulteriori test alternativi da proporre e sottoporre al complesso iter di convalida, al fine di poter sostituire nei dossier preclinici di nuovi farmaci informazioni di sicurezza che ad oggi devono ancora obbligatoriamente essere ottenuti ricorrendo a test in-vivo.

Bibliografia:

(1) Zuang et al., EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches (2018), EUR 29455, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018, Available at <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC113594>

Sostituzione nel contesto regolatorio del controllo di qualità dei farmaci

Nel controllo di qualità farmaceutico, per il rilascio dei lotti in ambito clinico, i metodi *in-vivo* sono utilizzati principalmente per la quantificazione dell’attività biologica dei prodotti (vaccini, ormoni, anticorpi monoclonali, etc), per l’esecuzione di saggi per l’assenza di contaminanti virali o microbiologici come il test della tossicità anormale per gli Antibody Production test o metodi di In vivo virology.

Inoltre le linee guida regolatorie internazionali e nazionali, come ad esempio ICH Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived from Cell Lines of human or Animal (1), ovvero la guideline di riferimento per l’esecuzione di test di Viral Safety, menzionano chiaramente la necessità di utilizzare test *in vivo* al fine di

monitorare l'eventuale presenza di contaminanti virali avventizi nelle banche cellulari utilizzate per la produzione di farmaci ricombinanti. Tale necessità deriva dal fatto di poter monitorare mediante l'utilizzo di varie specie animali la presenza di virus che non crescono normalmente in colture cellulari.

L'approccio *in vivo* nel controllo di qualità biologico per la quantificazione della potency è storicamente utilizzato in quanto è assunto essere in grado di mimare il comportamento fisiologico rispetto all'effetto biologico del farmaco che si vuole andare ad analizzare, sia esso di carattere immunologico (saggi di produzione anticorpale), di tossicità acuta, o farmacologico.

Alcuni di questi metodi per la quantificazione della potency e per monitorare la presenza di eventuali contaminanti avventizi virali sono registrati all'interno dei Files Regolatori di ciascun farmaco depositati presso le Autorità Regolatorie dei Paesi nei quali i farmaci sono commercializzati. Inoltre, per quanto riguarda i test utilizzati per la quantificazione della potency, come ogni metodo utilizzato nell'ambito del rilascio di prodotti farmaceutici, questi metodi sono descritti nelle farmacopee di riferimento.

I metodi per verificare l'assenza di contaminanti virali o microbiologici sono descritti nelle linee guida internazionali e sono utilizzati per tutti i prodotti farmaceutici biologici perché hanno lo scopo di assicurare la sicurezza dei pazienti. Questo tipo di test *in vivo* è applicato per la propria capacità di scoprire ad ampio spettro la presenza di potenziali contaminanti causato da agenti esterni. Ogni lotto di prodotto biologico inteso per l'uso umano richiede inoltre *safety testing* per tossine esterne. Questi metodi analitici utilizzano dei sistemi di saggio standard indipendentemente dal prodotto da testare. Vi sono altri casi, invece, in cui il metodo analitico deve essere sviluppato *ad-hoc* per ciascuna molecola di interesse, come nel caso del saggio per misurare la potenza biologica del prodotto.

La raccomandazione è di sviluppare il metodo direttamente investigando le possibilità di saggi *in-vitro*. Storicamente, infatti, i metodi *in-vivo* o *ex-vivo* sono stati utilizzati a questo scopo in quanto sono in grado di mimare il meccanismo biologico del farmaco, utilizzando la stessa via di somministrazione della pratica clinica e andando a valutare la risposta a livello del target farmacologico. Utilizzando un animale come sistema di saggio si è inoltre in grado di monitorare l'intero processo biologico al quale va incontro il farmaco considerando anche l'assorbimento, il metabolismo e la farmacocinetica del prodotto legata alla risposta.

La sfida dei metodi *in-vitro* risiede nell'essere in grado di analizzare una risposta che sia la conseguenza di una cascata di eventi biologici propri del farmaco. Questo, in particolare, è un requisito fondamentale richiesto per i farmaci in fase clinica III e IV.

La prima fase nello sviluppo di un saggio biologico *in-vitro* è dunque la definizione del sistema di saggio, attraverso lo studio del meccanismo di azione della molecola d'interesse, del pathway metabolico intracellulare coinvolto, e della risposta biologica da misurare.

Il saggio biologico deve inoltre essere validato per le sue capacità analitiche. La “International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use” (ICH) ha pubblicato la Linea Guida “Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (ICH Q2)”(2) con lo scopo di armonizzare l’approccio alla validazione dei metodi analitici tra Comunità Europea, Stati Uniti e Giappone.

La Linea Guida descrive in particolare i parametri da testare e qualificare, in considerazione delle quattro categorie di metodi analitici maggiormente utilizzati nel controllo di qualità:

- Test di identificazione;
- Test quantitativi per contenuto di impurezze;
- Test limite per il controllo delle impurezze;
- Test di quantificazione del principio attivo nel prodotto finito o nella sostanza farmaceutica o di quantificazione di altri componenti nel prodotto finito.

Parallelamente a questa linea guida, alcune Farmacopee, come quella Americana e quella Europea, forniscono informazioni più dettagliate sullo sviluppo e validazione dei metodi biologici, che tengono anche in considerazione l’approccio statistico utilizzato nel calcolo del risultato finale (3).

Un aspetto diverso è invece quello relativo a metodi *in-vivo* descritti nelle Farmacopee i quali vengono utilizzati per il controllo di qualità dei farmaci nella fase clinica. In questo caso, per proporre l’utilizzo alternativo di un saggio *in vitro*, oltre alla fase di sviluppo e convalida del metodo, è solitamente necessario eseguire studi atti a valutare la comparabilità tra il metodo in essere (*in-vivo*) e il metodo sostitutivo (*in-vitro*). Questo passaggio è molto importante per garantire la continuità della qualità dei dati rilasciati dai laboratori di Controllo Qualità, come ogni qualvolta si intende sostituire un metodo analitico in uso con uno nuovo.

Il Consiglio Europeo, tramite EDQM (European Directorate for the Quality of Medicine and HealthCare) ha istituito il BPS (Biological Standardization Programme) con lo scopo di coordinare e coadiuvare i laboratori che intendono sviluppare metodi alternativi a quelli *in-vivo* presenti nelle Farmacopee. In particolare BPS promuove studi di collaborazione tra diversi enti che intendono perseguire lo stesso scopo, in modo da sviluppare una strategia analitica e regolatoria comune con un maggior peso in fase di sottomissione del cambiamento alle Autorità Regolatorie.

La progressiva riduzione dell’utilizzo di metodi *in-vivo* nel controllo di qualità farmaceutico è dunque auspicabile, sia per ragioni etiche sia al fine di migliorare la qualità dei risultati prodotti, oltre a rendere più semplice e flessibile l’attività nei laboratori di controllo qualità.

A dimostrazione della necessità di muovere lo sviluppo analitico verso la sempre più consistente riduzione dell’utilizzo del modello animale, le autorità regolatorie stanno introducendo il concetto delle 3R in numerosi documenti regolatori. Un chiaro esempio di questo fenomeno è la Farmacopea Europea (4) che, alcuni anni fa, introdusse un capitolo specifico per la sostituzione dei metodi *in vivo* con metodi *in vitro* per i vaccini ed ha rivisto varie monografie in questa ottica.

Bibliografia:

- (1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Product Derived from Cell Lines of human or Animal ICH Q5A(R1)
- (2) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology ICH Q2 (R1) (3) <USP1032>, <USP1033>, <USP1034>
- (3) European Pharmacopoeia 9.2 – 5.3. Statistical analysis of result of biological assay and test 07/2016:50300
- (4) European Pharmacopoeia 9.3 – 5.2.14. Substitution of *in vivo* methods(s) by *in vitro* method(s) for vaccines 01/2018:50214
- (5) European Pharmacopoeia 10.0 – Preface of the 10th edition of the Ph. Eur.
Recommendation to marketing authorization holders, highlighting recent measures in the human field to promote replacement, reduction, and refinement (3Rs) measures described in the European Pharmacopoeia (EMA/CHMP/CVMP/3Rs/614768/2017-corr1)

3 R, Metodi Alternativi – Reduction e Refinement

Maria Vittoria Varoni

Reduction e Refinement sono due punti cardine della Normativa sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (63/2010 UE, D.L. 26/2014). L'obiettivo è quello di ottenere, nel caso non sia possibile sostituire l'animale in procedure sperimentali, la riduzione degli animali utilizzati ed il miglioramento delle procedure. E' necessario, quindi, cercare delle soluzioni per utilizzare meno animali e migliorare le condizioni fisiologiche e/o di benessere dell'animale prima, durante e dopo gli esperimenti.

Per promuovere la riduzione del numero di animali utilizzati nelle procedure, oltre al progetto pilota di condivisione di organi e tessuti, proposto dal Centro 3R (Università di Genova e Università di Pisa), si potrebbe prevedere, all'interno di ogni singolo OPBA, un programma di condivisione di organi attraverso l'utilizzo di un database sul quale inserire, in tempo reale, le sperimentazioni portate avanti dai ricercatori appartenenti all'OPBA locale. Poiché ogni OPBA deve lavorare in riservatezza, sul database si potrebbe inserire l'argomento generale su cui ogni singolo ricercatore sta lavorando o lavorerà in futuro, ed il cui progetto è stato approvato dal Ministero. In questo modo si permetterebbe a tutti i ricercatori che fanno capo a quell'OPBA e che possono essere interessati, a diversi livelli, ad uno stesso argomento, di sapere in tempo reale se ci saranno organi o tessuti disponibili dopo il sacrificio dell'animale. Il richiedente, dopo aver presentato all'OPBA un piano sperimentale che ne motivi la richiesta e, dopo aver ottenuto la sua approvazione, in accordo con il responsabile del Progetto potrà prelevare ed utilizzare gli organi richiesti. In questo modo, si eviterebbe di fare ulteriori esperimenti per valutare l'effetto di un determinato trattamento su altri organi o fare studi simili. Questi studi, nel caso non siano sufficienti potrebbero comunque servire come studi pilota. I vantaggi di una procedura di questo tipo potrebbero essere rappresentati da una semplificazione dell'iter, con riduzione dei tempi di esecuzione del progetto e dei costi, in quanto si farebbe a livello locale e senza chiedere ulteriori autorizzazioni al Ministero. Inoltre, gli organi e tessuti utilizzati sarebbero materiali di scarto, che, se non utilizzati, verrebbero smaltiti come rifiuti speciali.

L'utilizzo di strategie di *Refinement* è importante non solo per migliorare la qualità della vita dell'animale impiegato nella sperimentazione, ma anche perché il benessere degli animali può avere un impatto sui risultati della ricerca inclusa la messa a punto di modelli animali di malattie e la riproducibilità degli studi. Il *Refinement* comprende tutti gli aspetti relativi all'utilizzo dell'animale, dalle condizioni di trasporto ed allevamento, alle procedure scientifiche applicate su di essi. Per poter lavorare meglio a questo riguardo potrebbe essere d'aiuto l'utilizzo di una piattaforma on line, simile a quella utilizzata in Inghilterra (<http://www.nc3rs.org.uk>), a cui possono accedere i ricercatori per condividere dati e scambi di conoscenze su tecniche di manipolazione o procedure. E che metta a disposizione la presenza di esperti a supporto del personale che utilizza gli animali. Un approccio collaborativo di questo tipo su tecniche di *Refinement*, con scambi di materiale e video, potrebbe essere utile per migliorare il benessere dell'animale e gli stessi studi. Un esempio di strategia di *Refinement* che dovrebbe essere messa a punto è quella di utilizzare materiale monouso e cambiarlo ogni volta che si passa da un animale ad un altro. Purtroppo, non sempre questa pratica è di facile attuazione perché in contrasto con la ricerca che si deve effettuare.

Un esempio specifico potrebbe essere quello del riutilizzo degli aghi ipodermici nelle procedure sperimentali <https://www.nc3rs.org.uk/news/single-use-needles-putting-refinement-practice>. L'utilizzo di un singolo ago per animale dovrebbe essere una condizione fondamentale per migliorare il *Refinement* e contribuire a ridurre al minimo dolore, sofferenza, angoscia o danno permanente nell'animale. Indipendentemente dalle caratteristiche dell'ago, dalla specie animale utilizzata e dall'operatore, che può essere più o meno bravo nelle somministrazioni, il riutilizzo dello stesso ago può essere causa di dolore e danneggiamento dei tessuti dell'animale, sia per la possibilità che si spunti dopo il primo utilizzo, sia perché l'utilizzo dello stesso ago potrebbe esporre l'animale a rischio di contaminazione crociata. In alcuni casi, però, di disponibilità estremamente limitata di molecole/farmaci/anticorpi da iniettare/inoculare negli animali, potrebbe essere necessario il riutilizzo dell'ago. Questo problema è rilevante ad esempio nei topi, in cui i volumi somministrati sono piccolo, mentre la quantità di materiale, che rimane nello spazio morto, può rappresentare una percentuale elevata. Il problema del riutilizzo dell'ago è un esempio di discordanza di pareri tra il dover tener conto del benessere dell'animale (che nell'intenzione del ricercatore è al primo posto) e i vincoli sperimentali che spesso ci obbligano a discostarci da tale principio teorico. In casi come questo, si dovrebbe tener conto che, se si arriva all'estrema conclusione di utilizzare degli animali per l'esperimento (vista la mancanza di alternative), non si devono inficiare i risultati sperimentali (come valutazione assoluta) per il riutilizzo di un ago. Davanti a problematiche di questo genere potrebbe essere necessario lasciare la decisione al singolo caso e al limite valutare la procedura che prevede il riutilizzo dell'ago da lieve a moderata-grave adducendo un supporto scientifico specifico per il singolo protocollo sperimentale. In questo caso, come in tanti altri, l'utilizzo di una piattaforma in cui i ricercatori possono confrontarsi potrebbe essere d'aiuto per trovare strategie migliori di *Refinement*.

<https://www.nc3rs.org.uk/news/single-use-needles-putting-refinement-practice>

<https://www.nc3rs.org.uk/the-3rs> <https://www.nc3rs.org.uk/news-archive/201906>

Progetto Pilota Condivisione Organi e Tessuti Promosso dal Centro 3R

Manuela Marcoli

L'obiettivo di questo progetto è supportare una piattaforma per la condivisione di organi e tessuti del Sistema Informativo Sperimentazione Animale del Ministero della Salute (Biobanca IZSLER Condivisione Organi e Tessuti) con le seguenti caratteristiche: i) piattaforma su base nazionale (stabulari coinvolti nel progetto pilota: Pisa, Genova); ii) prevede l'accesso di responsabili/personale di stabulario autorizzato; iii) prevede la possibilità di condivisione di organi/tessuti/carcasse conservate.

Tale piattaforma è necessaria, considerando che esperimenti funzionali, ma non solo, richiedono la disponibilità di tessuto fresco; e che spesso si utilizzano solo uno/due organi di animali sacrificati per progetti scientifici o di ricerca, e un numero considerevole di animali è utilizzato per la preparazione di colture cellulare e/o test in vitro.

Punti da discutere ai fini della formulazione protocollo:

Autorizzazione accesso: Chi può accedere? Come si richiede l'accesso:

- presentazione progetto (CV richiedente, motivazione della richiesta e intenzioni di utilizzo) a responsabile di stabulario - OPBA
- Iter di approvazione: OPBA; Approvazione comunicata al richiedente;

Modalità di comunicazione disponibilità organi/tessuti e calendario

- contatto diretto richiedente-responsabile di stabulario con richiesta di condivisione (piattaforma?)

Modalità del prelievo:

prelievo dalla carcassa ad opera del richiedente

- permesso di accesso allo stabulario e sorveglianza sanitaria del richiedente
- organizzazione logistica/fattibilità/sicurezza degli operatori Eventuale conservazione del frammento/tessuto/organo dopo il prelievo: modalità di conservazione in accordo con ricercatori previamente autorizzati

Modalità di smaltimento:

smaltimento della carcassa/tessuti ad opera dello stabilimento donatore

Documentazione da conservarsi da parte di OPBA e di stabilimento donatore in copia

Registro progetti utilizzo organi/tessuti da condivisione (OPBA)

Registro donazione tessuti/organi (OPBA)

Costi:

diretti: personale per coordinamento/collaborazione prelievi

costi gestione e manutenzione stabulario, smaltimenti.

Monitoraggio sanitario senza l'utilizzo di animali sentinella

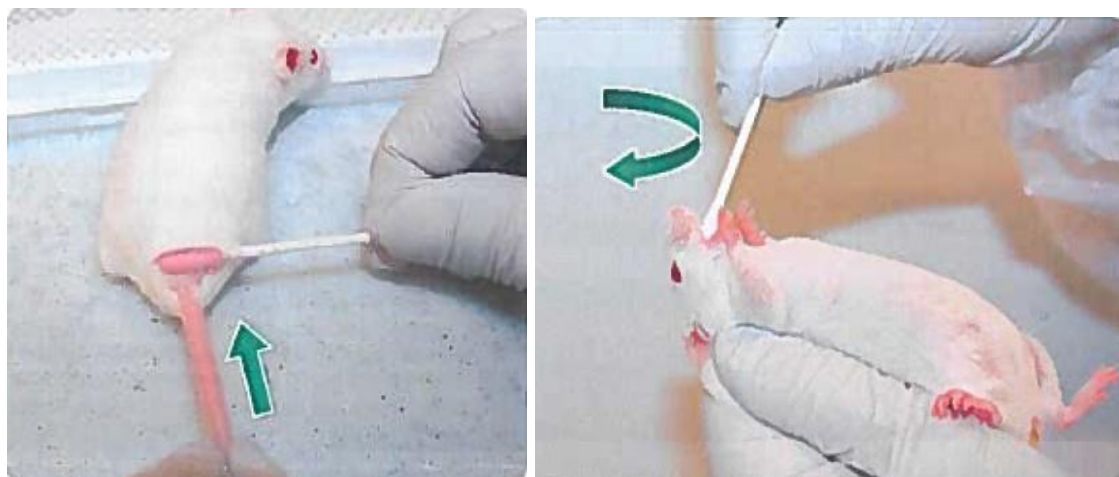
Simona Bussi

La qualità microbiologica degli animali da esperimento può influenzare criticamente il benessere animale, e la validità e riproducibilità dei risultati scientifici. Patologie infettive possono manifestarsi con un aumento della variabilità di molti aspetti fisiologici, comportamentali e di sopravvivenza. Risulta quindi fondamentale stabilire un programma di monitoraggio sanitario robusto e sensibile, come parte integrante di un sistema di qualità. A questo proposito, si fa riferimento alle raccomandazioni sull'attuazione di un programma di monitoraggio adeguato pubblicate da FELASA.

Un tempo, nella nostra struttura, il monitoraggio sanitario si basava sull'utilizzo degli animali sentinella, che venivano stabulati insieme agli animali in fase sperimentale e poi sacrificati per ottenere informazioni sul profilo microbiologico di tutti gli animali in stabulazione.

Oggi, con la finalità del rispetto del principio delle 3R, diventa essenziale cercare di ridurre al minimo il numero degli animali utilizzati. Per questo sono nate nuove metodologie che consentono di monitorare intere popolazioni animali, per la valutazione di un pannello di agenti infettivi, senza la necessità di testare direttamente alcun animale.

Mediante PCR sul filtro del locale/armadio di stabulazione, su cui si sono depositati residui organici, di polvere, di lettiera, in associazione a prelievo di feci, tamponi orali e



tamponi cutanei di animali in sperimentazione è possibile individuare agenti patogeni batterici, virali, micotici, protozoari e parassitari specie-specifici.

La PCR determina la presenza di patogeni mediante individuazione di sequenze di acidi nucleici anche ridotte, aumentando la probabilità di individuazione del patogeno rispetto all'uso delle sentinelle esposte alla lettiera della restante popolazione animale. La tecnica, nonostante il costo abbastanza elevato, è estremamente valida nel rispetto dei principi di *Reduction* e *Refinement*. Da un punto di vista di *Reduction* consente di evitare l'utilizzo di animali al solo scopo di monitoraggio (animali sentinella), bensì

utilizzare gli stessi animali in sperimentazione, già acquistati per le finalità del progetto di ricerca.

Il campionamento sull'animale non implica alcun sacrificio e prevede lo svolgimento di tamponi orali e cutanei, in associazione a prelievo di campioni di feci presenti nella gabbia. Tale campionamento necessita esclusivamente di una manipolazione rapida e lieve, e se correttamente eseguito da personale competente nella manipolazione dei roditori implica un grado minimo di distress e totale assenza di stress (*Refinement*).

Addestramento a rinforzo positivo (PRT)

Augusto Vitale

L'addestramento a rinforzo positivo (PRT) è un perfezionamento nei metodi di gestione degli animali da laboratorio che migliora il benessere degli animali, contribuendo a diminuire il disagio provocato a questi ultimi da procedure che implicano un qualche tipo di coercizione.

Nelle procedure di PRT gli animali vengono ricompensati quando mettono in atto un comportamento desiderato, non vengono puniti nel caso opposto. L'addestratore si focalizza sui comportamenti corretti, che sono il fine di quel particolare addestramento. Nel momento in cui il comportamento desiderato si manifesta, l'animale viene premiato e quindi tale comportamento viene rinforzato. Nella sessione successiva l'animale molto probabilmente mostrerà quel comportamento più velocemente e con maggiore determinazione. Quindi è l'interazione fra addestratore e animale che è cruciale per il successo di queste metodologie. Per l'animale si tratta di avere controllo, scelta e lavorare per ottenere cibo e ricompense, che sono fattori associati a uno stato di benessere positivo. All'inizio l'addestramento può essere molto lento e frustrante, ma nel momento in cui l'animale capisce il contesto di rinforzo positivo nel quale si trova ad operare, c'è come un momento di "illuminazione", ed è pronto ad assimilare nuovi comportamenti alle ricompense proposte.

PRT è raccomandato come buona pratica di laboratorio da linee guida legislative e professionali e deve essere un elemento importante dei programmi di gestione delle colonie di animali da laboratorio.

Nel PRT i tempi di addestramento sono dettati dall'animale, e ciò riduce lo stress legato a una certa procedura, come indicato dal loro comportamento e da una varietà di misure fisiologiche (ad esempio, ormoni dello stress come corticosteroidi, conta totale dei globuli bianchi, livelli di glucosio). Il PRT riduce la necessità di restrizioni fisiche e/o l'uso dell'anestesia, nonché i rischi associati a tali eventi. Una tecnica di addestramento chiamata desensibilizzazione può essere utilizzata per ridurre la paura dell'animale delle attrezzature, delle procedure di allevamento, delle persone e di altre cose, in modo che l'animale diventi più a suo agio nel contesto della ricerca.

Oltre a contribuire a un più alto livello di benessere degli animali sperimentali, il PRT può anche migliorare la qualità della ricerca riducendo al minimo i cambiamenti fisiologici individuali (come quelli associati a stress o paura) che potrebbero aumentare la variabilità nei dati sperimentali. Le tecniche che riducono le fonti di variabilità hanno anche il potenziale per ridurre il numero di animali richiesti in un dato progetto di ricerca.

I programmi PRT sono stati sviluppati e valutati in modo completo per i primati non umani di laboratorio, ma progressi simili si stanno compiendo con molti altri animali. Mediante tecniche di PRT, ai primati non umani è stato insegnato a trasferirsi nelle gabbie di trasferimento quando richiesto, o da un recinto all'altro, per consentire un attento esame delle parti del corpo (ad esempio, nella bocca, nelle mani, sul torace), per consentire l'uso di uno stetoscopio per ascoltare il loro cuore o polmoni e per presentare l'area del perineo per il test dei parassiti. Molti campioni biologici diversi possono essere raccolti da primati non umani addestrati tra cui urina, feci, saliva, fluidi vaginali, sperma, liquidi nasali e persino sangue. Animali sono stati anche addestrati per consentire iniezioni intramuscolari e sottocutanee.

Il costo nell'adottare metodologie di PRT è nel tempo necessario per la formazione del personale e nell'implementazione della tecnica. Ma questo tempo viene poi recuperato in seguito, perché l'addestramento può aumentare la facilità, la velocità e la sicurezza con cui le procedure possono essere eseguite. Un altro modo per ridurre il costo dell'addestramento è l'identificazione delle differenze individuali degli animali (come personalità o temperamento), e quindi l'abbinamento di animali che presentano particolari caratteristiche comportamentali e particolari programmi di PRT. Per una guida accurata alle metodologie di PRT, si consiglia di consultare il seguente documento (in particolare nel caso dei primati non umani), prodotto dal NC3Rs di Londra:

<https://www.nc3rs.org.uk/sites/default/files/documents/Guidelines/Papers/Prescott%20et%20al.%202005%20Animal%20Technology%20and%20Welfare.pdf>

Bibliografia consigliata

Clay AW, Bloomsmith MA, Marr MJ, Maple TL (2009). Habituation and desensitization as methods for reducing fearful behavior in singly-housed rhesus macaques. American Journal of Primatology, 71:30-39.

Coleman K, Tully LA, McMillan JL (2005). Temperament correlates with training success in adult rhesus macaques. American Journal of Primatology, 65:63-71.

Coleman K, Maier A (2010). The use of positive reinforcement training to reduce stereotypic behavior in rhesus macaques. Applied Animal Behaviour Science, 124:142-148.

Fernstrom AL, Fredlund H, Spangberg M, Westlund K (2009). Positive reinforcement training in rhesus macaques – training progress as a result of training frequency. *American Journal of Primatology*, 71:373-379.

Lambeth SP, Hau J, Perlman JE, Martino M, Schapiro SJ (2006). Positive reinforcement training affects hematologic and serum chemistry values in captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *American Journal of Primatology*, 68:245-256.

McKinley J, Buchanan-Smith H, Bassett L (2003). Training common marmosets (*Callithrix jacchus*) to cooperate during routine laboratory procedures: Ease of training and time investment. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 6:209-220.

McMillan JL, Perlman JE, Galvan A, Bloomsmith MA, Wichmann T (2014). Refining the pole and collar method of restraint: Emphasizing the use of positive training techniques with rhesus macaques. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 53: 61-68.

Perlman JE, Bloomsmith MA, Whittaker MA, et al. (2012). Implementing positive reinforcement animal training programs at primate laboratories. *Applied Animal Behaviour Science*, 137:114-126.

Prescott MJ, Howell VA, Buchanan-Smith HM (2005). Training of laboratory-housed non-human primates, part 2: Resources for developing and implementing training programmes. *Animal Technology and Welfare* 4:133-148.

Schapiro, SJ, Bloomsmith MA, Laule GE (2003). Positive reinforcement training as a technique to alter nonhuman primate behavior: quantitative assessments of effectiveness. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 6:175-188

Prelievo di sangue di coniglio per la produzione di substrati sintetici per la diagnosi di malattie infettive degli animali domestici, selvatici e dell'uomo

Paola Nicolussi

Fin dall'arrivo nello stabulario (stabilimento produttore) i conigli (New Zealand) sono abituati al contatto con l'uomo, con un processo graduale che li abitua al contatto, alla presa e al mantenimento in braccio. I conigli sono animali molto timidi ed è necessario, pertanto, avvicinarli con cautela senza effettuare movimenti bruschi, con presa sicura ma non violenta e afferrarli per la plica cutanea del dorso (evitare di sollevarli per le orecchie). L'animale viene portato nella zona prelievi (ambulatorio) in un contenitore. Il contenimento dei conigli per il prelievo avviene avvolgendoli in una tuta monouso che blocchi i movimenti senza costrizioni (si evita l'apparecchio a ghigliottina, in quanto causa spesso di lesioni traumatiche e di maggiore stress per gli animali). In tal modo

vengono bloccati gli arti, mentre viene lasciata libera la testa per l'esecuzione dei prelievi.

L'operazione è eseguita con la collaborazione di due operatori, oltre al veterinario che lo effettua: un operatore manovra lo stantuffo della siringa e l'altro effettua una compressione alternata sul vaso alla base dell'orecchio: il sangue viene prelevato dalla vena marginale del padiglione auricolare tramite un ago Butterfly (calibro 19-20 G) collegato ad una siringa. E' possibile prelevare fino ad un massimo di 30 ml.

Prima dell'operazione la zona di prelievo viene disinfettata e viene applicata localmente una piccola borsa termica che ha lo scopo di provocare vasodilatazione. Quando il vaso risulta abbastanza turgido, viene spalmato un gel anestetico locale (lidocaina). Da ogni animale vengono prelevati massimo 30 ml. Dopo il prelievo si effettua l'emostasi con cotone emostatico e, se necessario, viene spalmata una pomata anti-edemigena che faciliti il riassorbimento dell'eventuale ematoma.

Per l'effettuazione dei prelievi i conigli vengono utilizzati a rotazione, rispettando un intervallo minimo di 3 mesi prima di ri-sottoporli ad un nuovo salasso.

Esempio di gestione del dolore e dello stress nel piccolo roditore tramite Video Recording (VR) e Non-Aversive Handling (NAH).

Laura Calvillo

La manipolazione quotidiana degli animali ha un profondo effetto sul loro stato ansioso e sulle risposte allo stress, ma non ci sono molte conoscenze circa nuovi metodi di manipolazione che siano in grado di migliorare il benessere dell'animale. Inoltre è stato descritto come lo stress aumenti il rischio di neuro infiammazione che può portare a patologie cardiovascolari. A sua volta il dolore fisico può alterare in maniera significativa la fisiologia dell'animale e, di conseguenza, impattare negativamente sui risultati sperimentali.

Il mio gruppo di ricerca ha iniziato alcuni anni fa un progetto di monitoraggio dello stress e del dolore in piccoli roditori sottoposti a chirurgia, con un approccio contemporaneamente di *Reduction* e di *Refinement*. In particolare affianchiamo i ricercatori che utilizzano animali da laboratorio filmando gli animali stessi durante le procedure senza interferire con l'esperimento principale. Contemporaneamente testiamo nuove procedure non invasive che descrivano lo stato fisiologico e di benessere dell'animale (ad esempio la termografia a raggi infrarossi). Ci sono tre vantaggi in questo approccio: i) il ricercatore acquisisce una conoscenza più approfondita del suo modello sperimentale; ii) il modello può essere modificato e migliorato; iii) non vengono utilizzati animali in più, si usano quelli programmati per l'esperimento principale.

Fra i parametri analizzati nei video ci sono quelli descritti da Roughan e Langford (analisi automatica e manuale del comportamento e mouse-rat grimace scale).

Recentemente, con il collega Roughan di Newcastle UK, abbiamo iniziato una serie di prove per verificare se nuovi approcci di manipolazione possano migliorare la gestione dello stress. In particolare stiamo testando la movimentazione a Tunnel, per eventualmente consigliarla almeno durante le procedure sperimentali (usarla nella normale pratica di stabulario può essere complicato, specialmente se non si dispone di un numero adeguato di stabularisti). Inoltre, con i colleghi psicologi dell'Istituto Auxologico, stiamo valutando una nuova manipolazione (detta mecanocettiva, MH) con possibile effetto ansiolitico, sulla base della descrizione di Vrontou di terminazioni nervose accoppiate col recettore MRGPRB4. Gli esperimenti sono in corso e valuteremo se gli animali manipolati con il Tunnel e con MH e sottoposti a stress reagiscano meglio (valuteremo *Elevated Maze Test*, *Nest building ability*, *Home Cage Scan* e neuroinfiammazione).

Sulla base di queste esperienze vorrei proporre ai vari stabulari e OPBA di inserire un programma di monitoraggio con VR come pratica routinaria, in collaborazione con i ricercatori. Anche le manipolazioni potrebbero diventare oggetto di studio, rendendo gli stabulari protagonisti della ricerca 3R. Questa potrebbe essere l'occasione di creare una sinergia fra i ricercatori e le figure coinvolte nella gestione degli stabulari.

Bibliografia consigliata

Ataka K, Asakawa A, Nagaishi K, Kaimoto K, Sawada A, Hayakawa Y, Tatezawa R, Inui A, Fujimiya M (2013). Bone marrow-derived microglia infiltrate into the paraventricular nucleus of chronic psychological stress-loaded mice. *PLoS One*, 8:1–14.

Calvillo L, Gironacci M M, Crotti L, Meroni P L, Parati G (2019). Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension. *Nature Review Cardiology*, 16: 476-490.

Ciuffreda MC, Tolva V, Casana R, Gneccchi M, Vanoli E, Spazzolini C, Roughan J, Calvillo L (2014). Rat experimental model of myocardial ischemia/reperfusion injury: An ethical approach to set up the analgesic management of acute post-surgical pain. *PLoS One*, 9:4.

Gemes G, Rigaud M, Dean C, Hopp FA, Hogan QH, Seagard J (2009). Baroreceptor reflex is suppressed in rats that develop hyperalgesia behavior after nerve injury. *Pain*, 146:293–300.

Gouveia K, Hurst JL (2013). Reducing Mouse Anxiety during Handling: Effect of experience with handling tunnels. *PLoS One*, 8:6.

Hess SE, Rohr S, Dufour BD, Gaskill BN, Pajor EA, Garner JP (2008). Home improvement: C57BL/6J mice given more naturalistic nesting materials build better nests. *Journal of American Association Laboratory Animal Science*, 47:25–31.

Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick, S, Ingrao J, Klassen-Ross T, LaCroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge, RE, Sotocinal, SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS (2010). Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature Methods*, 7:447–9.

Ren K, Dubner R (2010). Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Medicine*, 16:1267–76.

Roughan J V, Flecknell PA (2001). Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. *Pain*, 90:65–74.

Roughan J V, Wright-Williams SL, Flecknell P (2009). Automated analysis of postoperative behaviour: assessment of HomeCageScan as a novel method to rapidly identify pain and analgesic effects in mice. *Laboratory Animals*, 43:17–26.

Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S, Joseph J, Garcia-Pereira F, Johnson RD, Shenoy V, Razaida MK, Zubcevic J (2015). Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circulation Research*, 117:178–91.

Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, Mapplebeck JCS, Wei P, Zhan S, Zhang S, McDougall JJ, King OD, Mogil JS (2011). The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular Pain*, 7:1–10.

Vrontou S, Wong AM, Rau KK, Koerber HR, Anderson DJ (2013). Genetic identification of C fibres that detect massage-like stroking of hairy skin in vivo. *Nature*, 49:669–673.

Wang H, Sun H, Della Penna K, Benz RJ, Xu J, Gerhold DL, Holder DJ, Koblan KS (2002). Chronic neuropathic pain is accompanied by global changes in gene expression and shares pathobiology with neurodegenerative diseases. *Neuroscience*, 114:529–46.

Il *gentle handling* e le 3R

Raffaella Cecchi

In letteratura, nei riferimenti normativi e comunque comunemente nella sperimentazione animale si è portati a tenere le 3R della *Reduction*, del *Replacement* e del *Refinement* separate: tre approcci concettualmente diversi, sebbene uniti strettamente dalla finalità comune di ottimizzare la sperimentazione allo scopo di provvedere al benessere degli animali, garantendo al contempo un’alta qualità dei dati scientifici prodotti da esperimenti che li coinvolgono. Nell’esperienza di tutti i giorni in stabulario però la linea che separa le 3R è sottile e fra le attività classificate nelle varie R ci sono numerose interconnessioni. Un esempio di attività che può collegare le 3R è quello del *gentle handling*.

Con il termine *gentle handling* si identificano tutte quelle attività di manipolazione degli animali che sono state sviluppate tenendo in considerazione la specie manipolata e le sue esigenze fisiologiche, biologiche e comportamentali. Questa manipolazione è considerata ‘gentile’ perché non grava sull’animale più di quanto necessario per i fini della manipolazione stessa. In un certo senso il *gentle handling* potrebbe essere assimilato ad un addestramento, ma la valenza di quest’ultimo è più comunemente associata a programmi che coinvolgono specie più ‘evolute’, magari con attività di ‘rinforzo positivo’ o strutturate in una desensibilizzazione a lungo termine, su procedure particolari. Si può invece vedere il *gentle handling* come un approccio generale alla

manipolazione degli animali da laboratorio a prescindere dalla finalità della manipolazione stessa.

Manipolare gli animali da laboratorio è praticamente inevitabile per molte delle specie usate in laboratorio, specialmente roditori e lagomorfi, sia in stabulazioni convenzionali o in gabbie individualmente ventilate. Dopo l'allevamento, la prima manipolazione avviene all'arrivo nella struttura di utilizzo e poi viene effettuata regolarmente, almeno, ma non solo, per i momenti di cambio gabbia. Manipolare l'animale comporta un aumento del livello di stress nella relazione animale-operatore: gli animali possono percepire il momento della manipolazione come pericoloso, con un rischio intrinseco per l'operatore. Se non effettuata bene, la manipolazione può scatenare reazioni aggressive da parte degli animali, aumentando il loro livello di stress, che si può ripercuotere anche sulla qualità della sperimentazione.

Come anticipato, per sviluppare ed applicare il *gentle handling* è necessario conoscere nel dettaglio la specie da manipolare prima di intraprendere qualsiasi attività. Conoscere la specie fornisce dati cruciali su che tipo di manualità applicare.

Il coniglio notoriamente possiede possenti masse muscolari nel retrotreno, in confronto ad una spina dorsale relativamente esile. Inoltre, se posto in una situazione di potenziale pericolo, può tendere a calciare poderosamente per mettere in atto la sua strategia di fuga, per balzare lontano dal predatore. Tenere in considerazione tali caratteristiche anatomiche e comportamentali aiuta a stabilire le manualità da effettuare quando ci troviamo di fronte alla necessità di manipolare questa specie: mai tenere l'animale stretto, perché scalcierà, ma mai tenerlo così libero da poter scappare (per esempio tramite presa sul collo): l'energia dello scalcia si trasferirà sulla sua spina dorsale, che in molti casi si potrà fratturare.

Il topo e il ratto sono animali non aggressivi, che non rifiutano la manipolazione. La tentazione è di aggrappare l'animale per la coda, per spostarlo da un luogo ad un altro, per esempio nei cambi gabbia. È risaputo che l'attacco della coda è una zona del corpo fortemente innervata e chiaramente il peso dell'animale che penzola da essa può causare un disagio all'animale. Le tecniche di *cupping* o la manipolazione tramite tunnel, per il topo, e la manipolazione tramite le spalle, nel ratto, garantiscono gli stessi effetti nello spostamento degli animali senza gravare sul delicato distretto anatomico.

La cavia è un animale molto pauroso, schivo e suscettibile a grossi stress, per la sua natura neofobica. Proprio per questa sua caratteristica di 'rifiuto del nuovo', le tecniche di manipolazione devono essere routinarie e riproducibili. L'animale deve essere supportato dal collo e dalla parte posteriore del corpo, in contemporanea, per evitare dolorosi e pericolosi 'svirgolamenti' del corpo. Quando le tecniche di *gentle handling* sono strutturalmente inserite nella routine degli animali e quando si riesce a garantire una alta riproducibilità fra i diversi operatori della tecnica usata, attraverso training adeguati e regolari sessioni di valutazione e ri-addestramento, si riesce ad eliminare una delle fonti di stress più 'mascherate' nella vita in stabulario, comprovata da dati

scientifici. Gli animali, manipolati sempre allo stesso modo, con manualità che tengono in considerazione le loro esigenze specifiche, percepiranno il momento della manipolazione come un momento 'neutro', con ovvie ripercussioni positive sul loro stato di salute psicologica e fisica. Spesso le tecniche di gentle handling sono percepite dai tecnici come lunghe e non efficienti. In questi casi, l'obiettivo dei training del personale deve essere indirizzato alla comunicazione del *gentle handling* come un Refinement a tutti gli effetti: garantisce il benessere degli animali, non solo non causando disagio diretto, ma stabilendo livelli di stress minimi nella vita quotidiana, pre- e post-procedure sperimentali, cioè in quei momenti spesso 'invisibili' che sono lasciati sotto la responsabilità di personale di stabulario che non è direttamente coinvolto nelle procedure sperimentali.

Il principale effetto indiretto del *gentle handling* è che vengono reclutati in sperimentazione animali 'migliori', con i quali riusciamo a garantire risposte coerenti, non potenzialmente inficiate da stress inutili. Il risultato, nella lunga distanza, è un uso più costante e prevedibile di animali, che in numero minore vengono scartati e sprecati. In specie sensibili come il coniglio, in cui la temperatura corporea aumenta facilmente se l'animale subisce qualsiasi tipo di stress (e per questo motivo è stato da tempo la specie prescelta per certe tipologie di sperimentazione come ad esempio il *Rabbit Pyrogen Test*), eliminare fattori stressogeni 'esterni' può comportare, nelle fasi di selezione degli individui per le procedure sperimentali, ad una scelta degli individui sperimentali efficiente, con un minor spreco di animali, di fatto portando ad una *Reduction*.

Il dato scientifico che scaturisce da animali preparati alla sperimentazione è forte e coerente, è confrontabile con dati ottenuti, talvolta in parallelo, con metodiche *in vitro* in maniera robusta e ci aiuta a gettare le basi per un *Replacement* affidabile.

Il *gentle handling* spesso non comporta alcuna spesa, ma 'solo' un cambio culturale, un investimento previsto dalla nostra legge e dall'etica di una sperimentazione animale consapevole ed utile.

Alcune referenze:

<https://www.nc3rs.org.uk/mouse-handling-research-papers>

<https://nc3rs.org.uk/handling-and-restraint#rats>

<http://www.ahwla.org.uk/site/tutorials/BVA/BVA08-Rabbit/Rabbit.html>

<http://www.ahwla.org.uk/site/tutorials/BVA/BVA07-GPig/GPig.html>

Questionario Criticità e Necessità negli OPBA Rispetto al Tema delle 3R

Il seguente questionario è stato inviato dalla segreteria Centro Nazionale Sperimentazione e Benessere Animale (CESBA) dell'Istituto Superiore di Sanità a 115 OPBA.

ESISTONO ALL'INTERNO DELL'OPBA COMPETENZE SULLE 3R?

Si

No

Se SI quali in particolare?

Esperto metodi alternativi

Biostatistico

Altro

Vi rivolgete all'esterno in caso non siano presenti?

Si

No

NELL'AMBITO DI QUALE DELLE 3R SENTITE LA NECESSITÀ DI UN SUPPORTO PER LA VERIFICA NELLA REVISIONE PROGETTI DELL'APPLICAZIONE DEL PRINCIPIO DELLE 3R?

REPLACEMENT

REDUCTION

REFINEMENT

In caso di risposta multipla classificare con 1,2,3 in base alla maggiore necessità

DIFFUSIONE DEL PRINCIPIO DELLE 3R ALL'INTERNO DEI RICERCATORI DELLA VOSTRA ISTITUZIONE

REPLACEMENT	Poco	Abbastanza	Molto
REDUCTION	Poco	Abbastanza	Molto
REFINEMENT	Poco	Abbastanza	Molto

QUALI SONO LE VOSTRE PRINCIPALI FONTI DI INFORMAZIONE SULLE 3R?

EVENTUALI OSSERVAZIONI

Inviare il questionario a:

eventi.csba@iss.it

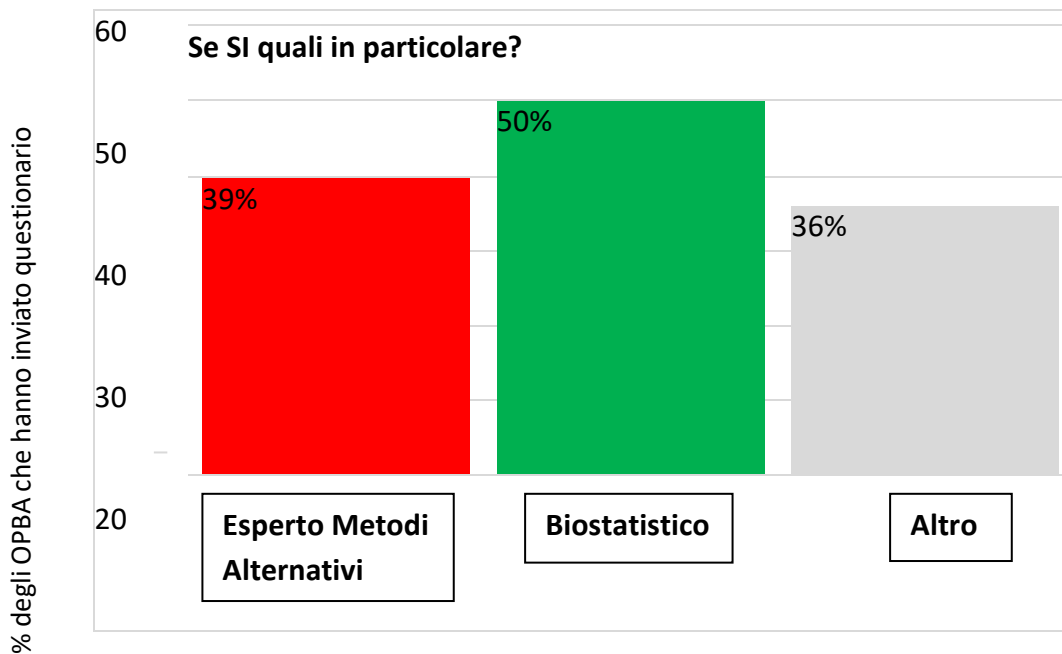
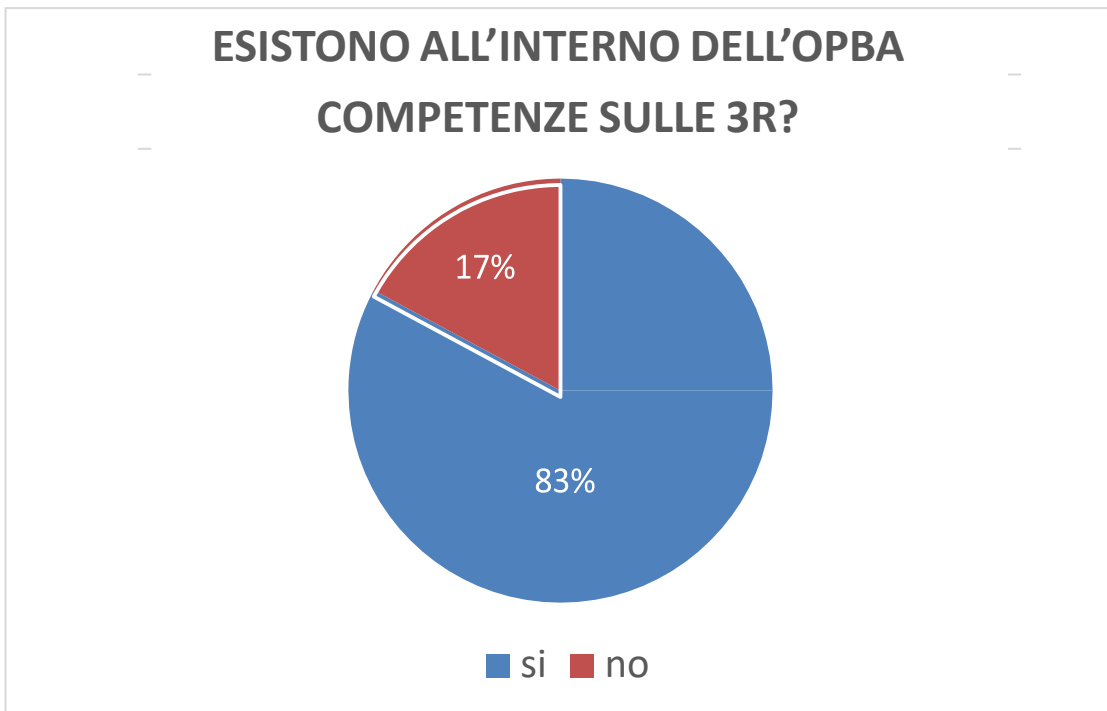
marcoli@pharmatox.unige.it

rodolfo.lorenzini@iss.it

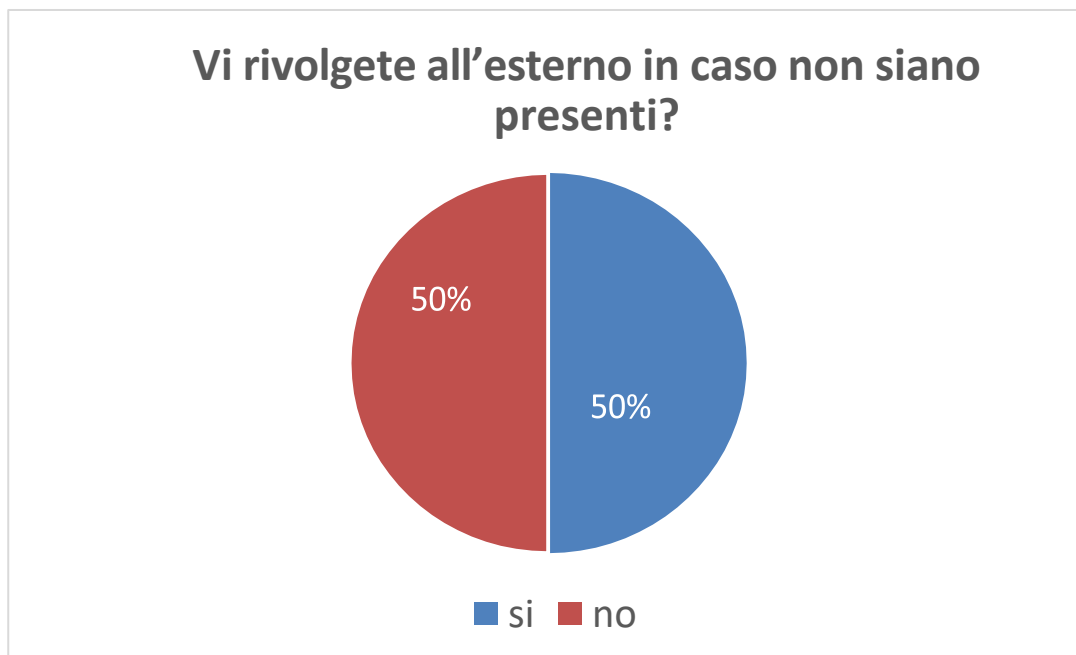
Ad ogni buon fine, si garantisce il trattamento riservato dei dati e l'analisi in forma aggregata di sistema, allo scopo di impedirne la tracciabilità.

Al questionario **“CRITICITÀ E NECESSITÀ NEGLI OPBA RISPETTO AL TEMA DELLE 3R”** inviato dalla segreteria a 115 OPBA, hanno risposto (al 26 febbraio 2020) 36 OPBA.

Sono qui di seguito riportati i risultati di una analisi essenziale delle risposte pervenute

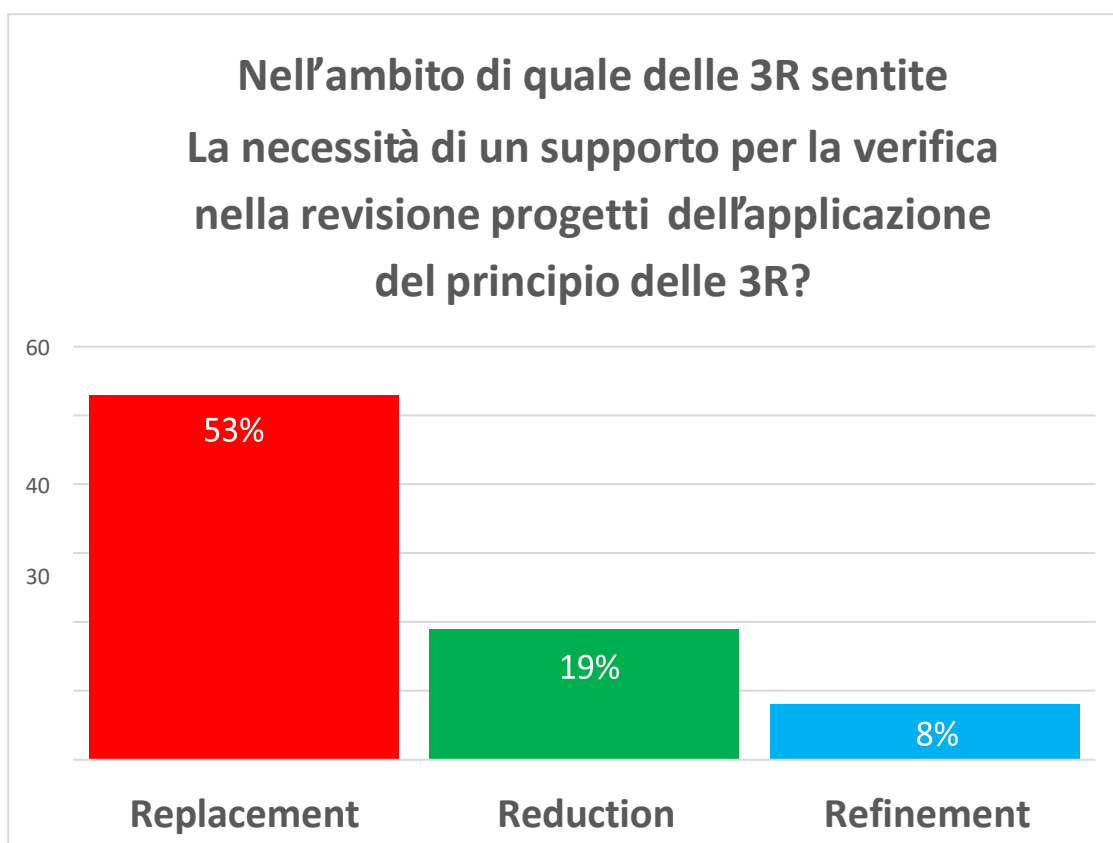


Altro (*esperti in Bioetica, membri specializzati in “Scienze e Medicina degli Animali da Laboratorio” iscritti a associazioni di categoria, altro*)



Si 50% delle risposte No 50% delle risposte Non risposte 33%

In caso di risposta multipla classificare con 1,2,3 in base alla maggiore necessità



Replacement 53%

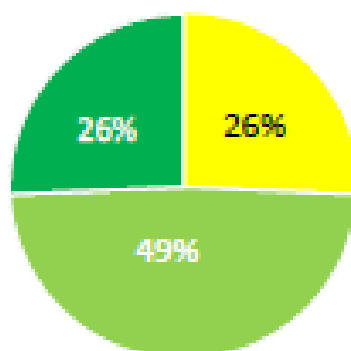
Reduction 19% (+3% classifica 3)

Refinement 8% (+ 8% classifica 2)

Non risposte 28%

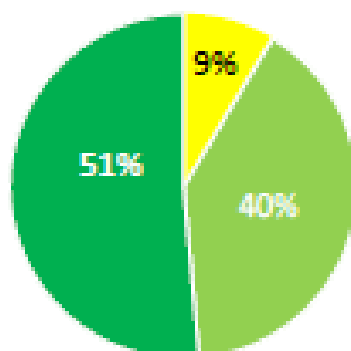
DIFFUSIONE DEL PRINCIPIO DELLE 3R ALL'INTERNO DEI RICERCATORI DELLA VOSTRA ISTITUZIONE

REPLACEMENT



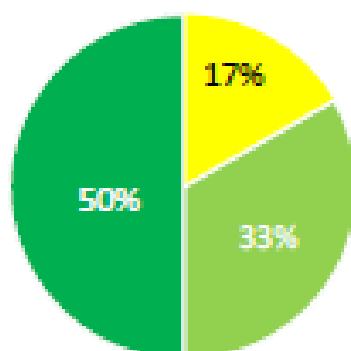
■ poco ■ abbastanza ■ molto

REDUCTION



■ poco ■ abbastanza ■ molto

REFINEMENT



■ poco ■ abbastanza ■ molto

QUALI SONO LE VOSTRE PRINCIPALI FONTI DI INFORMAZIONE SULLE 3R?

Le risposte al quesito sono varie, e vanno da consultazione di siti e banche dati, quali NC3Rs,

<https://www.nc3rs.org.uk/the3rs>

<https://eda.nc3rs.org.uk/>

<https://www.humane-endpoints.info/en>

<https://researchanimaltraining.com/>

[http://www.understandinganimalresearch.org.uk/;](http://www.understandinganimalresearch.org.uk/)

[https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4391&area=sanit](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4391&area=sanit%20aAnimale&menu=speri)

[aAnimale&menu=speri](#) ; Centro di Referenza Nazionale per i Metodi Alternativi, Benessere e Cura degli Animali da Laboratorio. IZSLER; Piattaforma italiana per i metodi alternativi, IPAM; Eurl-Ecvam, DB-ALM, TSAR, AltTox, Centro 3R, CAAT-EU, ATLA, NRC-National Research Council, FELASA, a partecipazione a corsi interni ed esterni, corsi di aggiornamento, congressi scientifici (nazionali ed internazionali), linee guida, letteratura scientifica, comunicazioni da parte degli Organi competenti ed associazioni di categoria.

Eventuali osservazioni

Alcune osservazioni che ci pare interessante segnalare:

*“Riteniamo che la **creazione di albi di esperti nell’ambito delle 3R**, consultabili nel caso in cui l’OPBA non ritenga di essere riuscito a colmare adeguatamente le proprie lacune per specifici PR, risulterebbe estremamente utile.*

*Si sente anche la forte esigenza di avere **corsi di formazione sull’argomento** che siano di facile accessibilità, o grazie alla organizzazione su tutto il territorio nazionale con la messa a disposizione di un numero congruo di posti o, preferibilmente, con la pubblicazione di **corsi FAD**.”*

*“Necessità per il ricercatore di avere delle **banche dati costantemente aggiornate e fruibili agevolmente** che lo informino su tutti i metodi alternativi validati”*

*“Sarebbe interessante approfondire come **raggiungere e mantenere le conoscenze e le competenze sui metodi alternativi**.”*

*“Sarebbe opportuno poter ricorrere, al bisogno, alle **competenze di un biostatistico**.” “E’ stata segnalata la necessità di avere degli **incontri sul calcolo della dimensione campionaria**.”*

Commento conclusivo:

Nel complesso, considerando le risposte aperte, appare che le fonti di informazione non sono omogenee, e ci pare emerga chiaramente la opportunità di fornire strumenti che permettano un approccio corretto e omogeneo ai fini della valutazione dei progetti di ricerca per quanto riguarda il principio delle 3R ma anche per uniformare l’approccio culturale al principio da parte degli OPBA e per favorire la diffusione del principio stesso. Richieste in tal senso sono state anche avanzate esplicitamente (vedi sopra, alcune osservazioni).

Link Generali per Informazioni su 3R e Metodi Alternativi

SITI ISTITUZIONALI

EFSA: <http://www.efsa.europa.eu/>

EMA: <https://www.ema.europa.eu/en>

EURL-ECVAM: <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam>

EUROPEANCOMMISSION:

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/index_en.htm

REACH: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_en.htm

DATA-BASE SU METODI ALTERNATIVI

AltTox: Animal-Free Safety Assessment (AFSA): <https://www.afsacollaboration.org/>

EURL ECVAM dataset on alternative methods to animal experimentation (DB-ALM):
<https://data.jrc.ec.europa.eu/dataset/b7597ada-148d-4560-9079-ab0a5539cad3>

TSAR - Tracking System for Alternative methods towards Regulatory acceptance:
<https://tsar.jrc.ec.europa.eu/>

ECHA: <https://echa.europa.eu/it/home>

SITI NAZIONALI

Centro 3R: <https://www.centro3r.it>

Italian Platform on Alternative methods - IPAM: www.ipamitalia.org

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna:

https://www.izsler.it/izs_bs/s2magazine/index1.jsp?idPagina=1730

SITI INTERNAZIONALI

ATLA: <http://www.atla.org.uk/>

CAAT: <http://caat.jhsph.edu/>

EPAA: https://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/epaa_en

FRAME: <https://frame.org.uk/>

NC3Rs: <https://www.nc3rs.org.uk/>

3Rs Centre-ULS: <https://www.uu.nl/en/organisation/3rs-centre>

Glossario

Adverse Outcome Pathway: Un *Adverse Outcome Pathway* (AOP) è un modello che identifica la sequenza di eventi biochimici, dal primo evento molecolare iniziale (MIE) e in seguito diversi eventi chiave (KE), necessari per produrre un effetto tossico finale (Adverse Outcome) in un organismo o a livello di popolazione. Questi eventi possono esplicarsi a diversi livelli di organizzazione biologica (molecolare, cellulare, tessuto, organo, organismo, popolazione). Un principio chiave è che gli AOP rappresentano uno schema di informazioni non dipendente dal composto in esame (chemical-agnostic process) e ciò permette la loro applicazione in modo generale. Gli AOP sono fondamentali per combinare i dati generati mediante diversi approcci (da test *in vitro*, high-throughput biochemical/cellular tests). Supportano una valutazione del rischio su basi meccanicistiche. (<https://aopwiki.org>; Adverse Outcome Pathway Knowledge Base: <https://aopkb.oecd.org/index.html>). Gli AOP possono anche aiutare i ricercatori e chi sviluppa i metodi ad identificare le aree che necessitano di una migliore caratterizzazione degli effetti. La mancanza di informazioni che impedisce che un AOP sia pienamente definito indica la necessità di ulteriori ricerche di base; eventi chiave che non sono rappresentati da test adeguati suggeriscono aree future per lo sviluppo di un test.

Animali utilizzati a fini scientifici: Sono tutti gli animali utilizzati quali strumenti sperimentali nella ricerca biomedica sia di base che regolatoria. Secondo quanto riportato nel D.lgs. n. 26/2014, *possono essere utilizzati nelle procedure sperimentali gli animali appartenenti alle specie elencate all'allegato I solo se questi provengono da allevamenti o fornitori autorizzati ai sensi dell'articolo 20.*

Animali transgenici: Sono animali (in massima parte roditori) il cui genoma è stato alterato per l'introduzione artificiale di geni estranei (transgeni) provenienti dalla medesima specie o da altre specie. L'introduzione dei transgeni avviene generalmente per micro-iniezione nelle cellule uovo già fecondate o nelle cellule staminali embrionali. Questa manipolazione precoce permette l'ereditabilità nella progenie delle nuove caratteristiche codificate dalla sequenza genica trasferita. Sono utilizzati principalmente nella ricerca biomedica per l'analisi dell'espressione genica e lo studio patogenetico delle malattie in quanto vengono appositamente progettati per esprimere geni estranei o per sovra-esprimere o silenziare geni endogeni.

Approccio sequenziale (Tiered approach): Approccio che utilizza informazioni provenienti da saggi diversi strutturati in più livelli sequenziali. In pratica la conduzione di ulteriori test identificati ad un livello dipende dai risultati ottenuti nei test condotti al livello precedente.

Benessere Animale: Insieme di procedure attuate con lo scopo di prevenire inutili sofferenze agli animali, garantire una buona qualità di vita e una soppressione umanitaria. In particolare: a) gli animali destinati ad essere utilizzati in strutture di ricerca o per scopi espositivi o come animali domestici sono forniti di cure e trattamenti umani; b) gli animali ricevono un trattamento umano durante il trasporto commerciale.

Biobanche: Sono infrastrutture essenziali sia in ambito clinico-diagnostico che per la ricerca traslazionale e clinica, strettamente integrate nel Sistema Sanitario Nazionale. Le biobanche hanno lo scopo di raccogliere, conservare e rendere accessibili campioni biologici umani e i dati ad essi associati, nell'interesse e nel rispetto dei pazienti. Nell'articolo 18 del D.lgs. 26/2014 viene esplicitata l'importanza della condivisione di organi e tessuti al fine di ridurre il numero degli animali impiegati nelle procedure sperimentali

Buone pratiche di laboratorio - Good Laboratory Practice (GLP): È un sistema di qualità che riguarda il processo organizzativo e le condizioni generali in base a cui vengono pianificati, eseguiti, monitorati, registrati, archiviati e riportati gli studi preclinici e gli studi tossicologici per la salute umana e la sicurezza ambientale (Principi OCSE di GLP, OCSE, 1998).

Buone pratiche di coltura cellulare - Good Cell Culture Practice (GCCP): È una Linea Guida che definisce standard minimi di qualità nel lavoro di mantenimento in coltura di cellule e tessuti. La linea guida GCCP (sviluppata nel 2005) elenca una serie di sei principi intesi a supportare le migliori pratiche in tutti gli aspetti dell'uso di cellule e tessuti *in vitro* e a integrare, ma non a sostituire, eventuali linee guida o normative esistenti. Recentemente è stato pubblicato dall'OCSE un nuovo documento di riferimento per le buone pratiche *in vitro* (*Guidance Document on Good In Vitro Method Practices* (GIVIMP, OECD 2019).

Citotossicità generale: La citotossicità generale (o basale) è il risultato di effetti tossici su strutture e funzioni comuni a tutte le cellule, come DNA, cromosomi, mitocondri, citoscheletro e membrane. La citotossicità rappresenta quindi l'espressione di effetti avversi sulle proprietà strutturali e/o funzionali di uno o più componenti cellulari. Sono stati sviluppati numerosi saggi di citotossicità generale che coprono una vasta gamma di scopi ed *endpoint*.

Citotossicità tessuto/organo specifica: Questo tipo di citotossicità è il risultato di effetti avversi su particolari tipi di cellule differenziate, in termini di proprietà specifiche del tipo di tessuto considerato (ad es. produzione di ormoni, conducibilità elettrica, contrattilità) o loro modulazione di effetti citotossici generali (ad es. tramite attivazione metabolica o disintossicazione di xenobioti). Sono stati sviluppati vari saggi di tossicità specifica per diversi tessuti e organi bersaglio.

Concentrazione Inibitoria 50 (IC50): L'IC50 è la concentrazione di una sostanza che riduce la vitalità di un sistema di saggio *in vitro* del 50%.

Concentrazione mediana Effettiva (EC50): L'EC50 è la concentrazione che causa, per un qualsiasi effetto biologico, una risposta nel 50% degli organismi appartenenti alla popolazione di saggio in condizioni sperimentali definite. Viene utilizzata principalmente negli esperimenti *in vitro*.

Controllo positivo e negativo: Il controllo negativo è un gruppo di soggetti sperimentali (animali, organi isolati, colture cellulari) non trattato, o trattato con il solo adiuvante/solvente. Il controllo positivo è un gruppo di soggetti sperimentali trattato con sostanze chimiche ad attività nota. Entrambi i controlli sono specifici per il singolo

saggio e forniscono la prova che il sistema è reattivo nelle condizioni sperimentali utilizzate.

Defined Approach (to Testing and Assessment) DA(TA): L'approccio definito (DA) consiste in una procedura di interpretazione definita dei dati ottenuta applicando specifici modelli statistici e matematici a dati generati da un insieme definito di fonti di informazione (ad es. previsioni *in silico*, dati chimico-analitici, dati *in vitro*) per identificare possibili rischi correlati all'esposizione ad una sostanza. A differenza del processo di valutazione dell'approccio integrato (IATA), che comporta necessariamente un certo grado di giudizio degli esperti, le previsioni generate con approcci definiti sono basate su regole fisse che possono essere utilizzate da sole, se ritenute idonee allo scopo, o considerate insieme ad altre fonti di informazione nel contesto IATA.

Dose Letale mediana o Dose Letale 50 (LD50): La LD50 è la dose di una sostanza che causa la morte nel 50% degli animali trattati. Il valore di LD50 è espresso in termini di massa della sostanza in esame per unità di massa dell'animale in esame (milligrammi/chilogrammo).

Dose mediana Effettiva (ED50): L'ED50 è la concentrazione che causa, per un qualsiasi effetto biologico, una risposta nel 50% degli organismi appartenenti alla popolazione di saggio in condizioni sperimentali definite. Viene utilizzata principalmente negli esperimenti *in vivo*.

Endpoint: In tossicologia l'endpoint è il risultato di uno studio condotto per determinare la pericolosità di una sostanza. I dati raccolti da tali studi vengono utilizzati per segnalare la tossicità relativa del composto. Gli endpoint tossici possono includere mortalità, comportamento, stato riproduttivo o cambiamenti fisiologici e biochimici.

Endpoint umanitari: Sono un componente importante nelle procedure di raffinamento. Prevedono l'identificazione di criteri chiari, prevedibili e irreversibili in grado di sostituire i risultati sperimentali più gravi (ad esempio gravi patologie o morte). Applicando *endpoint* umanitari, il dolore e/o l'angoscia possono essere prevenuti o alleviati pur mantenendo gli obiettivi sperimentali. *Endpoint* umanitari devono essere considerati per tutti gli esperimenti che coinvolgono animali, ma soprattutto negli studi in cui possono essere coinvolte potenziali sofferenze gravi o morte (ad es. Tossicologia acuta, modelli animali di infezione, cancro e malattie neurodegenerative / infiammatorie). È ormai ampiamente riconosciuto che "*la morte come endpoint di una procedura dovrebbe essere evitata il più possibile e sostituita da endpoint umanitari precedenti*" (3Rs-Centre Utrecht Life Sciences). Temperatura corporea, variazioni di peso corporeo, cambiamenti comportamentali, cambiamenti patologici osservati utilizzando tecnologie di *imaging* e saturazione di ossigeno nel sangue, sono esempi di criteri utilizzati con successo quali *endpoint* umani.

Estrapolazione In Vitro/In Vivo (IVIVE): Indica il processo di estrapolazione qualitativa o quantitativa di osservazioni o risultati sperimentali ottenuti su modelli *in vitro* per predire gli effetti negli organismi viventi *in toto*. L'estrapolazione viene generalmente effettuata mediante specifici modelli matematici previsionali (esempio integrazione di

informazioni cinetiche mediante specifici modelli Physiologically based pharma/toxicokinetic, PBPK).

EURL-ECVAM, Laboratorio di Riferimento Europeo per le Alternative ai Test sugli Animali: È stato istituito formalmente nel 2011 come laboratorio di riferimento dell'Unione Europea (in base all'articolo 48 e allegato VII della Direttiva 2010/63 / EU). Raccoglie ed amplia le competenze del precedente laboratorio di riferimento per i metodi alternativi (ECVAM, istituito nel 1991) le cui competenze erano di supportare attivamente lo sviluppo, la convalida e l'accettazione di metodi per sostituire, ridurre o perfezionare l'uso di animali in nella sperimentazione scientifica <https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam/en>.

EU-NETVAL, Rete di laboratori dell'Unione europea per la convalida di metodi alternativi: Costituisce una rete di laboratori, dislocata in diversi paesi membri EU, altamente qualificati per: 1) rispondere a disposizioni della Direttiva 2010/63/UE; 2) generare informazioni su metodi *in vitro* affidabili, pertinenti e basate sull'innovazione scientifica e tecnologica; 3) aumentare la capacità di convalida della Commissione europea per metodi *in vitro* e 4) fornire un rete di laboratori informata e competente sull'implementazione ordinaria delle buone pratiche *in vitro* per l'uso normativo nella valutazione della sicurezza umana e dell'ambiente <https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/european-union-network-laboratories-validation-alternative-methods-eu-netval/en>

FAIR - Findable, Accessible, Interoperable e Reusable: È un insieme di principi necessari a rendere più solidi e riutilizzabili i dati della ricerca scientifica. FAIR si propone di mettere in comune i dati e gli strumenti utilizzati dalle comunità scientifiche per evitare la duplicazione di attività e la dispersione di risorse ed energie. Questi principi sono adottati nelle nuove linee guida della Commissione Europea in materia di gestione dei dati nei progetti Horizon 2020.

Genotossicità: La capacità di una sostanza di alterare il materiale genetico (DNA) delle cellule causando conseguenze negative per la salute umana. Sono stati sviluppati un numero cospicuo di saggi di genotossicità che coprono *endpoint* diversi di danno al DNA e che utilizzano diversi sistemi biologici (colture cellulari, batteri, lieviti, roditori).

High-Throughput Screening (HTS): Lo screening ad alto rendimento (HTS) è un metodo di sperimentazione scientifica particolarmente utilizzato nella farmacologia, biologia e tossicologia. Permette lo screening di un elevato numero di composti per caratterizzare la loro attività a livello di eventi biologici attraverso l'uso di automazione, analisi miniaturizzate e analisi di dati su larga scala. L'HTS consente di condurre rapidamente numerose determinazioni in saggi chimici, genetici o farmacologici volti ad identificare composti attivi o tossici, anticorpi o geni modulanti particolari percorsi biomolecolari.

Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA): Gli approcci integrati forniscono un mezzo mediante il quale tutte le informazioni esistenti, affidabili relative ad una sostanza possano essere utilizzate al fine di valutarne il rischio e a scopi

regolatori. A causa della complessità dei meccanismi di tossicità, i dati di diversi metodi (metodi basati su cellule umane, biochimici, computazionali) devono essere considerati in combinazione per prevedere adeguatamente gli effetti tossici della sostanza in esame. Gli IATA forniscono procedure strutturate con cui questi dati possono essere integrati e pesati. Se necessario, gli IATA possono condurre alla generazione di nuovi dati, preferibilmente utilizzando approcci non animali. Gli IATA sono considerati approcci generici e possono comprendere diverse strategie di test come le strategie di test integrate (ITS), le strategie di test sequenziali (STS) e le considerazioni sul peso dell'evidenza (WoE). Gli approcci definiti (DA) possono essere parte integrante di un IATA e per costruire tale approccio può essere necessario ricorrere alla definizione di un AOP.

Linee Guida OCSE (OECD Testing Guidelines): Le linee guida OCSE per le sostanze chimiche sono una raccolta dei più importanti metodi di saggio armonizzati a livello internazionale e utilizzati da governi, industria e laboratori indipendenti per valutare la sicurezza delle sostanze chimiche. Sono utilizzate principalmente nelle valutazioni di tipo normativo e nella successiva notifica e registrazione delle sostanze chimiche. Le linee guida sono aggiornate regolarmente per tenere conto dei progressi scientifici e normativi dei paesi aderenti all'OCSE, attraverso una rete di esperti e coordinatori nazionali che raccoglie i contributi di ricercatori, del mondo accademico e dell'industria. Il sistema delle linee guida è parte integrante del sistema MAD (Mutual Acceptance of Data) sull'accettazione reciproca dei dati tra paesi membri. In pratica *"i dati generati nella sperimentazione di sostanze chimiche in un paese membro dell'OCSE, in conformità con le linee guida OCSE e i principi OCSE di buona pratica di laboratorio, sono accettati in altri paesi membri a fini della protezione della salute umana e dell'ambiente"* (<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>).

Meccanismo di azione (tossicità): Interazioni biochimiche specifiche attraverso le quali una sostanza produce il suo effetto. Il meccanismo di azione si riferisce a una descrizione dettagliata, spesso a livello molecolare, delle modalità con cui una sostanza provoca i suoi effetti avversi specifici.

Metodi non-animali (Non-animal methods - NAMs) o Nuove metodologie di approcci (New Approach Methodologies-NAMs): Sono tutti quei metodi sperimentali che non utilizzano modelli animali quali, ad esempio metodi *in silico*: read across tra sostanze chimiche simili, relazioni quantitative struttura-attività (QSAR), modelli *in vitro*, metodi *in chemico*, "High-Throughput Screening methods", "High-content methods", quali ad esempio genomica, proteomica, metabolomica, approcci meccanicistici (AOP), nonché l'inclusione di informazioni sull'esposizione della sostanza in un contesto di valutazione del rischio. Nell'insieme questi metodi possono fornire informazioni importanti nei processi decisionali per la valutazione della sicurezza prima dell'immissione in commercio dei prodotti di consumo o per la valutazione del rischio di contaminanti ambientali o nello sviluppo di nuove molecole.

Metodi o Modelli *in silico*: Con il termine *in silico* vengono indicati metodi previsionali (definiti a volte come *non-testing method*) che, mediante simulazioni al computer,

prevedono le proprietà e il comportamento di entità chimiche o biologiche e, conseguentemente i loro potenziali effetti avversi. Esempi includono relazioni struttura-attività (SAR), relazioni quantitative struttura-attività (QSAR), Grouping e Read-across, tecniche di modellistica molecolare e sistemi esperti.

Metodi o Modelli *in vitro*: Metodi di ricerca che prevedono l'effettuazione di saggi sperimentali su cellule, modelli cellulari più complessi (esempio modelli 3D, sferoidi, organoidi, organ-on-chip), tessuti e organi mantenuti vitali in un ambiente controllato, al di fuori degli organismi di provenienza. Il materiale biologico può essere sia di origine umana che animale. Modelli *in vitro* trovano largo impiego in moltissimi campi della ricerca biomedica di base, così come nella tossicologia e nella farmacologia.

Metodi o Modelli *in vivo*: Metodi di ricerca che prevedono l'effettuazione di saggi sperimentali su organismi viventi, al fine di studiare ciò che accade nell'intero organismo incluse le relazioni tra i diversi organi. Vengono utilizzati a fini sperimentali sia animali vertebrati (primati, roditori, pesci) sia animali invertebrati (insetti, anellidi, crostacei).

Metodo Alternativo o Strategia Alternativa: È un metodo scientifico utilizzabile sia nella ricerca di base che in ambito regolatorio che applica il principio delle 3R (Sostituzione, Riduzione, Raffinamento) formulato da Russell e Burch. I metodi alternativi comprendono la sostituzione di modelli animali con nuovi approcci sperimentali (metodi *in vitro*, *in silico*, ecc.) o con animali di una specie a minore sviluppo neuronale, la riduzione del numero di animali utilizzati, o il raffinamento dei metodi sperimentali per ridurre al minimo il dolore e la sofferenza degli animali utilizzati e migliorarne attivamente la qualità della vita (Vedi anche 3R).

Modalità di azione tossica (Mode of action; MoA): E' un insieme comune di indicatori fisiologici e comportamentali che caratterizzano un tipo di risposta biologica avversa. Una modalità di azione non deve essere confusa con il meccanismo di azione, che si riferisce invece a processi biochimici alla base di una determinata modalità di azione. La modalità di azione (a differenza delle AOP) si riferisce in maniera univoca ad un determinato agente tossico e per questo comprende anche la modalità di esposizione e i processi legati alla tossicocinetica dell'agente stesso. La modalità di azione è pertanto utilizzata per classificare le sostanze in base al loro tipo di azione tossica.

Modelli QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship): Sono modelli matematici che consentono di predire le caratteristiche fisico-chimiche, biologiche e il destino ambientale di una sostanza collegando quantitativamente parametri funzionali della struttura chimica ad una misura di una specifica proprietà e/o attività della sostanza in esame.

Modelli SAR (Structure-Activity Relationship): Modello teorico utilizzato per la previsione di proprietà fisico-chimiche, parametri del destino ambientale o effetti biologici (inclusi gli effetti tossici). I SAR sono relazioni qualitative espresse in forma di allarmi strutturali che incorporano sottostrutture molecolari o frammenti relativi alla presenza o assenza di attività.

Network PARERE: E'una rete europea di esperti a livello regolatorio, che fornisce a EURL-ECVAM valutazioni a priori e opinioni preliminari sulla potenziale rilevanza

normativa di metodi o approcci alternativi sottoposti a EURL ECVAM per la convalida e/o la revisione tra pari. Il network inoltre: 1) facilita il flusso di informazioni tra EURL ECVAM e le autorità regolatorie in merito allo sviluppo e alla convalida dei metodi e all'identificazione delle aree che richiedono un'attenzione specifica; 2) supporta e promuove il ruolo dei laboratori EU-NETVAL per facilitare la loro partecipazione come laboratori negli studi di validazione condotti da ECLAM EURL. È stato Istituito nel 2010 in base all'articolo 47 della Direttiva 2010/63 / EU.

Organoide: Gli organoidi sono aggregati di cellule che assumono spontaneamente una precisa conformazione tridimensionale, assomigliando a organi in miniatura. Le cellule che li compongono hanno la capacità di organizzarsi e distribuirsi ordinatamente, seguendo tutte le fasi più importanti del processo di organogenesi.

Organ-on-chip: Un organ-on-chip è un chip multifluidico tridimensionale per colture cellulari 3-D che simula le attività, la meccanica e la risposta fisiologica di interi organi o sistemi di organi, rappresentando pertanto un modello *in vitro* di organo artificiale.

Pericolo intrinseco di una sostanza chimica (Hazard): È una caratteristica intrinseca legata alle proprietà di una sostanza chimica che può determinare effetti avversi sulla salute umana e sull'ambiente. Può essere identificata mediante saggi tossicologici *in vivo/in vitro/in silico*.

Peso dell'evidenza (Weight-of-evidence): Indica il processo di verifica dei punti di forza e di debolezza di varie informazioni tossicologiche selezionate ed integrate al fine di raggiungere e supportare una conclusione scientificamente valida, affidabile e rilevante.

Principio delle 3R (Sostituzione, riduzione e raffinamento): È un quadro metodologico e etico per la sperimentazione scientifica elaborato dagli accademici britannici Russel e Burch nel 1959. Comprende tre approcci metodologici: Sostituzione di animali senzienti viventi nelle procedure scientifiche; Riduzione del numero di animali utilizzati nelle procedure scientifiche e Raffinamento delle procedure sperimentali per causare meno dolore, angoscia, sofferenza, danno permanente e/o migliorare il benessere degli animali. Il principio delle 3R è oggi accettato a livello internazionale per ridurre l'uso degli animali nella ricerca ove possibile, ed è parte integrante della normativa europea sull'uso degli animali nella sperimentazione scientifica (2010/63/UE) e del relativo recepimento nazionale (D.lgs. 26/2014).

Procedure operative standard - Standard Operating Procedure (SOP): Insieme di istruzioni dettagliate e documentate che descrivono complesse operazioni di routine interne o metodologie di saggio chimico- biologico normalmente non dettagliate nei piani di studio o nelle linee guida. Le SOP mirano a raggiungere efficienza, risultati di qualità e uniformità delle prestazioni, riducendo, al contempo, cattiva comunicazione e mancato rispetto delle normative del settore.

Raggruppamento di sostanze (Grouping) e Read-across: Sono modelli matematici basati su affinità di sostanze chimiche. Le sostanze le cui proprietà fisico-chimiche, tossicologiche ed eco-tossicologiche sono presumibilmente simili anche sulla base di analogie strutturali, possono essere considerate come un gruppo o una categoria di sostanze. Conseguentemente, la tossicità per l'uomo e per l'ambiente potrà essere

prevista sulla base di dati relativi a sostanze di riferimento appartenenti al medesimo gruppo.

Raffinamento – Refinement (secondo il principio delle 3R di Russell and Burch): Metodi che riducono la sofferenza degli animali e/o aumentano il loro grado di benessere prima, durante e al termine delle procedure sperimentali. Il Refinement promuove la ricerca sul benessere degli animali sfruttando le più recenti tecnologie *in vivo* e migliorando la comprensione dell'impatto del benessere sui risultati scientifici.

Relevance (Rilevanza): Indica l'efficacia con cui un determinato saggio misura o prevede correttamente l'effetto biologico di interesse e quanto tale misura sia pertinente e utile per un determinato scopo. La pertinenza comprende anche la considerazione dell'accuratezza (concordanza) di un metodo di saggio.

Reliability (Affidabilità): È una misura di quanto un metodo di saggio, se eseguito utilizzando lo stesso protocollo, possa essere considerato ripetibile nel tempo all'interno di uno stesso laboratorio (intra-laboratory repeatability) e riproducibile tra laboratori diversi (inter-laboratory reproducibility).

Riduzione – Reduction (secondo il principio delle 3R di Russell and Burch): Metodi che consentono di ridurre il numero di animali utilizzati in una sperimentazione scientifica mantenendo però inalterato il livello di informazione richiesto dal saggio. La Reduction persegue una appropriata progettazione ed analisi degli esperimenti sugli animali, affinché i dati ottenuti siano robusti, riproducibili e significativi per l'aumento delle conoscenze di base. Si può basare inoltre su una analisi a priori delle informazioni disponibili sulla sostanza in esame e considerando possibili AOP definiti.

Ring Test o Round Robin: Il termine indica uno studio di validazione multi-laboratorio, in cui tutti i laboratori che vi partecipano testano le stesse sostanze usando protocolli di saggio identici. Scopo dello studio è determinare la riproducibilità inter-laboratorio e intra-laboratorio del metodo di saggio ai fini di una successiva validazione.

Riproducibilità tra laboratori: Fase della convalida di un metodo in cui operatori diversi in laboratori diversi eseguono in maniera indipendente lo stesso protocollo sperimentale allo scopo di valutarne la riproducibilità e la trasferibilità tra laboratori

Saggi a scopo regolatorio: Sono i saggi richiesti dalla legislazione nazionale, europea o internazionale per la messa in commercio di farmaci e sostanze chimiche, a tutela della salute dell'uomo e dell'ambiente

Saggio (Test o Assay): Procedura di laboratorio utilizzata per generare informazioni qualitative e/o quantitative sulla capacità di una sostanza o di un agente di produrre effetti biologici specifici in determinate condizioni sperimentali

Scienza degli animali da laboratorio: Branca della scienza e della tecnologia che si occupa di approvvigionamento, allevamento, cura, salute e selezione degli animali utilizzati nella sperimentazione scientifica.

Sostituzione – Replacement (secondo il principio delle 3R di Russell e Burch): Il Replacement persegue la sostituzione di animali superiori viventi coscienti con materiale non senziente. Include tutti quei metodi che consentono di raggiungere un determinato scopo senza condurre esperimenti o altre procedure scientifiche su animali

vivi considerati senzienti. I metodi di sostituzione necessitano di accelerare lo sviluppo e l'uso di modelli e strumenti basati sull'innovazione scientifica e tecnologica, per risolvere importanti questioni scientifiche e regolatorie senza l'uso di animali. La sostituzione può essere ulteriormente suddivisa in *sostituzione assoluta* laddove gli animali non siano assolutamente utilizzati (linee cellulari continue, metodi *in silico*) e *sostituzione relativa* laddove siano ancora necessari elementi e/o prodotti provenienti da animali (cellule primarie, utilizzo di siero fetale nel mezzo di coltura).

Sostituzione parziale (Partial Replacement): La sostituzione parziale considera l'uso di animali che, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, sono considerati avere un basso livello di sviluppo neurologico e quindi provare un basso livello di sofferenza. Appartengono a questo gruppo invertebrati come la *Drosophila*, vermi nematodi (*C. elegans*), amebe sociali e forme immature di vertebrati. La sostituzione parziale comprende anche l'uso di cellule primarie e tessuti prelevati da animali uccisi esclusivamente per questo scopo (cioè non precedentemente utilizzati per una procedura scientifica che causa sofferenza).

Sperimentazione Animale: Procedure sperimentali che utilizzano animali vivi quali soggetti della sperimentazione

Strategie Integrate di saggio: Una strategia di sperimentazione integrata è una metodologia che integra più fonti di informazione (in genere provenienti da una batteria di saggi) per la valutazione dei potenziali pericoli e rischi di una sostanza chimica, facilitando così il processo decisionale. Diversamente dagli approcci su più livelli, la sequenza dei test non è necessariamente prescritta in anticipo, ma adattata alle specificità della sostanza in esame. Esistono fondamentalmente due diverse modalità di strategie integrate:

- 1) strategie che raccolgono e analizzano un'ampia gamma di dati provenienti da diverse fonti (studi epidemiologici, dati sugli animali, dati *in vitro*, metodologie read-across, ecc.) e li utilizzano per trarre conclusioni con approcci basati sul peso dell'evidenza.
- 2) strategie composte da varie metodologie sperimentali (ad es. metodi *in vitro* e *in silico*) che, combinati e ponderati in modo fisso, sostituiscono parzialmente o totalmente gli esperimenti *in vivo* necessari la determinazione di un *endpoint* tossicologico.

Tecnologie -omiche: Costituiscono una ampia area disciplinare che, tramite tecnologie innovative di analisi, quali l'espressione dell'mRNA su scala genomica, la trascrittomica, la metabolomica e la proteomica (in combinazione con metodi bioinformatici e di tossicologia convenzionale), forniscono strumenti rilevanti per migliorare la comprensione dei meccanismi di tossicità, ridurre l'incertezza nel raggruppamento di sostanze chimiche e fornire metodi non-animale per lo screening di sostanze chimiche e farmaci. Sono caratterizzate dalla produzione di una elevata quantità di dati in un breve intervallo di tempo.

Validazione: Il processo attraverso il quale viene stabilita l'affidabilità e la pertinenza di un particolare approccio, metodo, processo o valutazione per uno scopo definito. In

ambito strettamente regolatorio (es. per la valutazione delle caratteristiche tossicologiche di una nuova sostanza), con il termine “validato” si intende generalmente un approccio sperimentale riconosciuto, adottato, ed accettato dalle Autorità Regolatorie.

Valutazione del rischio (Risk assessment): È un processo inteso a calcolare o stimare il rischio per un determinato organismo, sistema o (sotto) popolazione bersaglio, compresa l'identificazione delle incertezze che ne conseguono, in seguito all'esposizione a un determinato agente, tenendo conto delle caratteristiche di pericolosità intrinseca dell'agente in questione (*hazard*) nonché le caratteristiche del sistema sotto studio. Il processo di valutazione del rischio comprende quattro fasi: 1) identificazione del pericolo, 2) caratterizzazione del pericolo (termine correlato: valutazione della risposta alla dose), 3) valutazione dell'esposizione e 4) caratterizzazione del rischio.

Vivisezione Originariamente indicava esperimenti e metodologie di studio consistenti in operazioni di dissezione praticate su animali (mammiferi, uccelli, rettili, anfibi, pesci) vivi e coscienti. Tale termine non è semanticamente equivalente al concetto di sperimentazione animale ed oggi il quadro normativo sulla protezione degli animali a fini scientifici sia europeo (Direttiva Europea 2010/63/UE) che nazionale (D.lgs. 26/2014) di fatto la vietano.

Fonti:

EFSA Scientific Opinion of the Scientific Committee, 2009. “Existing approaches incorporating replacement, reduction and refinement of animal testing: applicability in food and feed risk assessment” *The EFSA Journal*, 1052, 69 -70.

Ferrario D., Brusio R and Hartung T., 2014. “Glossary of Reference Terms for Alternative Test Methods and their Validation”. *ALTEX* 31(3), 319-335.

NC3R, National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animal Research - <https://www.nc3rs.org.uk/>

OECD Series on Testing and Assessment No. 34, 2005. “Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment” ENV/JM/MONO (2005)14.

OECD Series on Testing and Assessment No. 286, 2018. “Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP)”. ENV/JM/MONO (2018)19

FAQ, FORUM E PIATTAFORMA DI COMUNICAZIONE

Componenti Gruppo di Lavoro

Maurizio Dondi	<i>Università degli Studi di Parma</i>
Giuseppe Germano	<i>Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza, Padova</i>
Franco Mutinelli (Co-editor)	<i>IZSVE, Legnaro</i>
Marco Pergher (Co-editor)	<i>APTUIT Evotec, Verona</i>

Il Gruppo di Lavoro aveva come finalità istituzionale l'analisi delle attività per promuovere la comunicazione tra i GdL del Coordinamento degli Organismi Preposti al Benessere Animale (OPBA) presenti sul territorio italiano.

Tra le varie forme comunicative è stata identificata la newsletter (NL) con cadenza periodica per creare, mediante i suoi contenuti, un collante diretto tra gli OPBA, il coordinamento degli OPBA e i gruppi di interesse. Nonostante oggi si affermino altri canali quali la messaggistica istantanea e i social network, la formula della newsletter, che coinvolge uno specifico target di utenza (il CNPA, i Gruppi di Lavoro, e gli OPBA) può sicuramente rappresentare uno strumento facilmente fruibile e gestibile per comunicazioni riguardanti il mondo OPBA.

Un altro obiettivo è quello di analizzare come coinvolgere tutti quegli OPBA che non sono stati ancora raggiunti da questa iniziativa nazionale. Per le finalità stesse della NL, la collaborazione, la puntualità e l'interesse da parte di tutti i Gruppi di Lavoro e in seguito degli OPBA sono fondamentali nel contribuire alla sua realizzazione.

Finalità e Obiettivi

Gli obiettivi del Gruppo di Lavoro, come definiti alla sua formazione, sono: informare, comunicare, divulgare, dialogare e sensibilizzare.

Alla luce di questi, l'intento è stato valutare ed elaborare proposte operative per la comunicazione tra:

- gli OPBA
- il coordinamento degli OPBA e il CNPA
- gli OPBA e i relativi portatori di interesse

Step Iniziali

Inizialmente il GdL ha esaminato accuratamente i possibili approcci per una comunicazione efficace tra gli OPBA, il Coordinamento degli OPBA e gli *stakeholder*. È stata quindi considerata la possibilità di creare un sito o un blog dedicati. Si è valutata la possibilità di lasciare la piattaforma chiusa ai commentatori esterni, oppure aperta, o ancora aperta con moderazione da parte di un *webmaster*. È stata inoltre valutata la necessità di una sezione contatti per raccogliere domande e contributi, e la necessità di una sezione FAQ. L'esame di fattibilità per un sito/blog/piattaforma di questo genere, tuttavia, ha indicato che i costi di creazione e gestione di sistemi digitali di questo genere risultava troppo elevata rispetto alle risorse economiche disponibili al momento.

Nella seconda fase, quindi, il gruppo ha identificato come metodo di comunicazione, sulla base delle risorse disponibili e fattibilità, la creazione di una Newsletter periodica, da inviare per posta elettronica all'utenza specifica. Il gruppo ha quindi cercato di identificare per linee generali i contenuti di interesse. Ha elaborato un piano editoriale e un format grafico. Ha inoltre identificato il titolo della Newsletter: *OPBANews*.

Su queste basi, nella terza fase il GdL ha elaborato e prodotto la Newsletter numero 1. In coordinamento con il Presidente del CNPA, ha raccolto i contributi e ha provveduto alla composizione grafica e alla revisione delle bozze del numero e inviato la Newsletter numero 1 alla mailing list nel giugno del 2019.

Giugno 2019

In questo Numero

- Pag.1** Un passo dopo l'altro. In cammino verso la Seconda Convention Nazionale degli OPBA - di Rodolfo Lorenzini
- Pag.3** Cosa è il Coordinamento Nazionale CNPA/OPBA
- Pag.4** I Gruppi di Lavoro del Coordinamento Nazionale CNPA/OPBA
- Pag.9** Seconda Convention Nazionale degli OPBA (Napoli, 8-9 Luglio 2019)
- Pag.9** Partecipa al Contest "Logo OPBA"

OPBA News

La Newsletter degli Organismi Preposti al Benessere Animale Italiani (OPBA) nasce come strumento di comunicazione tra gli OPBA, il Coordinamento Nazionale CNPA/OPBA e gli altri stakeholder. Il suo scopo è diffondere informazioni e aggiornamenti sul mondo OPBA, creando un vero e proprio network di lavoro. In questo numero, e in quelli a seguire, saranno trattati vari argomenti: fateci sapere se ci sono tematiche che volete affrontare e condividere, o dubbi che volete chiarire... Rendiamo viva la nostra Newsletter!

Potete contattarci all'indirizzo opbanews8@gmail.com.

Gruppo di Lavoro #8 del Coordinamento Nazionale CNPA/OPBA

Un passo dopo l'altro. In cammino verso la Seconda Convention Nazionale degli OPBA - di Rodolfo Lorenzini

Carissimi colleghi,

Ho ancora vivissimo il ricordo degli entusiasmi, dell'interesse, della voglia di partecipare che sono scaturiti, un anno fa, dalla nostra Prima Convention Nazionale degli OPBA che si è svolta a Roma.

In pochi mesi al CNPA abbiamo ricevuto centinaia di idee e di proposte, che abbiamo cercato di organizzare in Gruppi di Lavoro, in accordo con le esigenze comuni, più o meno condivise, più o meno sentite, che pervenivano da molti di voi, sicuramente quelli più sensibili, in rappresentanza di oltre un terzo degli OPBA italiani.

Criticità Emerse

Durante i lavori, il Gruppo di Lavoro ha evidenziato le seguenti criticità:

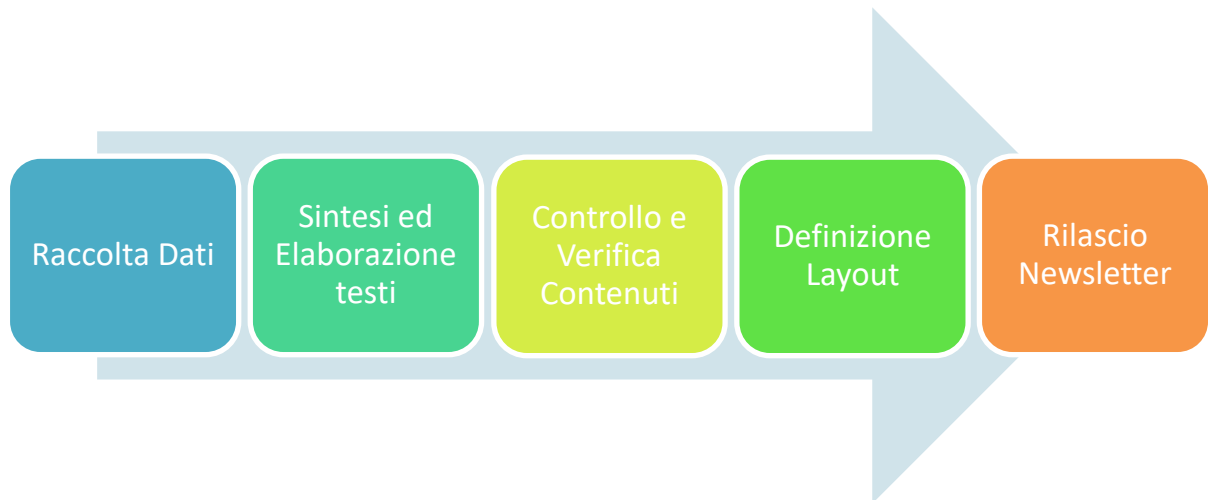
- Risorse umane (1): sebbene la Newsletter risulti economica dal punto finanziario, richiede un Team editoriale, fin qui costituito da tutti i membri del Gruppo "FAQ, FORUM E PIATTAFORMA DI COMUNICAZIONE". Potrebbe essere necessario aggiungere ulteriore personale in futuro, se il carico di lavoro dovesse eccedere le forze del gruppo.

- Risorse umane (2): identificazione e coordinamento dei contributori ai temi e ai testi della Newsletter.
- *Privacy*: le correnti normative rendono indispensabile identificare gli strumenti per tutelare la privacy dei destinatari della newsletter, nonché quella degli autori dei testi.
- Responsabilità: alla luce del punto precedente, si rende indispensabile identificare un Garante della *Privacy*, nonché un Responsabile della Comunicazione.

Conclusioni, Proposte Operative e Prospettive Di Azione

Nel quadro dell'identificazione della Newsletter OPBANews, già esistente, come forma di comunicazione economica, efficace e fattibile, il Gruppo "FAQ, FORUM E PIATTAFORMA DI COMUNICAZIONE" identifica come necessarie le seguenti azioni:

- La definizione del flusso operativo per la produzione dei prossimi numeri.



- Alla luce della creazione del Centro di Coordinamento Nazionale degli OPBA (CCNOPBA), sono inoltre state identificate come necessarie:
 - La definizione di un organismo dedicato alla comunicazione all'interno del CCNOPBA.
 - L'integrazione del capitolo della comunicazione nello statuto del CCNOPBA (in corso), e suo aggiornamento in base al contesto (in funzione del fatto, per esempio, che si crei un'associazione/federazione).

Di seguito viene definito un potenziale schema di gestione del flusso operativo e delle possibili responsabilità relative.

Proposta di flusso operativo della Newsletter OPBANews e identificazione delle relative responsabilità

Presidente CCNOPBA, con i seguenti ruoli:

- Garante della privacy.
- Responsabile della Comunicazione
- Coordinamento del Team Comunicazione;
- Approvazione dei contenuti della Newsletter.

Team di Comunicazione con i seguenti ruoli:

- Monitoraggio della casella di posta opbanews8@gmail.com (indirizzo da confermare);
- Raccolta delle informazioni/input/contributi;
- Elaborazione dell'impaginazione/formattazione;
- Invio delle Newsletter, dopo approvazione del Presidente del CCNOPBA.

Bibliografia

REGOLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati). Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L119, 4.5.2016, 1-88.

COORDINAMENTO NAZIONALE DEGLI OPBA

Componenti Gruppo di Lavoro

Rita Bussi⁶⁴	<i>RBM, Colletterto Giacosa, Torino</i>
Patrizia Costa⁶⁵ (Co-editor)	<i>Toscana Life Science, Siena</i>
Antonello Di Paolo	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
Giuliano Grignaschi	<i>Università degli Studi di Milano Statale</i>
Rodolfo Nello Lorenzini⁶⁶	<i>Referente CNPA 2017-2021, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Giacomo Matteucci (Co-editor)	<i>Università degli Studi di Siena</i>
Roberta Russo	<i>Università degli Studi di Ferrara</i>

Il Gruppo di Lavoro aveva la finalità di valutare ed approfondire gli aspetti cruciali per addivenire ad una proposta di Coordinamento degli OPBA che sono presenti sul territorio nazionale. Dapprima sono stati analizzate e focalizzate alcune prospettive salienti del possibile coordinamento, con particolare riferimento agli interlocutori ed agli ambiti di intervento. Il GdL ha quindi elaborato un Documento di Consenso che costituisce una prima proposta operativa di discussione per procedere al coordinamento formale degli OPBA nazionali. Il Documento di Consenso è stato approvato dapprima dal Coordinamento Generale di tutti i Gruppi di Lavoro e poi in sessione congiunta con il CNPA.

⁶⁴ Attualmente retired

⁶⁵ Attualmente OPBA Università degli Studi di Siena

⁶⁶ Attualmente Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS

Lavori Preparatori

I risultati preliminari delle attività svolte sono stati presentati nella Seconda Convention Nazionale degli OPBA, Napoli, 8-9 luglio 2019. Il Gruppo di Lavoro aveva la finalità di produrre un documento di sintesi e proposta, da portare in discussione per la definizione di uno Statuto e di un atto costitutivo per una Associazione degli Organismi Preposti al Benessere Animale. In particolare, in questa sede, vengono messi in evidenza una serie di interrogativi sui possibili interlocutori della eventuale associazione.

Con chi si relazionano gli OPBA sul fronte esterno?

- Autorità competenti (Art.4) (Ministero, Regioni, ASL...);
- Organismi tecnici ad essi correlati (Art.31 comma 3), ISS, CSS,Altri Enti;
- CNPA Art.38);
- altri OPBA.

Gli eventuali risultati di una dialettica generale che gli OPBA possono instaurare con gli interlocutori dipendono dalla loro massa critica, cioè dalla eventuale capacità di aggregarsi attorno a temi, criticità gestionali, modalità operative e procedure condivise, nel più alto numero possibile. Una Federazione con delegati eletti e riconosciuti dalle Autorità Competenti, può fare la differenza.

Stato dell'arte⁶⁷ e proposta operative

Il secondo aspetto procedurale ha riguardato il significato ed il ruolo del Gruppo di Lavoro.

In questa prima fase:

- i componenti del GdL devono intendersi quali «*facilitatori*» per addivenire ad una vera e propria rappresentanza designata da parte di tutti gli OPBA;
- non sono stati coinvolti i delegati degli altri Gruppi di Lavoro.

In considerazione di quanto sopra il GdL si propone di lavorare ad una iniziativa di possibile aggregazione e coordinamento degli OPBA Italiani finalizzata ad organizzare, nel tempo, il maggior numero possibile degli OPBA presenti sul territorio nazionale, sino alla totalità, in una **Associazione**,⁶⁸ **in una Federazione degli OPBA**⁶⁹ **o Piattaforma.**

⁶⁷ Sino a Luglio 2019

⁶⁸ Centro di Coordinamento Nazionale (CCN - OPBA)

⁶⁹ (FN-OPBA)

L'Associazione o Federazione degli OPBA, riconosciuta dalle Autorità Competenti, composta dai delegati eletti dagli OPBA, e rappresentativa di tutti gli interessi, realtà e professionalità che operano nel settore a livello nazionale, avrà il compito di :

1. Preparare un regolamento per la sua istituzione (definendo compiti, composizione, e modalità di funzionamento);
2. Essere portavoce delle richieste/proposte/istanze da portare all'attenzione delle Autorità competenti e relativi organismi tecnico-scientifici;
3. Collaborare con le autorità e gli organismi di cui sopra su temi specifici.

Finalità del Coordinamento

- Avere una rappresentanza degli OPBA, formata da 15 - 20 componenti e riconosciuta dal Ministero della Salute
- Individuare obiettivi comuni
- Favorire un network orizzontale e promuovere la sinergia, il dialogo, la conoscenza e le Best practices (3Rs) tra i diversi OPBA a livello nazionale (Incremento del benessere animale ed UMANO).

Su questa base il GdL poneva alcune fondamentali domande ai partecipanti della Seconda Convention degli OPBA.

- 1) La prima rivolta a tutti gli OPBA presenti per sapere quanti sarebbero/sono interessati ad un "COORDINAMENTO" di questo genere;
- 2) La seconda rivolta al CNPA per sapere se si concorda con questa visione;
- 3) La terza rivolta al Ministero della salute, per verificare se sia possibile riconoscere ufficialmente questo "COORDINAMENTO" (da costruire INSIEME (*insieme non può essere inteso "insieme al Ministero della Salute o con il CNPA", ma deve essere inteso come l'insieme rappresentativo degli OPBA nazionali, nde*)) nel volgere di qualche mese).

Dopo questa fase interlocutoria il GdL ha quindi proseguito la sua attività producendo un Documento di Consenso da porre alla base di un possibile coordinamento.

Documento di consenso per promuovere l'adesione al Coordinamento Nazionale degli OPBA.

Il presente documento è stato stilato dal Gruppo di Lavoro “Coordinamento Nazionale degli OPBA” allo scopo di proporre un elemento di discussione per addivenire ad un Coordinamento Nazionale degli OPBA e rappresenta la sintesi di quanto elaborato, discusso ed approvato formalmente dai Coordinatori di tutti i Gruppi di Lavoro, nella fase conclusiva dei lavori cui hanno partecipato i Membri del CNPA ed i rappresentanti degli OPBA Nazionali che hanno aderito all’iniziativa istituzionale, in rappresentanza degli Enti di riferimento.

Il Coordinamento, che si organizzerebbe in Associazione/Federazione/Piattaforma, nasce dall’esigenza di:

- 1) Rappresentare la maggioranza degli OPBA Nazionali ed essere il portavoce degli stessi per quanto riguarda le richieste, le proposte e le istanze da sottoporre alle Autorità Competenti (AC) ed ai relativi organismi tecnico-scientifici;
- 2) Disseminare a livello nazionale e comunitario la cultura delle 3Rs attraverso la realizzazione di un network tra gli OPBA, il CNPA e le autorità nazionali e comunitarie.

Il Coordinamento Nazionale degli OPBA, opera nell’ambito delle attività istituzionali previste dalla Direttiva UE 63/2010 e dal Decreto Legislativo 26/2014 con l'obiettivo di creare un’identità condivisa, autorevole e riconosciuta, e contribuire a rendere più omogenei, per composizione e modalità di funzionamento, gli OPBA che vorranno aderire.

Nella sua posizione nel network, il coordinamento favorisce lo scambio di informazioni tra gli OPBA, formula linee di indirizzo e funge da osservatorio delle attività degli OPBA attivi sul territorio nazionale, contribuendo al miglioramento delle condizioni di benessere degli animali utilizzati a fini scientifici.

Nell'ambito delle sue relazioni con il CNPA e con gli OPBA locali il Coordinamento (Associazione o Federazione o Piattaforma) persegue i seguenti scopi:

- Condividere le buone pratiche in materia di benessere degli animali e 3R;
- Fornire linee di indirizzo per raggiungere l’uniformità procedurale;
- Assicurare l’allineamento degli OPBA alle buone pratiche operative (anche tramite gruppi di lavoro ad hoc);

- Favorire i sistemi di autocontrollo a livello locale;
- Favorire e condividere la diffusione delle buone pratiche, la velocità e la fruibilità dell'informazione, lo scambio e la consistenza dei processi autorizzativi;
- Contribuire al riconoscimento del ruolo culturale e alla indipendenza (operativa e funzionale) degli OPBA;
- Cooperare con tutti coloro che, nei più svariati campi della vita culturale e sociale, operano per la tutela ed il benessere degli animali da laboratorio;
- Contribuire alla definizione/realizzazione di percorsi formativi secondo standard di qualità;
- Offrire supporto e consulenza ai singoli OPBA;
- Rappresentare le istanze dei singoli OPBA interfacciandosi con le Autorità competenti.

Sino alla Costituzione formale ed al raggiungimento di un'autonomia organizzativa, le attività generali del Coordinamento Nazionale degli OPBA, saranno svolte in collaborazione con il CNPA.

Il coordinamento, organizzato come non persegue scopi lucro ed è rappresentato:

- A) Dalla assemblea dei delegati: ogni OPBA sarà rappresentato da un rappresentante nominato dal suo stabilimento/ente (Utilizzatore, Fornitore, Allevatore);
- B) dal Consiglio Direttivo: (composto da n... persone) eletto dalla stessa assemblea dei delegati in ragione % delle diverse componenti di appartenenza (Università, terzo settore, Industria) presenti a livello nazionale.

Sarà compito dell'assemblea e del consiglio direttivo dotarsi di statuto e regolamento definitivi.

CONSIDERAZIONI FINALI

Risultati

Di seguito vengono riportati sia la Tabella degli elaborati prodotti che l'elenco identificativo dei documenti, che costituisce un indice elettronico da cui si può accedere direttamente alla documentazione.

Tabella 1. Documenti Elaborati

Argomento /Tipo di documento	Numero dei documenti prodotti
TOTALE	29
ANALISI PER FINALITA'	
Strumenti di lavoro	15
Documenti di indirizzo finalizzati agli OPBA	3
Documenti di indirizzo finalizzati ai PI	2
Proposte al Ministero della Salute	6
Proposte Questionari di rilevanza Nazionale	3
ANALISI PER TEMA	
Formazione e Competenza	5
Snellimento delle Procedure	6
3R Metodi Alternativi	6
Valutazione della Gravità delle procedure	1
Comunicazione, Associazione degli OPBA	2
Organizzazione, Armonizzazione, Gestione	2
Valutazione del Progetto	7
ANALISI PER IMPOSTAZIONE	
Moduli	9
Questionari	3
Documenti di indirizzo	7
Linea Guida	4
Documenti di Consenso	3
Proposte	3

Elenco dei documenti prodotti dai Gruppi di Lavoro

Valutazione del Progetto

[Flusso di lavoro per la valutazione dei Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici \(Notifiche\) e Valutazioni Retrospective](#)

[Check list dei documenti di competenza del RP da preparare per Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici \(Notifiche\) e Valutazioni Retrospective](#)

[Check List dei documenti di Competenza dell'OPBA da preparare per Progetti di Ricerca, Progetti Scientifici \(Notifiche\) e Valutazioni Retrospective](#)

[Modulo Parere Motivato espresso dall' Organismo Preposto al Benessere degli Animali di un Progetto di Ricerca ai sensi dell' Art. 26 Comma 1, Decreto Legislativo N. 26, 04 Marzo 2014](#)

[Linea guida per la corretta valutazione dell'Allegato VI a supporto della redazione del Parere Motivato](#)

[Modulo Parere Motivato espresso dall' Organismo Preposto al Benessere degli Animali per la Valutazione Retrospectiva ai sensi dell' Art. 32 del Decreto Legislativo N. 26, 04 Marzo 2014](#)

[Linea guida per la valutazione dello Schema per la Raccolta di Informazioni ai fini della Valutazione Retrospectiva di un Progetto di Ricerca a supporto della redazione del Parere Motivato](#)

Organizzazione, Armonizzazione, Gestione

[Linea Guida per la definizione di comuni standard organizzativi ed operativi degli OPBA](#)

[Documento di consenso per la definizione dell'OPBA ideale nelle sue componenti professionali, culturali e competenze](#)

Comunicazione, Associazione degli OPBA

[Documento di consenso per promuovere l'adesione al Coordinamento Nazionale degli OPBA](#)

[Proposta di Flusso Operativo per la produzione della Newsletter OPBAnews](#)

Valutazione della Gravità delle procedure

[Linea guida per la Stima Preventiva della Gravità delle procedure e per definire il monitoraggio effettivo e gli end-points umanitari specifici per il protocollo del progetto.](#)

3R Metodi Alternativi

[Documento di indirizzo 3R e Metodi Alternativi](#)

[Replacement – concetti generali e stato dell'arte in ambito tossicologico e della ricerca preclinica dei farmaci](#)

[Reduction e Refinement – concetti generali ed esempi applicativi](#)

[Questionario Criticità e Necessità negli OPBA Rispetto al Tema delle 3R ed analisi delle risposte pervenute](#)

[Link generali per informazioni su 3R e Metodi Alternativi](#)

[Glossario](#)

Snellimento delle Procedure

[Documento di indirizzo Attività Zootecniche o Cliniche Non Sperimentali condotte presso uno Stabulario](#)

[Documento di indirizzo Integrazione/Modifica dello Stabilimento di Utilizzo in un Progetto di Ricerca Autorizzato](#)

[Documento di indirizzo Ulteriori Necessità di Utilizzo Limitate alla Richiesta di Revisori Scientifici](#)

[Documento di indirizzo Sostituzione e/o Integrazione del Personale coinvolto nella Realizzazione di un Progetto di Ricerca](#)

[Documento di indirizzo Utilizzo al solo fine di Prelievo d'Organo](#)

[Elenco delle Proposte di modifica da apportare sulla piattaforma informatica](#)

Formazione , Competenza

[Considerazioni e proposte per implementare la qualità delle attività formative e di valutazione della competenza.](#)

[Documento di Consenso sul ruolo dell'OPBA nella gestione del tema formazione/consapevolezza/competenza.](#)

[Documento di indirizzo Sostituzione e/o Integrazione del Personale coinvolto nella Realizzazione di un Progetto di Ricerca](#)

[Proposta di Lavoro per la Ricognizione sulle attività formative disponibili e per l'Istituzione dell'Albo Nazionale degli Esperti Formatori in LAS \(Laboratory Animal Science\)](#)

[Scheda di Autovalutazione della Consapevolezza](#)

Considerazioni Conclusive

I Gruppi di Lavoro hanno prodotto complessivamente nell'ambito delle proprie attività e finalità 29 documenti di lavoro. Questi si possono classificare attraverso varie chiavi di lettura. La Tabella 1 ci mostra tre tipi di opzioni per considerare e valutare la documentazione prodotta.

- **Per Finalità.** Strumenti di lavoro, Documenti di indirizzo finalizzati agli OPBA, Documenti di indirizzo finalizzati ai PI, Proposte al Ministero della Salute, Proposte Questionari di rilevanza Nazionale.
- **Per Tema.** Formazione e Competenza, Snellimento delle Procedure, 3R Metodi Alternativi, Valutazione della Gravità delle procedure, Comunicazione, Associazione degli OPBA, Organizzazione - Armonizzazione - Gestione, Valutazione del Progetto
- **Per Impostazione.** Moduli, Questionari, Documenti di indirizzo, Linea Guida, Documenti di Consenso, Proposte

E' chiaro quindi che da questo documento riassuntivo e di sintesi si possano fare immediatamente due considerazioni.

- La prima è che i GdL hanno saputo raggiungere risultati considerevoli al loro interno dimostrando una piena disponibilità e capacità ad operare in autonomia nell'elaborazione di tematiche complesse. Scopo di questo documento di sintesi è anche stimolare la consapevolezza nelle possibilità di un proprio autonomo coordinamento.
- La seconda è che ci sono tutte le premesse per poter avviare quel processo di aggregazione rappresentativo degli OPBA italiani. Occorre fare valutazioni sul come attivarlo. Se cioè i membri degli OPBA hanno la forza su grande scala per proporlo a chi ha la responsabilità amministrativa degli Enti, Aziende ed Istituzioni, cui appartengono, attivando un meccanismo *bottom up*. Oppure lavorare per sensibilizzare direttamente gli Enti e renderli consapevoli che migliorare la capacità operativa dei propri organismi soprattutto nel dialogo con le istituzioni, è sicuramente una strategia vincente (*top down*).

E' evidente che da questo documento, che è una vera e propria piattaforma operativa, possono scaturire molte altre azioni. Sia per il funzionamento interno, sia per il dialogo tra gli OPBA, che tra gli OPBA e le Istituzioni su temi concreti e che non è questo il contesto in cui possano essere approfonditamente analizzate.

Dal punto di vista organizzativo del progetto di Coordinamento, l'analisi della Tabella 2 e del Grafico 1, relativi all'analisi della partecipazione degli Enti, e del Grafico 2, relativo alla analisi delle risposte, dei singoli componenti dei Gruppi di Lavoro, alla Informativa Privacy, dimostrano molto chiaramente che il livello di responsabilità e di affidabilità degli OPBA e la loro reale possibilità aggregativa non possa prescindere dal coinvolgimento diretto degli Enti di appartenenza da cui dipendono.

Una ultima positiva considerazione la meritano gli aspetti collaborativi dell'iniziativa che ha formalmente aggregato oltre 50 soggetti tra Enti, pubblici e privati, aziende ed istituzioni, attorno al tema della ricerca scientifica e della protezione degli animali in una grande operazione culturale senza precedenti.





Soldati in una gola di montagna, durante una tempesta
VERNET, Claude-Joseph, 1789
(1714, Avignon, 1789, Paris) Collezione Privata.



Rodolfo Nello Lorenzini è un autore, ricercatore, divulgatore e civil servant italiano.

Ha cooperato con oltre 150 Istituzioni Italiane ed Internazionali, tra cui Word Bank, U.S. Department of Agriculture, Imperial College of Science, Technology and Medicine di Londra, Unione Europea, Presidenza della Repubblica, Presidenza del Consiglio, 6 Ministeri, 13 Regioni e molti altri Enti, nell'ambito di progetti scientifici, tecnici, di studio, comunicazione, e promozione e valorizzazione sociale.

Ha sempre ritenuto che erogare informazione e cultura siano, oltreché diritti, doveri fondanti di ogni società civile e di ogni cittadino.

ISBN 978-88-947892-0-1



Centro Studi Internazionali Cultura Animali Società ETS Editore - 2024

