



FARMINDUSTRIA

Documento sulla Sperimentazione Animale

Luglio 2023

L'introduzione del Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n. 26 (adottato dal Governo sulla base dei principi e criteri direttivi previsti dalla Legge di delegazione europea 2013 articolo 13 della L. n. 96 del 2013) in recepimento della Direttiva Europea 2010/63/UE, regola in Italia l'utilizzo degli animali per fini scientifici con lo scopo di salvaguardare il benessere degli animali e allineare la realtà scientifica e di ricerca italiana a quella del resto di Europa.

L'introduzione della nuova norma nazionale, pur apportando concetti allineati con la normativa europea di riferimento, ha in taluni casi, tralasciato di definire dei processi e delle definizioni importanti ai fini dell'impiego degli animali nella ricerca scientifica e in altri addirittura aggiunto dei vincoli che la normativa europea non prevedeva determinando così *de facto* uno svantaggio tecnico-operativo nei confronti delle realtà di ricerca e innovazione operanti in Italia.

Nel dettaglio, **i punti su cui vorremmo avviare un confronto toccano le seguenti tematiche:**

- 1. Processo autorizzativo dei progetti di ricerca;**
- 2. Divieti previsti dalla sola norma italiana a differenza di quella europea;**
- 3. Formazione del personale.**

1. Processo autorizzativo dei progetti di ricerca

In riferimento a quanto stabilito dalla normativa vigente e successive note ministeriali:

- Decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 26;
- Decreto ministeriale 27 marzo 2019 "Tariffe" GURI n. 173 del 25 luglio 2019;
- Linee guida ministeriali per il pagamento delle Tariffe) tutti i progetti di ricerca che prevedono l'impiego di animali Vertebrati e taluni Invertebrati (Cefalopodi) devono essere autorizzati dal Ministero stesso.
- Nota esplicativa DGSAF-A-21597 sui processi di ricerca e autorizzazioni di fase "A" e "B" - 4 settembre 2018;

Come previsto dal decreto legislativo in vigore (D. Lgs 26/2014), ogni progetto che preveda l'impiego di animali Vertebrati e taluni Invertebrati (Cefalopodi) deve essere preventivamente autorizzato dal Ministero della Salute, attraverso una procedura che prevede dei tempi di rilascio dell'autorizzazione pari a 40 giorni lavorativi ovvero di 55 giorni lavorativi per progetti complessi o multidisciplinari a seguito dell'applicazione online della documentazione sulla piattaforma ministeriale "Banca Dati Nazionale Telematica per la Sperimentazione Animale".

Tali tempistiche sono tuttavia solo indicative e non vincolanti per l'autorità, inoltre l'iter approvativo è differenziato sulla base di una valutazione soggettiva eseguita dall'autorità competente. In particolare, per primati non umani, cani e gatti le tempistiche sono estremamente superiori ai 40 giorni con conseguente impatto sulla competitività della ricerca nazionale.

Ci riferiamo alla pubblicazione della **Nota Esplicativa del 4 Settembre 2018 relativa all'autorizzazione dei progetti di ricerca con la suddivisione in fase "A" e fase "B"**.

Questa nota prevede che: *i progetti di ricerca necessari per soddisfare requisiti regolatori (ovvero procedure sperimentali svolte secondo quanto previsto da linee guida nazionali, europee o internazionali quali ad esempio: OECD Guidelines for testing of chemicals) presentati all'Autorità Competente (AC) per l'autorizzazione possono ricevere un'autorizzazione alla esecuzione delle procedure proposte in due tempi definiti di fase "A" e "B"*.



L'autorizzazione di fase "A" non consente la detenzione degli animali né l'espletamento delle procedure e dovrà essere perfezionata con una successiva fase "B".

La mancata trasmissione delle schede di fase "B" entro 6 mesi dal rilascio dell'autorizzazione di fase A sarà considerata una rinuncia all'autorizzazione del progetto.

Ogni scheda di fase "B" deve essere inoltrata come singola integrazione del progetto.

Il mancato inizio della fase sperimentale entro 30 giorni dalla trasmissione di fase "B" comporta annullamento della fase B stessa.

La sottomissione della scheda di fase B, trascorsi 5gg lavorativi, perfeziona e rende operativa l'autorizzazione di fase A, nei limiti di quanto riportato in fase B.

L'applicazione di questo modus operandi, che non trova riscontri nella Direttiva Europea 2010/63/UE e che deriva da una interpretazione dell'articolo 31 del D.lgs. 26/2014 di cui non ci risulti esistere una ufficiale giustificazione tecnico-giuridica, provoca una serie di problematiche di forte impatto sulla gestione dei progetti di ricerca in termini di risorse umane ed economiche e di tempistiche di realizzazione.

Attività "Regolatoria" e "Traslazionale", a cui tale processo viene comunque applicato, hanno esigenze totalmente differenti. Il "Regolatorio" segue prescrizioni obbligatorie per legge, è una ricerca con un forte focus commerciale (rilascio lotti o iter autorizzativo per l'immissione al commercio). La "Traslazionale" è ricerca competitiva, quasi sempre a fondo perduto, che si scontra con il "mercato globale" della scienza e che necessita di tempi che siano competitivi con il resto dell'Europa (e del Mondo).

L'applicazione, nel modo appena descritto, della procedura fase "A" e fase "B" anche alla ricerca "Traslazionale", ma con modalità diverse rispetto al "regolatorio" impone riflessioni importanti su 3 tematiche di forte impatto: tempo, risorse finanziarie, confidenzialità delle informazioni. Nel caso, infatti, di progetti "traslazionali" la fase "B" prevede un iter autorizzativo di 40 giorni e non prevede silenzio/assenso.

Per meglio spiegare l'impatto di alcuni passaggi procedurale dell'iter di approvazione simuliamo di sottoporre ad approvazione un progetto che preveda di testare 10 molecole nuove, per il quale è prevista un'autorizzazione per fase "A" e fase "B".

1) Tempistiche: ai 40 giorni lavorativi teorici per l'autorizzazione del progetto come "Fase A", in base alla nostra esperienza, possono sommarsi fino ad ulteriori 40 giorni per l'autorizzazione delle schede di fase "B". Quindi 80 giorni lavorativi per poter testare la prima molecola del progetto. Sono quindi necessari fino anche a 4 mesi per poter cominciare le attività sperimentali rendendo di fatto la ricerca "Traslazionale" italiana poco competitiva a livello europeo.

2) Risorse finanziarie: non volendo considerare i costi di gestione delle pratiche, ma solo esclusivamente le tariffe, si parla nel caso specifico di euro 642,59 per Fase A, a cui aggiungere le 10 estensioni (10 molecole) da 342,54 euro per un totale di 4067,99 euro.

Come evidente, tra 643 e 4068 euro la differenza è più di sei volte, ed è una prospettiva di spesa che si acquisisce solo dopo aver presentato la domanda e speso i primi 643 euro.

L'alternativa in caso di progetto con 5 molecole da testare potrebbe essere richiedere 5 distinti progetti così da velocizzare tempi e costi; tuttavia, ciò non viene fatto proprio per motivi di riduzione del numero di animali da impiegare. 5 progetti per 5 molecole richiederebbero 5 gruppi

controllo (doppio degli animali), mentre un progetto unico potrebbe permettere di applicare strategie per ridurre a uno solo (o due) i gruppi controllo, con notevole risparmio in termine di animali impiegati.

L'attuale processo di pagamento su specifica tariffa, nato per rendere un migliore servizio, in realtà non fornisce un reale vantaggio operativo ma solamente un onere che aggrava il settore della ricerca.

3) Confidenzialità: il fatto che ogni scheda di fase "B" sia associata ad una singola molecola apre anche problematiche relative alla proprietà intellettuale dei soggetti industriali promotori dell'attività di ricerca. La condivisione di informazioni relative a bersagli terapeutici, classi chimiche, singole molecole che in molti casi non sono ancora coperte da brevetto industriale, potrebbe avere pesanti implicazioni di confidenzialità, pur non mettendo in dubbio la riservatezza dell'Ente valutatore.

In conclusione, si ritiene che una seria ed attenta rivalutazione e semplificazione dell'approccio attualmente utilizzato per l'autorizzazione dei progetti di ricerca "Traslazionale" di Fase "A" e Fase "B" debba essere fatta, in collaborazione con i soggetti istituzionali, con un duplice obiettivo:

1. rendere la ricerca farmaceutica italiana più efficace e competitiva
2. liberare risorse del Ministero e dell'Istituto Superiore della Sanità da attività burocratiche, a nostro parere, non finalizzate ai principi ispiratori della normativa, ovvero la protezione degli animali impiegati a fini scientifici.

2. Divieti previsti dalla sola norma italiana a differenza di quella europea

La Direttiva Europea 2010/63/UE del 22 settembre 2010 sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici consente agli Stati membri una certa flessibilità nel mantenere le norme nazionali miranti ad una protezione più estesa degli animali nella misura in cui esse siano compatibili con il trattato sul funzionamento dell'Unione europea e purché ciò non pregiudichi il funzionamento del mercato interno.

Il Decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 26 prevede una serie di limitazioni, non presenti nella normativa europea, che riguardano:

- Il divieto di allevamento di cani, gatti e primati non umani per le finalità previste dal decreto;
- Il divieto di ricerche sugli xenotrapianti;
- Il divieto dell'utilizzo di animali per le ricerche sulle sostanze d'abuso;

Queste restrizioni sono state interpretate come eccessive dalla Commissione Europea, la quale per questo motivo ha avviato una procedura di infrazione nei confronti dell'Italia nel 2016.

L'applicazione del divieto relativo alla ricerca su xenotrapianti e sostanze d'abuso è stata finora sempre posticipata dal Governo con provvedimenti legislativi e, da ultimo, fissata al 1° luglio 2025 dal decreto-legge n. 228 del 2021 cd. Milleproroghe, (convertito con modificazioni, dalla legge n. 15 del 2022): un risultato di grande importanza, purtroppo ancora solo temporaneo, anche se consente di proseguire la ricerca in questi campi; importante anche per il Governo, che potrà intervenire sulla procedura d'infrazione che l'Unione europea ha avviato a carico dell'Italia proprio per questi divieti.

Tale proroga, che segue quindi l'orientamento dell'Europa, consente il proseguo della attività di studio degli aspetti farmacologici e tossicologici di farmaci nuovi a fini registrativi e al contempo consentirà alla comunità scientifica di sviluppare sempre più metodi alternativi validi da affiancare alla sperimentazione su animali da laboratorio nell'ottica di una loro sostituzione.

Per quanto riguarda invece il divieto di allevamento si sottolinea che la sperimentazione con le specie menzionate continua ad essere permessa ma tali specie non possono essere allevate all'interno del territorio nazionale.

Ferme restando tutte le giuste limitazioni all'utilizzo di specie più evolute a quelle situazioni nelle quali non vi siano alternative scientificamente giustificabili, la presente normativa italiana ostacola l'allevamento obbligando di fatto gli utilizzatori ad importare gli animali necessari da fornitori esteri, allungando i tempi di trasporto e aumentando il disagio e lo stress legati al trasporto degli animali o in alternativa spingendo ad eseguire tali attività di sperimentazione all'estero.

Di fatto queste limitazioni, imposte al di fuori della normativa europea, determinano una penalizzazione della ricerca italiana in termini di costi e competitività rispetto alle attività equivalenti eseguite all'estero.

Il tema degli xenotrapianti è stato affrontato diffusamente dai media soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo di animali geneticamente modificati come fonte di organi da trapianto. In Italia ci sono circa 8500 pazienti in attesa di trapianto a fronte di 3500 donatori/anno e si prevede che questo divario si ampli ulteriormente nei prossimi anni con il rischio di alimentare il traffico illegale di organi.

I progressi nella possibilità di trapianto di organi da animali opportunamente modificati al fine di impedire il rigetto sono molto importanti ed aprono una strada sicuramente più accettabile da un punto di vista etico. Ma la tematica tocca anche altri aspetti come ad esempio la ricerca dermatologica e quella oncologica.

L'utilizzo di sostanze d'abuso è ancora ad oggi diffuso ed ha un importante e crescente costo sociale. I meccanismi in base ai quali si stabilisce una dipendenza sono poco compresi e non esistono alternative alla sperimentazione animale per investigarli.

Inoltre, è richiesto dalle Autorità regolatorie che tutti i nuovi farmaci che agiscono a livello del sistema nervoso centrale siano testati per il potenziale di abuso, prima di essere immesse sul mercato; in molti casi, a tal fine, è inevitabile l'utilizzo di modelli animali. L'applicazione definitiva del divieto di utilizzo di animali per le ricerche sui farmaci d'abuso avrebbe quindi ricadute deleterie sulla ricerca di nuovi trattamenti sia per le persone che soffrono di dipendenze, ma anche di patologie psichiatriche e neurologiche.

Le restrizioni della normativa italiana non hanno alcun beneficio per il benessere degli animali, ma comportano lo spostamento delle sperimentazioni necessarie in quei paesi nei quali è possibile effettuarle, creando anche situazioni nelle quali paradossalmente il disagio e lo stress per gli animali viene aumentato. Inoltre, possono alimentare situazioni eticamente inaccettabili ed ostacolano la ricerca italiana arrecando un danno al sistema paese.

3. Formazione del personale

La competenza del personale, nell'ambito dei progetti che prevedono l'utilizzo di animali, risulta essere non solo rilevante ai fini del raggiungimento dei risultati prefissati e della salvaguardia del benessere animale, ma anche fortemente vincolata ad un quadro giuridico e normativo nazionale e internazionale.

Il recente decreto ministeriale del 05 agosto 2021 "Disciplina sulla 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. (21A05569)" pubblicato in GU Serie Generale n.228 del 23-09-2021 e il seguente decreto direttoriale della Direzione Generale della Sanità Animale e dei farmaci veterinari pubblicato in data 18 marzo 2022, individuano, ai sensi dell'art 23, comma 2, del decreto legislativo 04 marzo 2014, n. 26 le modalità di acquisizione, mantenimento e dimostrazione dell'adeguato livello di istruzione e formazione del personale coinvolto, a diverso titolo e ruolo, all'interno dei progetti.

Il decreto legislativo 04 marzo 2014, n. 26 è attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.

Sin dall'introduzione del decreto legislativo n. 26/2014, abbiamo potuto osservare che non sempre siamo stati capaci di instaurare un dialogo e un confronto aperto tra il mondo industriale e le istituzioni. Un maggiore e più vivo scambio avrebbe potuto favorire un approccio più equilibrato e comprensivo di aspetti e problematiche legate alla sperimentazione animale nel mondo farmaceutico, con benefici sia da un punto di vista di benessere animale che di progresso scientifico nonché facilitare la disponibilità di farmaci per la salute umana.

In quest'ottica, ferma restando la necessità di avere una preparazione adeguata e continua che garantisca il raggiungimento e il mantenimento di una formazione scientifica attinente al lavoro da eseguire e alle specie utilizzate, riteniamo che:

- sarebbe opportuno che strutture e istituzioni private possano accreditarsi per la formazione continua. Questo approccio consentirebbe di sfruttare le strutture organizzative di formazione del personale già presenti e validate, il cui valore è riconosciuto anche dalle frequenti ispezioni regolatorie ricevute da enti esterni, senza ulteriori oneri per qualificare il personale esternamente;
- sarebbe opportuno valorizzare quei ruoli non inclusi nella disciplina transitoria cui all'art. 8 del decreto del 05 agosto 2021 che, presenti all'interno delle organizzazioni farmaceutiche, hanno sviluppato formazione e competenze specifiche senza poter vedere riconosciuta la loro esperienza. A titolo di esempio: laureati il cui titolo di laurea, pur essendo pertinente al settore, non è riconosciuto dalla normativa in oggetto (laureati in farmacia e CTF, veterinari che non hanno assunto il ruolo di designato ma che svolgono attività a supporto del veterinario designato, ricercatori che contribuiscono al disegno sperimentale e alla corretta esecuzione e supervisione degli esperimenti senza essere stati identificati responsabili di progetto. La mancata valorizzazione dell'esperienza maturata da questi ruoli, al di fuori di un incarico ufficiale, ma comunque all'interno di un perimetro di competenze ben definito rischia di impoverire le strutture che eseguono la sperimentazione animale, privandole in alcuni casi di persone idonee a ricoprire ruoli chiave per la sperimentazione in vivo. Per tali figure riteniamo che sarebbe opportuno consentire all'OPBA di valutare le loro competenze ai sensi dell'art. 7 del

decreto del 05 agosto 2021 equiparando, se del caso, la loro formazione a quella delle figure identificate all'art.3, 23 e 24 del Decreto legislativo n. 26/2014;

- il confronto col mondo farmaceutico debba avvenire su base regolare includendo la stessa tra le funzioni di consulta utilizzate per raccogliere informazioni e pareri utili alle tematiche della sperimentazione animale e nello specifico alla stesura dei criteri per l'assolvimento dell'obbligo di sviluppo professionale. In particolare, sarebbe auspicabile che una rappresentanza dell'industria fosse inclusa nel Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali a fini scientifici. Tale considerazione assume ancor maggior rilievo alla luce di quello che è il ruolo della ricerca farmaceutica nella sperimentazione animale sia per il numero delle richieste di domande di progetto presentate ogni anno che per l'impatto che la ricerca ai fini industriali ha sul settore della sperimentazione non da ultimo per le peculiarità del settore, differenti dalla ricerca di base e del settore universitario o istituzionale;
- sarebbe opportuno modificare l'approccio di un controllo istituzionale da remoto, caratterizzato da verifiche capillari e focalizzate su specifici punti delle domande di autorizzazione dei progetti (es. titoli e qualifica del personale), con un sistema autorizzativo di tipo ispettivo su base periodica, in cui si valuta in maniera diretta, con verifiche sul campo, la compliance dei processi e dei requisiti di legge. Una verifica in campo su base periodica dei processi operativi non solo renderebbe più snello il processo di verifica e autorizzazione dei progetti, ricalcando quanto già in essere per le officine di produzione dei farmaci, ma aumenterebbe la consapevolezza e la capacità delle singole organizzazioni al rispetto della normativa in essere. Eventuali inadempienze infatti comporterebbero azioni correttive, in un'ottica di miglioramento continuo, al fine di preservare l'autorizzazione all'utilizzo di animali ai fini della ricerca scientifica, che diversamente in caso di gravi inosservanze e/o mancate azioni correttive sarebbe rimossa fino al completo ripristino delle condizioni previste per legge.



Farmindustria

Largo del Nazareno 3 - 00187 Roma

T: 06 675801

Avenue de la Joyeuse Entrée 1 - B1040 Bruxelles

T: +32 2 2861255

farmindustria@farmindustria.it

www.farmindustria.it

