

Практическо ръководство

Как да се използват алтернативи на
изпитването върху животни
за изпълнение на изискванията за
информация за регистрация по REACH

Версия 2.0 — юли 2016 г.

ABC

Версия	Промени
Версия 1.0	Първи версии на практически ръководства 1, 2, 4, 5, 6 и 10
Версия 2.0	Компиляция от предишни практически ръководства (ПР), която обхваща разнообразни области. Актуализацията включва следното: Глава 2: (ПР10) Как да се избягват излишни изпитвания върху животни. Глава 3.3: (ПР4) Как да съобщим за отказване от данни Глава 3.1 и 4.1: (ПР2) Как да съобщим за значимо доказателство Глава 4.2: Отделна актуализация на ПР5: Как да съобщим за QSAR; наречено „Как да използваме и съобщим за (Q)SAR“ Глава 4.3: (ПР1) Как да съобщим данни от изследване <i>in vitro</i> Глава 4.4: (ПР6) Как да съобщим за read-across и категории

Практическо ръководство: Как да се използват алтернативи на изпитването върху животни за изпълнение на изискванията за информация за регистрацията по REACH

Справочен номер: ECHA-16-B-25-BG
Кат. номер ED-AE-16-114-BG-N
ISBN: 978-92-9495-185-4
ISSN: 1831-6549
DOI: 10.2823/440619
Дата на публикуване: 19.7.2016 г.
Език: BG

© Европейска агенция по химикали, 2016 г.
Заглавна страница © Европейска агенция по химикали

Възпроизвеждането е разрешено при пълно посочване на източника в следния вид:
„Източник: Европейска агенция по химикали, <http://echa.europa.eu/>“, и изпращане на писмено уведомление до Звеното за комуникации на ЕЧА (publications@echa.europa.eu).

Ако имате въпроси или коментари, свързани с настоящия документ, следва да ги изпратите (цитирайте справочния номер и датата на издаване), като използвате формуляра за искане на информация. Формулярът за искане на информация може да се намери на страницата за контакти на ЕЧА на:
<http://echa.europa.eu/contact>

Отказ от отговорност: Текстът представлява работен превод на документ, публикуван първоначално на английски език. Оригиналният документ може да се намери на интернет страницата на ЕЧА.

Европейска агенция по химикали

Пощенски адрес: P.O. Box 400, FI-00121 Хелзинки, Финландия
Адрес за посещения: Annankatu 18, Хелзинки, Финландия

Съдържание

1. ВЪВЕДЕНИЕ	4
1.1 Кой трябва да прочете това ръководство?	4
1.2 Съществени елементи	4
2. ВАШИТЕ ОБЩИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ	6
3. ИЗПЪЛНЕТЕ ИЗИСКВАНИЯТА ЗА ИНФОРМАЦИЯ — ПРОЦЕС В ЧЕТИРИ СЪПКИ	8
3.1 Използване на съществуваща информация	10
3.2 Обмен на данни	16
3.3 Освобождаване от изискване за представяне на данни	17
3.4 Генериране на нови данни и подаване на предложения за провеждане на изпитване	22
4. АЛТЕРНАТИВИ ЗА ИЗБЯГВАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯ ВЪРХУ ЖИВОТНИ	23
4.1 Значимост на доказателствата	23
4.2 (Q)SAR	30
4.3 Данни <i>in vitro</i>	33
4.4 Read-across и категории	40

Списък на фигурите

Фигура 1: Връзка между стандартните изисквания за информация (IR) и възможните алтернативи на изпитванията (върху животни)	5
Фигура 2: Общ преглед на повтарящия се процес за събиране на информация с цел избягване на ненужно изпитване върху животни	9
Фигура 3: Схема за вземане на решение за отмяна/адаптиране на стандартното изискване за информация	19
Фигура 4: Схема за начина на идентифициране на адекватен (Q)SAR резултат.	31

1. Въведение

Регламентът REACH¹ изисква да бъде генерирана нова информация за опасните свойства, като се избягва ненужно изпитване върху животни, когато е възможно.

Целта на това практическо ръководство е да Ви информира за Вашите задължения за избягване на ненужно изпитване върху гръбначни животни, като все пак се уверите, че имате достатъчно информация за свойствата на Вашите вещества за класификация и оценка на риска. За тази цел в него са обяснени увеличаващите се възможности за използване на алтернативи на изпитването върху животни и как те да бъдат докладвани правилно.

Настоящото практическо ръководство също дава препоръки на базата на опита на ЕСНА до момента по отношение на процесите на регистрация и оценка на досиета. Обърнете внимание, че дадената в това ръководство информация не описва изискванията за преминаване на проверката за пълнота на Вашата регистрация. Това е описано в приложение 2 към [Ръководството „Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“](#).

Можете също да направите справка с [Ръководството относно изискванията за информация и оценката за безопасността на химичните вещества](#) (включително глави R2, R3, R4, R5, R6 и R7). Тези по-подробни документи с насоки дават примери и обяснения за концепциите, въведени тук.

Последно, ЕСНА също предоставя информация в своето [Практическо ръководство за управители на МСП и координатори по REACH](#) (Глава 2.2).

1.1 Кой трябва да прочете това ръководство?

Ръководството е предназначено специално за производители и вносителите на вещества (и техните изключителни представители) и трябва да бъде особено полезно за малки и средни предприятия ([МСП](#)), които имат отговорности по регламентите REACH или CLP.

То е полезно също за изследователски организации подизпълнители и за консултанти, които предлагат услуги на регистранти. Може да Ви помогне да вземете решения за Вашите регистрации и да оцените съветите, които могат да Ви бъдат дадени от трети страни. Освен това този документ може също да бъде счетен за полезен от дружества извън Европейския съюз (ЕС), които изнасят химикали към ЕС.

1.2 Съществени елементи

Настоящото практическо ръководство може да бъде обобщено в няколко основни съобщения:

1. Следвайте „четирите стъпки“ за изпълнение на изискванията за информация:
 - (i) Събиране и обмен на съществуващата информация;
 - (ii) Разглеждане на потребностите от информация;
 - (iii) Идентифициране на информационните пропуски; и
 - (iv) Стратегия за генериране на нови данни или предлагано провеждане на изпитвания.

¹ Регламент (ЕО) № 1907/2006 относно регистрацията, оценката, разрешаването и ограничаването на химикали (REACH)

2. Обмен на данни с други (потенциални) регистранти (в SIEF за въведени вещества) или с предишни регистранти. Изискване на съществуваща информация, която включва изпитвания върху гръбначни животни от предишните регистранти.
3. В някои случаи можете да разчитате на освобождаване от изискването за представяне на данни, ако то е обосновано в съответствие с изискванията на REACH (Приложения VII—X, втора колона и/или приложение XI).
4. Ако е необходимо да бъдат генерирани нови данни, изпитването върху животни следва да бъде само в краен случай. В някои случаи изпитването върху животни изисква предварително одобрение от ЕСНА. Ако сте задължени да обмислите алтернативни методи, трябва да съхранявате данни за Вашите съображения, за да подкрепите заключението си във връзка с това защо е необходимо да бъде генерирана информация чрез използване на гръбначни животни. Може да Ви бъде поискано да предоставите съображението си за алтернативни методи.
5. Могат да бъдат използвани алтернативни методи, вместо директно изпитване, за да се направят изводи за няколко изисквания за информация. Алтернативните методи, изложени в REACH, са подходът за значимост на доказателствата, методи *in vitro*, моделите на количествена зависимост структура-активност (QSAR) и read-across/категории. Въпреки това законовите изисквания се различават в зависимост от конкретните крайни точки. Нивото на информацията трябва да бъде еквивалентно на това, получено чрез стандартните изпитвания.
6. Докажете с документи, че официалните предпоставки за използването на алтернативни данни са изпълнени, включително, че те са били получени чрез валидирани методи и че резултатите са адекватни за класификация и етикетирание и/или за оценка на риска.
7. Необходими са добри досиета за качеството. Обърнете внимание, че ако ЕСНА идентифицира неадекватни данни, липсващата информация може да бъде изисквана на по-късен етап.

Достъпна е по-подробна информация за интегрирани стратегии за изпитване за изпълнение на изискванията за информация (вж. [Ръководство относно изискванията за информация и оценката за безопасността на химичните вещества. Глава R.7a: Насоки, специфични за крайна точка](#)).

Фигура 1: Връзка между стандартните изисквания за информация (IR) и възможните алтернативи на изпитванията (върху животни)



2. Вашите общи задължения

Оценка на опасности и рискове на Вашите вещества: общата цел на двата регламента REACH и CLP² е да се гарантира високо ниво на защита на човешкото здраве и на околната среда.

За да се постигне това, е необходима адекватна информация, свързана със свойствата на химичните вещества, с цел да се вземе решение за тяхната класификация, етикетиране и оценка на риска. Поради тази причина REACH изисква да регистрирате Вашите вещества и да изпълните изискванията за информация, както е посочено в членове 10 и 12 във връзка с приложения VI до XI към регламента REACH.

Регламентът CLP не изисква нови проучвания³. Вместо това Вие трябва да получите и оцените цялата налична съответстваща информация, за да класифицирате Вашите вещества и смеси. На практика това означава, че много вещества могат да бъдат класифицирани на базата на данни, получени по време на подготовка за регистрация по REACH.

Обмен на резултати от изпитвания, включващи гръбначни животни: като основно средство за избягване на ненужно изпитване върху животни, регистрантите са задължени съгласно REACH да обменят резултатите от изпитвания, включващи гръбначни животни, със своите сърегистранти за едно и също вещество и да направят съвместно подаване.

REACH изисква регистрантите най-напред да съберат и обменят съществуваща информация, да разгледат потребностите от информация, след това да идентифицират информационните пропуски и чак след това, ако е необходимо, да генерират нови данни или да предложат стратегия за изпитване.

В зависимост от веществото и крайната точка, заключението може да бъде, че съществуващата информация за опасностите за човешкото здраве и за околната среда е неадекватна, и че ще бъде необходимо да се генерира нова информация.

Информация за свойствата на веществата може да бъде генерирана и по начини, различни от изпитвания, стига да са изпълнени условията, посочени в REACH. Въпреки това в много случаи допълнителното изпитване е единственият начин да бъдат запълнени информационните пропуски.

Изпитване върху гръбначни животни само в краен случай: REACH изрично изисква винаги, когато е възможно информацията да бъде събрана по начини, различни от изпитвания върху гръбначни животни. С други думи, изпитванията върху животни се допускат само в краен случай, когато всички останали източници на информация са изчерпани.

Алтернативни методи за изпитване като изпитвания *in vitro* се разработват непрекъснато и стандартните изисквания за информация на REACH непрекъснато се адаптират. Все пак много от изискванията за информация, особено за химикали, регистрирани в големи тонажи, разчитат на стандартни методи за изпитване с използване на гръбначни животни като модел за предсказване на ефектите на химикалите върху хората и околната среда. Въпреки това има други начини за оценка на свойствата на веществата, дори и за тези крайни точки, например read-across и групиране.

При доказване на необходимостта от нови изпитвания върху животни законодателството

² Регламент (ЕО) № 1272/2008 относно класифицирането, етикетирането и опаковането на вещества и смеси

³ С изключение на физикохимичните свойства, които са извън обхвата на този документ

изисква да се използват научно обосновани подходи за прилагането на „трите R“ — намаляване, облекчаване и заместване на използването на животни.

Необходимо е да бъде използвано най-малко жестокото изпитване, което използва най-малък брой животни, и да бъде проведено по такъв начин, че да причини възможно най-малко болка, страдание, дистрес и трайно увреждане. Изпитването трябва да бъде направено в съответствие с разпоредбите на Директива 2010/63/ЕС относно защитата на животните, използвани за научни цели, и чрез използване на признати методи, заложен в Регламента за определяне на методи за изпитване (ЕО) № 440/2008).

Обърнете внимание, че за всички проучвания, необходими за изпълнение на изискванията на REACH, приложение IX или X, и за определени проучвания със следване на изискванията на приложение VIII, трябва да предоставите предложения за провеждане на изпитване и да получите одобрение от ЕСНА, преди да Ви бъде позволено да проведете изпитването.

При процесите на оценка по REACH ЕСНА разглежда всички предложения за провеждане на изпитване и също може да избере Вашето досие за проверка за съответствие. Ако по време на разглеждане на Вашето досие ЕСНА изрази опасения, че видимо не са били използвани налични алтернативни методи, Агенцията може да изисква от Вас да изясните въпроса. Ако не се отговори на опасенията, ЕСНА може да информира органите на държавите членки за евентуалното несъответствие. Поради тази причина трябва да документирате Вашите обосновки защо е било необходимо да се генерират нови проучвания с животни.

Накрая, Вие сте задължени да актуализирате Вашето досие, без ненужно забавяне, с нова информация и проучвания, които стават достъпни.

3. Изпълнете изискванията за информация — процес в четири стъпки

Като регистрант трябва да получите данни за Вашите вещества, както е посочено в приложения VI—X към REACH. Приложение VI към REACH предвижда основна процедура в четири стъпки за изпълнение на изискванията за информация. Обърнете внимание, че тези стъпки не са обезателно последователни.

На практика, това е повтарящ се процес, който също е показан на фигура 2 по-долу. Това е общ преглед на препоръчителните стъпки за определяне на правилна стратегия и за гарантиране, че се избягва ненужно изпитване върху животни и повторни изпитвания.

За класификацията на вещества може да бъде използван сходен процес, въпреки че съгласно регламента CLP Вие не сте задължени да извършвате нови изпитвания.

Стъпка 1 — Събиране и обмен на съществуваща информация

Събирането и обменът на цялата достъпна съществуваща информация е първата стъпка от този процес за изпълнение на изискванията за информация. Това е обяснено допълнително в Глави 3.1 и 3.2 по-долу.

Стъпка 2 — Разглеждане на необходимостта от информация

От приложения VII—X към REACH е необходимо да идентифицирате стандартните изисквания за информация за характерните свойства на Вашето вещество, които се отнасят за тонажа, който произвеждате или внасяте, тъй като е необходимо да се съобразите с тези изисквания за информация. Освен това е необходимо от приложение VI да идентифицирате цялата необходима информация за идентичността на веществото.

На този етап вече трябва също да обмислите всички възможни опции за адаптиране или отмяна на изискванията за информация, както подробно е описано в колона 2 на приложения VII—X (специфични правила за крайна точка), и в разделите на приложение XI (общи критерии за адаптиране на изискваната информация). Те са разгледани допълнително по-долу (вж. Глави 3.3 и 4).

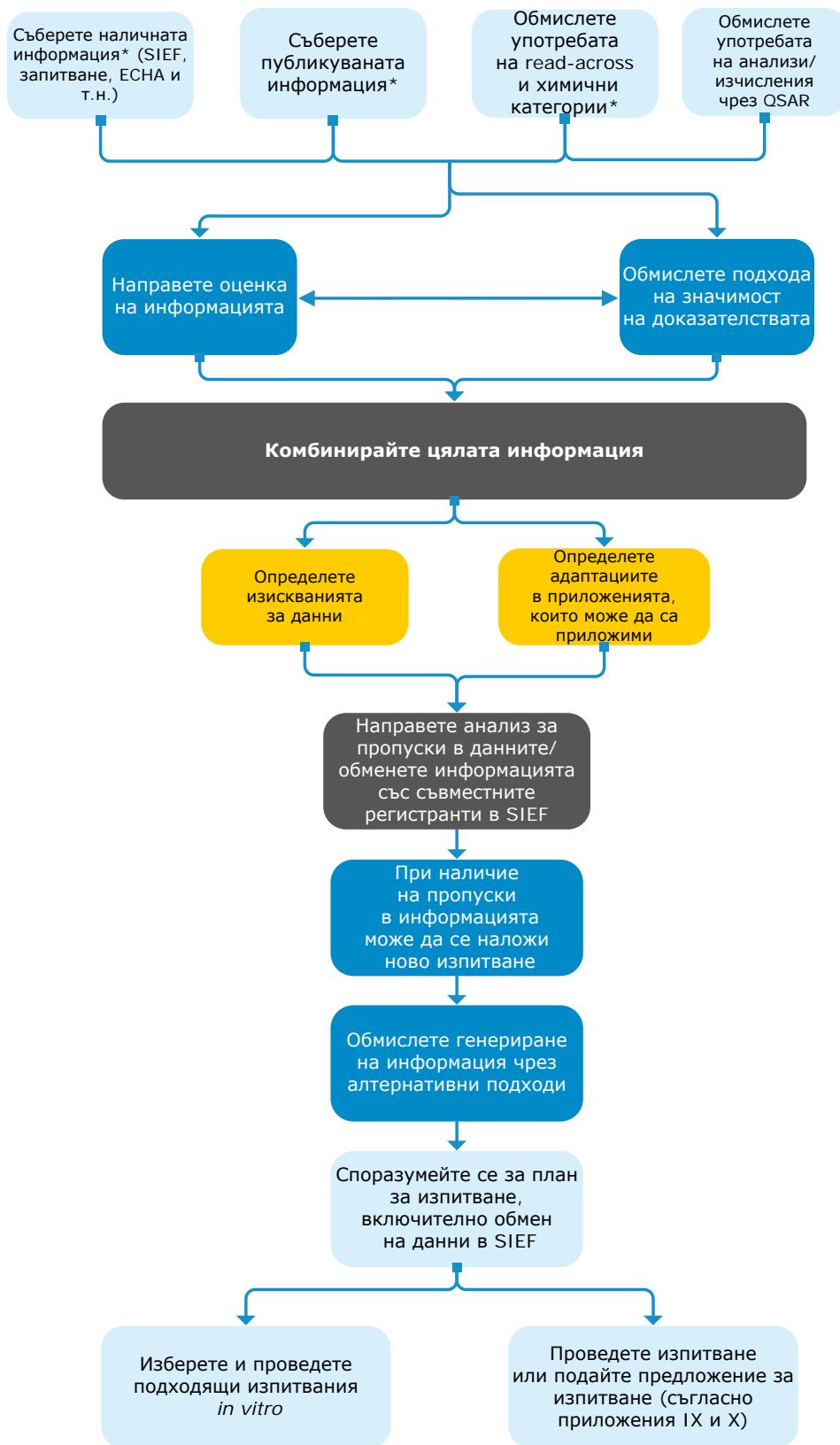
Стъпка 3 — Идентифициране на информационните пропуски

След събиране на цялата налична подходяща и надеждна информация в Стъпка 1 е необходимо да сравните необходимостта от информация за Вашето вещество, идентифицирана в Стъпка 2, за да видите дали има пропуски в необходимите данни.

Стъпка 4 — Генериране на нови данни или предлагане на стратегия за провеждане на изпитвания

Ако в Стъпка 3 е идентифициран пропуск в данните, трябва да генерирате нова информация. Това е обяснено допълнително в Глава 3.4 по-долу.

Фигура 2: Общ преглед на повтарящия се процес за събиране на информация с цел избягване на ненужно изпитване върху животни



* Трябва да имате право да използвате информацията.

3.1 Използване на съществуваща информация

Трябва да съберете цялата съответстваща налична информация за характерните свойства на Вашето вещество, например физикохимични свойства, съдба в околната среда и екологична токсичност, и токсичност при бозайниците, както и за използването и излагането на въздействия, независимо дали се изисква информация за дадена крайна точка за конкретното ниво на тонажа.

Това включва цялата налична, адекватна и надеждна информация от Вас или от други притежатели и източници на данни:

- Съществуващи данни за веществото, независимо дали от изпитване или от други източници (напр. научни публикации);
- Производство и всички употреби на веществото, информация за излагането на въздействие при хората и околната среда, и всички свързани мерки за управление на риска;
- Данни за аналогични вещества, ако е възможно „read-across“ или включване в „химична категория“ (обмислете да се свържете с SIEF със свързани вещества);
- (Q)SAR оценени резултати, ако са налични подходящи модели;
- Всяка друга информация, която би подкрепила подхода за значимост на доказателствата за попълване на пропуски в данните за конкретни крайни точки, ако това е подходящо.

REACH изисква да включите цялата информация, която е съответстваща и достъпна за Вас в техническото досие. Като минимум, трябва да предоставите стандартната информация, изискана в приложения VII до X към REACH, съответстваща на тонажа на Вашата регистрация.

На практика, след събиране и оценка на цялата съществуваща информация, трябва да изберете информацията, която е **съответстваща, адекватна и надеждна**. На базата на тази оценка е необходимо да предоставите всяка информация, която е била полезна при изпълнение на Вашите изисквания за всяка конкретна крайна точка на веществото, и да докладвате всички данни, които са били необходими за демонстриране на безопасната му употреба. Въпреки че данни за една крайна точка от съответстващо, адекватно и висококачествено проучване са по принцип достатъчни за изпълнение на изискването за информация, колкото повече данни са предоставени, толкова по-устойчиви са заключенията.

В REACH, приложение XI, раздел 1.1, използването на съществуващите данни може да бъде сметено като валидна обосновка, че изпитването е научно необосновано, когато приетите условия са изпълнени. Чрез използване и правилно докладване на съществуващи данни, ще допринесете за избягването на ненужно изпитване върху животни. Подходящо докладване на съществуваща информация също е основата за използване на алтернативи, например значимост на доказателствата (вж. Глава 4.1) и read-across или групиране (вж. Глава 4.4).

Как трябва да бъде направено?

Общи критерии за оценка на информацията

- Общите критерии за оценка на информацията са надеждност, съответствие и адекватност, и са описани изчерпателно в [Ръководство относно изискванията за](#)

[информация и оценката за безопасността на химичните вещества, Глава R.4.](#)

Накратко, тези термини са дефинирани от Klimisch et al. (1997)⁴, както следва:

- **Съответствие** — покриване на степента, до която данните и изпитванията са подходящи за идентификация на конкретна опасност или характеризиране на риска.
- **Надеждност** — оценка на присъщото качество на отчет или публикация за изпитване, свързана за предпочитане със стандартизирана методология, и на начина, по който експерименталната процедура и резултатите са описани, за да докажат яснотата и правдоподобността на откритията. Надеждността на данните е тясно свързана с надеждността на метода на изпитване, използван за генериране на данните (вж. раздел R.4.2 на Ръководството).
- **Адекватност** — дефиниране на полезността на данните за целите на оценката на опасността/риска. Когато за всяка крайна точка има повече от едно проучване, най-голяма тежест имат проучванията, които са с най-голяма степен на съответствие и надеждност. За всяка крайна точка трябва да бъдат подготвени подробни резюмета за основните проучвания.

Съответствие на информацията за идентифициране на опасностите и рисковете

Съответствието на информацията означава степента, до която данните и изпитванията са подходящи за идентификация на конкретна опасност или характеризиране на риска. То не се ограничава до данни от действителни изпитвания, но може също да обхваща и други видове информация.

При оценка на съответствие трябва да вземете предвид:

- съответствието на крайната точка: ефектите, изследвани в проучване, трябва да бъдат ясно свързани с токсичността на веществото (напр. физични ефекти, ефекти, дължащи се на усложняващи фактори, не са съответстващи);
- съответствието на изпитвания материал: изпитваният материал трябва да бъде еквивалентен на регистрираното вещество;
- съответствието на метода и условията на изпитването: използваните условия не трябва да се различават твърде много от тези на международно одобрените насоки за изпитване;
- съответствието на алтернативните данни: т.е. при използване на подходите (Q)SAR, read-across, категории или in vitro, трябва да проверите дали те са приложими за веществото (напр. валидирана област на моделите (Q)SAR, последователност на категорията, съответствие на ефектите in vitro).

Надеждност на информацията за идентифициране на опасностите и рисковете

Съответстващата информация трябва да бъде достатъчно надеждна, за да бъде взета предвид при идентифициране на опасностите и рисковете, както е посочено в [Ръководство относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, Глава R.4.](#) Трябва да предоставите информация само ако имате доказателства, че съдържанието ѝ е съответстващо, надеждно и адекватно.

Следователно надеждността се измерва чрез качеството на проучването, използвания

⁴ Klimisch H, Andreae M and Tillmann U (1997). A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 25 (1).

метод, докладването на резултатите и заключението. Следователно надеждността на дадено изпитване може да бъде в резултат на качеството на доклада за изпитването, използването на стандартизирана методология и начина, по който са описани експерименталните процедури и резултати.

За да съобщите за надеждността на дадено проучване, е необходимо, за цялата информация, която предоставите в техническото досие, да определите оценка съгласно системата за оценяване Klimisch:

- 1 = надеждно без ограничения;
- 2 = надеждно с ограничение;
- 3 = ненадеждно;
- 4 = не подлежи на предаване.

Адекватност на информацията за идентифициране на опасностите и рисковете

Адекватността е по същество полезността на информацията за целите на оценка на опасностите и риска.

Информацията, която предоставяте, също е необходимо да бъде адекватна за идентифициране на конкретна опасност или характеризиране на конкретен риск; тя трябва да дава възможност за недвусмислено вземане на решение дали веществото отговаря на критериите за класификация и дали позволява да бъдат изведени DNEL/PNEC стойности за оценка на риска.

Количество

В допълнение към горепосоченото, количеството е критерий, който трябва да бъде взет предвид при оценка на силата на доказателствата, особено когато са налични няколко източника на информация, за да се изгради значимост на доказателствата и да се адаптира необходимото проучване за крайната точка. Общата значимост на доказателствата изисква повече от една част от информацията. Както е посочено по-горе, колкото повече информация е налична, особено ако се срещат противоречащи си части на информацията, толкова по-добре.

Общи източници на данни и тяхното оценяване

Следните източници могат да дадат полезна информация:

- Информация от справочници и бази данни
- Съществуващи проучвания — стари данни
- Епидемиологични проучвания и други данни за хората
- (Q)SAR прогнозиране
- *In vitro* и новоразработени методи за изпитване
- Read-across

Трябва да проверите дали имате право да използвате тези данни за целите на регистрацията (вж. също [Ръководството за обмен на данни](#)).

Информация от справочници и бази данни

За добре проучени химикали може да бъде допустимо да се използват стойностите за физикохимичните, токсикологичните и екотоксикологичните параметри, получени от данни „предмет на партньорска проверка“. Подходящо е тези източници на данни, предмет на

партньорска проверка, да бъдат оценени с оценка за надеждност 2, „валидно с ограничения“, когато се взема предвид надеждността, тъй като се предполага, че е направена справка с множество източници на данни, че са били оценени методологията на изпитване и идентичността на изпитваното вещество, и че е избрана надеждна и представителна стойност за крайната точка. Във въведението в наръчника трябва да бъде посочено дали е изпълнен такъв процес на проверка, или да се включи в обобщената информация за онлайн база данни.

Полезни справочни книги и компилации с данни, съдържащи физикохимични данни, предмет на партньорска проверка, са дадени в [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R7a](#) (Таблица R.7.1-2).

Онлайн бази данни като [участващите бази данни](#) в портала на OECD eChemPortal са полезни източници на данни, особено ако дават справка за избраната стойност, и служат като източник за изясняване дали са налични други данни. Не забравяйте, че оригиналните източници на данни трябва да бъдат проверени и да бъдат посочени като референтни, вместо директно да бъде цитирана базата от данни (или вторичния източник на данни, без да се съобщи), защото обикновено самите тези източници на данни са вторични източници на данни.

Когато използвате данни само от многобройни вторични източници, е важно да изградите подход на значимост на доказателствата (вж. повече подробности в Глава 4.1), за да установите дали за крайната точка, представляваща интерес, е избрана подходяща стойност. Обикновено е недопустимо да се използва един единствен вторичен източник, предмет на партньорска проверка, без допълнителни подкрепящи доказателства.

Техническото досие трябва да представя стойности, взети от множество достоверни източници на данни, в допълнение към спомагателните данни, например производствени данни, надеждни QSAR прогнози, и/или данни от източници, които могат да не са били предмет на партньорска проверка.

Стойностите за физикохимичните свойства, взети от информационните листове за безопасност на материала и всички други технически данни на компанията, могат да бъдат оценени само с оценка за надеждност 4 (т.е. неподлежащи на предаване), освен ако не е предоставена подробна информация, като например експерименталната методология и изпитваното вещество, за да се даде възможност за изготвяне на (подробно) резюме на проучването и независима оценка на надеждността на проучването.

Трудно е да се направят обобщени заключения по отношение на надеждността на всеки източник на данни за даден отделен параметър. Рецензентите трябва да се уверят, че идентичността на изпитваното вещество, методът на изпитване и резултатът са надеждни.

Съществуващи проучвания — стари данни

Няма дефиниция за „старо проучване“, но могат да бъдат направени две разграничения:

(i) дали проучването е било извършено в съответствие с принципите за добра лабораторна практика (ДЛП), дадени в Директива 2004/10/ЕО, и проучвания, които са били извършени преди установяването на схемата ДЛП (1987 г.). Надеждността на проучвания, които не са били извършени съгласно ДЛП, трябва да бъде оценена на базата на всеки отделен случай със системата за оценяване Klimisch, и ще зависи силно от качеството на доклада за проучването;

(ii) дали проучванията са били изпълнени в съответствие с най-скорошния регламент на Комисията или с насоките на ОИСР. Съответствието с последните насоки трябва да бъде взето предвид за всеки отделен случай.

Въпреки че приложение XI към REACH ясно позволява използването на съществуващи проучвания, данни от стари проучвания, които не са били извършени в съответствие с настоящите насоки за изпитвания, могат да бъдат по-малко надеждни или съответстващи, тъй като следваните насоки може да не са в съответствие с най-скорошните. В частност, ако са измерени по-малко (или различни) параметри, могат да липсват гаранции за докладването и за качеството. Следователно надеждността на такива проучвания може да бъде по-ниска и в резултат на това да станат неадекватни, за да бъдат счестени за основни проучвания.

Въпреки това тези проучвания могат да бъдат адекватни в рамките на подхода на значимост на доказателствата или като спомагателни проучвания. За да се даде възможност ЕCHA да оцени тези нестандартни данни, трябва да осигурите възможно най-много документация, включително подробно описание на проучването, неговия метод за изпитване и изпитвания материал, и всички отклонения или аномалии. Ако няма достатъчно информация за документиране на пълно подробно резюме на проучването в IUCLID, проучването е по-добре да бъде подадено като спомагателно проучване.

Исторически данни за хората

Съгласно приложение XI, раздел 1.1.3, исторически данни за хората могат да бъдат използвани за доказване, че изпитването е научно обосновано, когато са изпълнени приетите условия.

Епидемиологичните данни и друг опит за експозиция на хора, като например случайно отравяне или професионално облъчване, клинични проучвания или доклади за случаи може да бъде полезно да бъдат включени в подхода на значимост на доказателствата. Трябва да бъде предоставена адекватна и надеждна информация относно критериите от приложение XI, раздел 1.1.3 за оценка на адекватността на данните.

(Q)SAR прогнозиране

Съображение за валидна (Q)SAR прогноза може да осигури допълнителни доказателства. Допълнителни детайли и насоки за използването на (Q)SAR данни са налични в [Практическото ръководство „Как се използват и докладват \(Q\)SAR“](#) и в [Ръководството относно изискванията за информация и оценката за безопасността на химичните вещества, глава R.6](#).

In vitro и новоразработени методи за изпитване

Изпитванията *in vitro* могат да бъдат източник на доказателства. Допълнителни детайли са дадени в Глава 4.3 по-долу.

Раздел 1.2 на приложение XI към REACH посочва, че „новоразработени методи за анализ, които все още не са включени в методите за изпитване, посочени в член 13, параграф 3“, и които все пак могат да бъдат в етап на предварително валидиране, могат да се считат в рамките на подхода на значимост на доказателствата. Информация, генерирана чрез използване на методи *in vitro*, може да бъде полезна за осигуряване на допълнителни доказателства, които помагат при обяснението на открития от изпитвания *in vivo*. В частност, данни за метаболизма и кинетични данни, генерирани *in vitro*, могат да помогнат при идентифициране на начина на действие, ако бъдат комбинирани с данни от изпитвания *in vivo*; такива данни също могат да помогнат при разработването на кинетични модели. Не забравяйте, че *in vitro* данните трябва да бъдат докладвани с достатъчно подробности в регистрационното досие, за да се даде възможност за оценка на съответствието при оценката на риска.

Read-across

Може да бъде дадено съображение за използването на информация, генерирана с аналогов химикал или като част от химична категория (вж. [Ръководството относно](#)

[изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.6 и Глава 4.4 по-долу\).](#)

Изискван експертен опит

Административен опит	Ако налични резултати от изпитване, включително със съответните оценки по Klimisch, могат да бъдат използвани директно като входни данни в регистрационното досие.
Научни познания	Ако наличните резултати изискват да бъдат поставени оценки по Klimisch или интерпретация, за да се направи заключение за съответната стойност за по-нататъшна оценка.
Специализирани научни познания	Ако като алтернативи на стандартното изпитване могат да бъдат използвани множество източници на доказателства, напр. от експериментални данни. Използването на такива данни, научната им обосновка и надеждната документация за тях са обект на много специфични правила. Ако е необходимо да бъдат договорени други научни данни с други регистранти на базата на научни резултати за експериментални или други данни.

3.2 Обмен на данни

Обменът на данни е задължение съгласно REACH за регистранти на едно и също вещество. Това е основният начин за избягване на ненужни изпитвания върху животни.

Следователно всички съществуващи проучвания, които използват гръбначни животни, извършени от един регистрант, трябва да бъдат обменени за използване от всички сърегистранти, които имат нужда от тази информация. Това също означава, че всички нови проучвания на животни, които са необходими за тяхната собствена регистрация, трябва също да са съгласувани и обменени със сърегистрантите, за да се предотвратят повторни изпитвания.

С оглед намаляване на разходите по регистрацията, проучванията, които не включват изпитвания върху гръбначни животни, също трябва да се обменят.

Обменът на данни също се насърчава при регистранти на аналогови вещества (които не са част от Вашия SIEF), за да се избегнат ненужни изпитвания върху животни.

Процесът по обмен на данни тук е разгледан съвсем накратко, тъй като по-подробно описание е налично в [Ръководството за обмен на данни](#).

Преди съвместна регистрация регистрантите трябва да обсъдят обмена на данни, когато веществото се произвежда или внася от повече от една компания.

Има два механизма за обмен на данни, независимо от това дали веществото вече е било регистрирано:

- За въведено (съществуващо) вещество, което е било регистрирано предварително: обменът на данните се осъществява във форумите за обмен на информация за вещества (SIEF);
- За невъведено (ново) вещество и за въведено вещество, което не е било регистрирано предварително: обменът на данни се осъществява след запитване.

Как трябва да бъде направено?

Регистрантите на едно и също вещество трябва да положат максимални усилия, за да се уверят, че разходите по обмен на информацията, необходима за съвместната регистрация, се определят по справедлив, прозрачен и недискриминационен начин. Всички страни трябва своевременно да изпълняват задълженията си за обмен на данни и съвместно подаване. Ако страните не могат да постигнат споразумение, ЕСНА може да помогне за разрешаване на споровете за обмен на данни. Тази възможност обаче трябва да се използва само в краен случай.

[Съвети за работа със сърегистранти](#) са предоставени на уебсайта на ЕСНА.

Допълнителни съвети

Възможно е регистрантите да желаят да използват данни, които не са собственост на член на SIEF. В този случай е необходимо съгласие от собственика на данните. Препоръчително е то да бъде валидно за всички сърегистранти, включително за бъдещите. По този начин те могат да използват данните, без да се налага индивидуално да договарят достъп до тях.

3.3 Освобождаване от изискване за представяне на данни

Какво представлява?

Регламентът REACH предвижда, че генерирането на информация, изискано в приложения VII—X, може да не бъде необходимо или възможно. В такива случаи е позволено да не предоставяте (т.е. освобождаване от изискване за предоставяне) стандартна информация за крайната точка. Критериите за освобождаване от изискване за предоставяне на данни са изложени в REACH в колона 2 на приложения VII—X, докато критериите за адаптиране на стандартните изисквания за информация са описани в приложение XI.

Внимателното използване на тези опции Ви дава възможност да избегнете ненужното изпитване върху животни. Важно е да се отбележи, че пропускането на изпитвания върху животни не бива да излага на рискове безопасната употреба на веществата.

ЕСНА е забелязала, че изпитването често се пропуска на базата на неподходящи или недостатъчно обосновани научни аргументи. Съгласно REACH всеки отказ от стандартните изисквания за информация, който заявите, трябва да отговаря на съответните условия, посочени или в колона 2 на приложенията VII—X, или в съответния раздел на приложение XI. Освен това е необходимо да предоставите научна и валидна обосновка, която подкрепя Вашия отказ от изпитването за конкретна крайна точка, и трябва да я документирате ясно в техническото досие и, когато е приложимо, в доклада за безопасност на химичното вещество.

В допълнение към ясната, добре документирана и стабилна обосновка, е необходимо да предоставите подкрепящи доказателства, така че ЕСНА да може независимо да оцени тяхната валидност. Обосновка с ниско качество или с недостатъчна документация води до последващо действие от страна на ЕСНА или държавите членки в случаите, когато безопасната употреба на веществото може да бъде изложена на риск.

Специфични правила в колона 2 на приложения VII—X

Повечето крайни точки имат конкретен набор от условия, част от колона 2, при които изпитването може да бъде:

- (i) избегнато;
- (ii) заменено от друга информация (съществуваща или която ще бъде генерирана), напр. краткосрочно 28-дневно проучване за токсичност при многократно излагане може да бъде заменено с надеждно субхронично 90-дневно проучване на токсичността;
- (iii) осигурено на по-късен етап; или
- (iv) адаптирано по друг начин (напр. в приложение VIII, раздел 8.5, за изпитване на остра токсичност, изборът на втори път на експозиция ще зависи от характера на веществото и вероятния път на експозиция на хора).

Изпитване, което не е налично, може да не е необходимо, ако може да бъде показано, че определени критерии са изпълнени, т.е. ако условията, описани в колона 2 за адаптиране на изискването за информация, са изпълнени. Има редица различни възможности в зависимост от необходимата информация:

- Например, ако е дадена обосновка, която показва, че веществото е спонтанно възпламенимо във въздух при стайна температура, изпитванията за корозия/дразнене на кожата, сериозно увреждане на очите/дразнене на очите (Приложения VII и VIII, раздели 8.1 и 8.2, съответно), както и сенсibiliзация на кожата (Приложение VII, раздел 8.3) (*in vitro* и *in vivo*) могат да не бъдат необходими.

- Друг пример е случаят, когато проучване на остра токсичност (Приложение VIII, раздел 8.5) може като цяло да бъде избегнато, ако веществото е класифицирано като корозивно за кожата (Категория 1). След средата на 2016 г. преразглеждане на изискването за проучване на острата дермална токсичност (Приложение VIII, раздел 8.5) въведе допълнителни възможности за адаптация, напр. изпитването по дермален път не е необходимо да бъде изпълнено, ако веществото не отговаря на критериите за класификация за остра токсичност или STOT SE и е предоставена допълнителна подкрепяща информация.
- Не е необходимо да извършвате субхронично проучване на токсичността (90 дни), ако е налично надеждно краткосрочно проучване на токсичност (28 дни) и показващо тежки токсични ефекти в съответствие с критериите за класификация на веществото, като STOT RE, Категория 1 или 2, и за което с наблюдаваните NOAEL-28 дни, с прилагането на подходящ фактор на несигурност, е възможна екстраполация към NOAEL-90 дни за същия път на експозиция.

При всички случаи, когато за пропускане на изпитване се използват конкретните правила от колона 2, условията трябва да бъдат записани в IUCLID за конкретното вписване на крайна точка и при използване на подходяща причина от дадените списъци за избор.

Общи правила на приложение XI

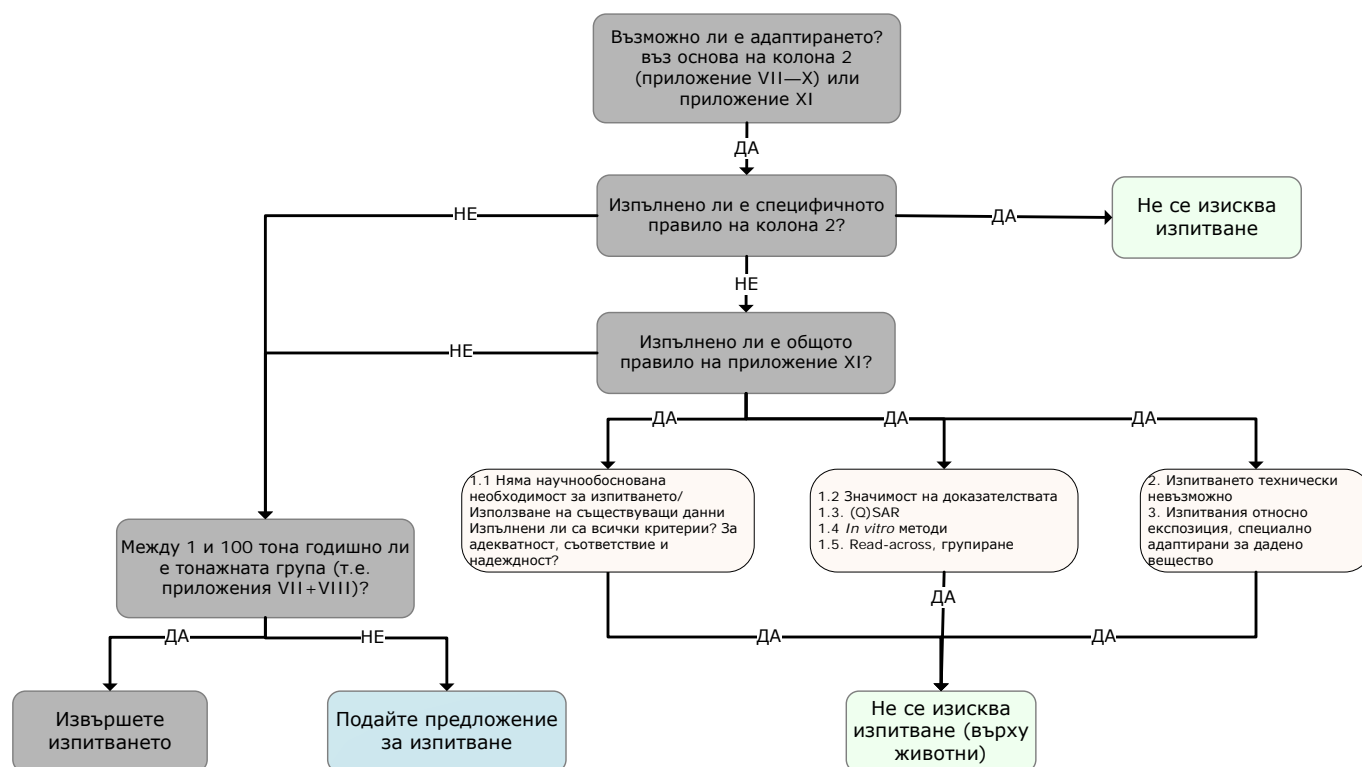
Подразделите на приложение XI излагат общи правила, които могат да бъдат използвани:

- (i) в раздел 1 са описани правилата за адаптиране на изискванията за изпитване и не се разглеждат допълнително в следващите глави;
- (ii) в раздели 2 и 3 са разработени общите правила за избягване на изпитванията.

Кога трябва да бъде направено?

Фигура 3 показва процеса на вземане на решение за използване на различните опции за отказ/адаптация.

Фигура 3: Схема за вземане на решение за отмяна/адаптиране на стандартното изискване за информация



Как трябва да бъде направено?

Процесът от четири стъпки за изпълнение на изискванията за информация е описан в Глава 3 на това практическо ръководство. Обърнете внимание, че съгласно REACH, регистрантите са задължени да предоставят повече от минималната информация, свързана с всяка конкретна крайна точка (Стъпка 1). Всъщност се изисква подаването на „цялата“ или „всяка“ налична информация, която би била „съответстваща“. Това може да послужи на използването на аргументация за отказ.

За по-подробни насоки за използването на адаптации направете справка с [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.5](#), и в интегрираните стратегии на изпитване (ITS) за конкретни крайни точки в R.7 а-с.

Може да откриете по-подробна информация за отделните възможности за отказ от информация в главите по-долу, както и в [Практическото ръководство „Как да използваме и съобщим за \(Q\)SAR“](#).

За повече информация как да я запишете в IUCLID направете справка с глава 9.7.2. на ръководство [„Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“](#).

Общи правила от раздели 2 и 3 на приложение XI към REACH

Раздел 2: Изпитването е технически невъзможно

Законодателството REACH признава, че в някои случаи изпитването за определени крайни точки може да не бъде технически възможно, и в такива случаи може да бъде направен отказ от изпитване. Например изпитването може да не е възможно, тъй като веществото не е достатъчно разтворимо във вода.

Освен това изпитването може да не бъде технически възможно, ако наличните аналитични методи не са достатъчно чувствителни за провеждане на изпитването за конкретно вещество. Във всички такива случаи е необходимо да предоставите ясна обосновка и удостоверителна документация защо изпитването се счита за технически невъзможно.

Раздел 3: Изпитвания относно експозицията, специално адаптирани за едно вещество

Законодателството REACH позволява „освобождаване от задължение, в зависимост от вида на експозицията“ за изпитвания в раздели 8.6 и 8.7 на приложение VIII и за изпитвания в приложения IX и X.

За да се отговори на изискванията за освобождаване от задължение, в зависимост от вида на експозицията, е необходимо да предоставите следното:

- сценарии на експозиция, разработени за Вашето вещество в доклада за безопасност на химичното вещество;
- адекватна и добре документирана обосновка с удостоверителна документация, която отговаря на всички изброени условия и която е базирана на дълбока и взискателна оценка на експозицията;
- Доказателство за стриктно регулираните условия (както е описано в член 18, параграф 4, букви а)–е), които важат за веществото).

Специфични характеристики за нискорискови въведени вещества, произвеждани или внасяни между 1 и 10 тона на година (Приложение III към REACH)

Ако можете да докажете, че Вашето въведено вещество, произвеждано или внасяно между 1-10 тона на година, може да бъде считано за „нискорисково“, може да имате възможност да го регистрирате, като предоставите намален набор от информация, която покрива само физикохимичните свойства.

Най-напред е необходимо да потвърдите, че веществото не отговаря на никое от двете условия, посочени в приложение III:

1. има индикация, че веществото би могло да има CMR или PBT/vPvB свойства;
2. веществото е вероятно да бъде класифицирано като опасно съгласно CLP (за които и да е свойства по отношение на здравето на хората и околната среда), и има дисперсни или дифузни приложения.

ЕСНА е публикувала списък с вещества, които е вероятно да отговарят на критериите да бъдат опасни, и следователно за които е вероятно да е необходим пълен набор от стандартна информация съгласно приложение VII.

Списъкът е предназначен да Ви помогне да вземете решение дали бихте могли да регистрирате Вашето вещество, произвеждано или внасяно в тонажи между 1 и 10 тона на година, с ограничена информация.

Заедно със списъка, ЕСНА е публикувала [„контролен списък“ от пет стъпки](#), който да Ви помогне да направите заключение дали можете да се възползвате от подаването на намален брой изисквания за информация. Освен това ние предоставяме съвети за това [как да използвате списъка](#), включително илюстративни примери.

Във всеки случай, Вие все пак сте задължени да предоставите всяка, и цялата, налична съответстваща информация, която имате за веществото.

Изискван експертен опит

Административен опит	Ако наличните резултати могат да бъдат използвани директно като входни данни в регистрационното досие.
Научни познания	Ако трябва да бъде взето решение дали дадено изпитване да бъде извършено или не в съответствие с фигура 3. Ако са налични резултати от изпитвания, но има необходимост от интерпретация на резултатите и от заключение за съответстваща стойност за оценка.
Специализирани научни познания ⁵	За всеки от подходите, предложени в членове 1.2, 1.3, 1.4 и 1.5 от приложение XI, и за оценка дали могат да бъдат предоставени научна обосновка и надеждна документация за такива данни, и за отговаряне на всички условия. Ако Вашето вещество е от списъка в приложение III и има необходимост да предоставите обосновка за възможно отхвърляне на опасенията, изброени в списъка.

Допълнителни съвети

Трябва да документирате всички съображения за прилагане на освобождаване от приложение III в IUCLID досието, раздел 14. За повече подробности направете справка с [примерните случаи](#) от приложение III на уебсайта на ЕЧА.

⁵ [Ръководство относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества — Оценка на налична информация — Глава R4](#)

3.4 Генериране на нови данни и подаване на предложения за провеждане на изпитване

Разглеждането на цялата налична информация може въпреки всичко да доведе до заключение, че е необходимо да бъдат генерирани нови данни, за да се изпълнят изискванията за информация. За информационни пропуски, които се отнасят до стандартни изисквания за информация, изброени в приложения VII и VIII, е разрешено да генерирате нова информация, от друга страна за информационни пропуски по отношение на изисквания за информация, изброени в приложения IX и X, или за проучвания, които следват определени проучвания от приложение VIII, е необходимо най-напред на подготвите и предоставите предложение за провеждане на изпитване на ЕСНА във Вашето регистрационно досие⁶.

За да се избегнат ненужни изпитвания върху животни, като предпоставка, преди да бъдат изпълнени каквито и да било нови изпитвания, за да се изпълнят изискванията за информация, е необходимо най-напред да оцените всички съществуващи и достъпни данни (вж. Глава 3.1). На практика това означава също, че трябва вече внимателно да сте обмислили правилата за отказ от колона 2 (вж. Глава 3.3) и общите правила за адаптация (вж. приложение XI към REACH и Глава 3.3 и 4), преди да проведете изпитвания върху животни.

Докато очаквате резултатите от ново изпитване, трябва също да приложите подходящите мерки за управление на риска, както и да документирате онези, които препоръчвате на потребителите надолу по веригата.

Необходимост от докладване на Вашите съображения за използване на алтернативи, когато подавате предложение за провеждане на изпитване

Тъй като изпитването върху гръбначни животни следва да бъде само в краен случай, от септември 2015 г. **трябва** да предоставите Вашите съображения за алтернативни методи и защо е необходимо изпитване върху животни.

Тези съображения трябва да осигуряват съдържателна информация, която се отнася до всяка от възможностите за адаптация, предвидени в колона 2 на приложимото приложение (IX или X) или съгласно приложение XI. Трябва да предоставите тези съображения в полето на IUCLID <Обосновка за вида на информацията> за всяка крайна точка, за която се предлага изпитване върху гръбначни животни, като използвате наличния формуляр (свободен текст) в това поле. Обърнете внимание, че тази информация е обект на проверка за пълнота и ще бъде разпространена.

Необходимо е да изчакате решението на ЕСНА за Вашето предложение, преди да проведете изпитването върху гръбначни животни. Можете да намерите допълнителна информация за проверката на предложението за провеждане на изпитване и за вземането на решение на уебсайта на ЕСНА и в Практическото ръководство: [Как се осъществява връзката с ЕСНА при оценката на досието](#).

⁶ Съгласно член 10, буква а)(ix) и член 12, параграф 1, букви г) и д).

4. Алтернативи за избягване на изпитвания върху животни

Различните възможности съгласно тази глава отговарят на разделите в приложение XI: значимост на доказателствата отговаря на раздел 1.2, (Q)SAR отговаря на раздел 1.3, *in vitro* данни отговаря на раздел 1.4, а read-across и категории отговаря на раздел 1.5.

4.1 Значимост на доказателствата

Какво представлява?

Подходът на значимост на доказателствата обикновено се отнася до комбиниране на доказателства от няколко източника за оценка на разглежданото свойство. Следователно той може да бъде полезна техника, когато например всяка част от информацията или самото изпитване не са достатъчни да се разгледа стандартно изискване за информация, но когато може да бъде възможно да се комбинират силните и слабите страни на отделните проучвания, за да се достигне до заключение за конкретно свойство.

Терминът значимост на доказателствата (WoE) не е нито научно добре дефиниран, нито общоприета формализирана концепция, характеризирани от определени инструменти и процедури⁷. Той обаче може да бъде разглеждан като подход на базата на доказателства, който включва оценка на относителните значимости (стойности) на различни части от налична информация, които са били събрани. Прилагането на тази концепция може да бъде постигнато или по обективен начин чрез използване на формализирана процедура, или чрез използване на експертна оценка. Фактори като качество на данните, последователност на резултатите, характер и тежест на ефектите, съответствие на информацията, ще имат влияние върху значимостта, дадена за наличните доказателства.

В рамките на законодателството REACH, подходът WoE е компонент от процедурата по вземане на решение за свойството на веществото и следователно е важна част от оценката за химична безопасност.

Концепцията WoE също е използвана в разработката на интегрирани стратегии на изпитване. Например стратегии, които включват последователност от определени изпитвания за изграждане на значимост на доказателствата, са формализирани в рамките на стандартните изисквания за информация по REACH в случай например на дразнене/корозия на кожата/очите и изпитване за мутагенност. [В ръководството на ЕСНА относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества](#), глава R7a се дават други примери.

Накрая, концепцията WoE също има конкретно приложение в приложение XI към REACH като вариант за изпълняване на изискванията за информация на приложения VII—X, както следва:

*„Изпитванията върху животни могат да бъдат избегнати, ако има значимост на доказателствата, която посочва вероятните свойства на дадено вещество. Този подход може да бъде прилаган, ако има достатъчно информация от **няколко независими източника**, която води до заключение, че дадено вещество има (или няма) определено опасно свойство, докато информацията от един единствен източник сама по себе си се счита за недостатъчна, за да подкрепи тази идея [...].*

Когато е налична достатъчна значимост на доказателствата за наличието или отсъствието

⁷ Weed D (2005): weight of evidence: a review of concepts and methods. Risk Analysis, 25(6): 1545-1557.

на определено опасно свойство:

- трябва да бъде пропуснато допълнителното изпитване върху гръбначни животни за това свойство,
- може да бъде пропуснато допълнително изпитване, което не включва гръбначни животни.

При всички случаи следва да бъде представена адекватна и надеждна документация."

Тя изрично се отнася до използване на доказателства от *няколко източника*, докато информацията от всеки един от източниците поотделно може да бъде сметена за недостатъчна.

Подходът WoE по същността си изисква използването на научна обосновка и следователно е необходимо да бъде предоставена адекватна и надеждна документация за обосновка за използването на този подход. Значимостта на доказателствата не винаги ще бъде достатъчна, за да се избегне допълнително изпитване, но може да бъде полезна при разработването на интегрирана стратегия на изпитване (ITS), тъй като наличните доказателства могат да помогнат при планиране на следващите стъпки и на най-подходящото изпитване.

Тази глава разглежда подробно източниците на информация, които могат да допринесат за значимостта на доказателствата.

Кога трябва да бъде направено?

След като съществуващите данни са събрани, концепцията WoE осигурява възможност да:

- се използват по-малко надеждни информация или проучвания, които поотделно могат да не са адекватни, за да бъдат определени като основни проучвания;
- се направи заключение за свойство на веществото; а така
- да се изпълнят изискванията за информация.

Това е един начин за оптимизация на използването на цялата налична информация и различните източници на данни за крайна точка, който може да осигури достатъчно информация, когато се използва в комбинация с други проучвания, т.е. да се даде възможност да бъде направен WoE анализ.

Важно е да документирате и обясните как е бил използван подходът на базата на доказателства по надежден, стабилен и прозрачен начин. Може да не бъде необходима допълнителна информация, ако предоставите обосновка, за да покажете, че данните, комбинирани в WoE, адекватно описват разглежданото свойство.

Как трябва да бъде направено?

Най-напред, подходът WoE включва събиране на цялата налична информация: колкото повече информация, толкова по-добре, и след това изисква оценяване с експертна преценка на събраната информация и обмисляне дали може да бъде изграден случай на значимост на доказателствата.

Събиране на цялата съответстваща информация

За да започнете да изградите WoE случай, трябва да съберете цялата съществуваща и съответстваща информация от всички възможни източници. Повече подробности за използването, оценяването и докладването на съществуваща информация са дадени в Глава 3.1.

Оценяване на цялостния пакет, за да се направи заключение за свойство

Кумулативна значимост: „обединяване“ на информация

Може да има няколко налични проучвания за едно и също изпитвано вещество за една и съща крайна точка, които не са счетени за достатъчно надеждни, или които не са квалифицирани като основни проучвания. Въпреки това, когато се използват в комбинация, резултатите от проучванията могат да посочат ефект при приблизително еднакви концентрация и време. В тези случаи може да има обосновка за използване на всички проучвания събирателно, за да се направи заключение за конкретна крайна точка и за да се удовлетвори изискване за информация.

Примери за проучвания, които са неадекватни, за да бъдат квалифицирани като основни проучвания, включват:

- Проблемни изпитвания: когато не може да бъде определена разумна оценка на концентрацията на експозиция, резултатът от изпитването трябва да се вземе предвид предпазливо, освен ако не е част от WoE подход.
- Проучвания с оценка по Klimisch 2, 3 и 4
- Проучвания, проведени съгласно нестандартни насоки

Пример (краткосрочна токсичност при риби)

За да се отнесете към крайна точка от приложение VIII, раздел 9.1.3 (краткосрочна токсичност при риби), може да имате:

- Валидни данни за токсичност при риби, които са налични само за режим на краткосрочна експозиция (напр. 24 часа);
- Изпитвания с повече от 96 часа експозиция, които обаче не могат да бъдат преценени като надеждни (напр. поради слаба документация), въпреки че могат да осигурят информация, че основният ефект се проявява в рамките на първите 24 часа. Следователно може да бъде използвана стойността за 24 часа;
- Данни за токсичност за няколко времеви точки от 72-часово изпитване; по този начин кривата на ефекта във времето може да позволи екстраполация на стойността за 96 часа.

Когато оценявате съществуващи данни, може да се очаква, че не цялата информация от проучването ще е достъпна за пълна оценка на всички съображения по-горе. Въпреки това проучванията могат да бъдат с добро качество и могат да се вземат предвид за използване като част от подход на значимост на доказателствата. Уверете се, че имате важна информация, която да даде известна увереност, че съществените данни са с добро качество.

При такива обстоятелства е от изключително значение да знаете дали изпитването е било проведено в съответствие със стандартни насоки за изпитване и методът на проучването трябва да бъде докладван. Освен това в техническото досие трябва да бъде посочена основна информация. Това са:

- (i) идентификация на изпитваното вещество;
- (ii) чистота на пробата;
- (iii) изпитвани видове; и
- (iv) продължителност на изпитването. Други насоки са дадени в Ръководството за регистрация.

Как да се третират противоречиви резултати от проучвания

Подходът WoE може да бъде използван, когато няколко налични проучвания дават противоречиви резултати: всяко проучване се оценява и му се дава значимост в зависимост от метода на изпитване, качеството на данните и разглежданата крайна точка. След това се прави заключение в съответствие с баланса на различните значимости.

Имайте предвид, че висококачествени данни *in vivo* (read-across информация) и *in vitro* като цяло биха имали по-голяма значимост при решението в сравнение с QSAR или вътрешен *in vitro* метод.

Експертна оценка

Експертната оценка е съществена при изграждането и оценката на WoE пакета, а именно, когато се разглеждат надеждността, съответствието и адекватността, когато се интегрират и сравняват различни части от информацията, и когато се оценява значимост за всяка част от информацията.

Експертите, които дават тази научна оценка, трябва да имат опит, свързан със съответните крайни точки и методи за изпитване, тъй като те ще трябва да оценяват надеждността, съответствието и адекватността на наличните данни, и да направят заключение дали комбинираните доказателства са достатъчни, за да се направи заключение за свойствата или потенциалните ефекти на веществото.

Макар да е възможно данните от едно изпитване да не са налични или да не позволяват категорично заключение, използването на друга информация и на експертна оценка могат да позволят да бъде направено заключение.

Важно е цялата използвана информация, всички изпълнени стъпки в процеса на оценка, както и всички направени заключения, да бъдат напълно документирани и научно обосновани в техническото досие, за да бъде експертната оценка прозрачна и достъпна.

Докладване и записване на съответстващата информация

За да изпълните изискването за информация за дадена крайна точка, трябва да подадете Вашата WoE в раздела за крайна точка в досието IUCLID. За всяко отделно доказателство трябва да създадете отделен запис от проучване за крайната точка (ESR), и да изберете „значимост на доказателствата“ в полето <Адекватност на проучването>.

След това трябва да предоставите информацията във вид на подробно резюме на проучването: трябва да въведете цялата съответстваща информация в ESR заглавията „Административни данни“ (например „Вид на информацията“ и „Надеждност“), „Източник на данните“, „Материали и методи“ и „Резултати и дискусия“ (вж. казусите в края на тази глава).

Всеки ESR, подаден като част от WoE подхода, ще бъде обект на проверка за пълнота по време на процеса на регистрация, тъй като ESR са подадени като основни проучвания.

За повече информация за изготвянето на регистрационни досиета във формат IUCLID и за проверката за пълнота направете справка с [Ръководството „Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“](#): Глава 9.7.4 за примери за попълване на записи от проучване за крайна точка и приложение 2.

Препоръки

1 Подгответе обобщения за крайната точка, изхождайки от различните ESR, където са обобщени откритията за крайната точка, както и обосновката за заключението, до което сте достигнали;

- 2 Осигурете достатъчно данни за всяка част от значимостта на доказателствата, за да дадете възможност на ЕСНА да оцени цялостните доказателства и да покажете, че комбинираната информация дава възможност за направата на рационална преценка за физикохимичните, екоотоксикологичните и токсикологичните характерни свойства за дадено вещество;
- 3 Документирайте и докладвайте ясно Вашите научни съображения за частите от доказателствата и за общата оценка, за да дадете възможност на ЕСНА да оцени цялостните доказателства по обективен начин;
- 4 Всички записи от проучвания за крайна точка, които са част от WoE подход, **трябва да бъдат маркирани** като такива в полето <Адекватност на проучването>;
- 5 Значимостта на доказателствата не трябва да бъде маркирана, ако регистрантът цели отказ от проучване на базата на колона 2 на приложения VII—X към REACH;
- 6 Осигурете **подробни резюмета на проучването** за всяко проучване, използвано като част от WoE подход;
- 7 Винаги вземайте предвид качеството на наличните данни, последователността на резултатите, тежестта и вида на въпросните ефекти, и съответствието на наличните данни за свойството.

Изискван експертен опит

Както е описано по-горе, необходим са научни познания за всяка крайна точка, с изключение на случаите, когато наличните данни са въведени в IUCLID. Всеки случай ще бъде различен.

Административен опит	Ако налични резултати от изпитване, включително със съответните оценки по Klimisch, могат да бъдат използвани директно като входни данни в регистрационното досие.
Научни познания	Ако наличните резултати изискват интерпретация или оценка по Klimisch, за да се направи заключение за съответната стойност за по-нататъшна оценка.
Специализирани научни познания	Ако множество източници на доказателства, независимо дали от експериментални данни или не, могат да бъдат използвани като алтернативи на стандартно изпитване; за изграждане на подход на значимост на доказателствата и гарантиране на съответстваща и надеждна документация; за оценяване на условията на приложение XI, раздел 1.2.

Допълнителни съвети

- 1 Досието винаги трябва да съдържа добре документирана и валидна обосновка за адаптиране на стандартните изисквания за информация, която да е базирана на научна аргументация, и документация на съществените доказателства.
- 2 ЕСНА приема WoE подход само ако той е потвърден в IUCLID с няколко ESR, заедно с подходяща документация за различните източници на доказателства; необходимо е да използвате правилните маркировки в ESR и да имате обобщение за крайна точка, която покрива останалите ESR, свързани с всяка независима част на доказателствата.

3 ЕСНА е установила, че регистрантите са използвали неподходящо и неадекватно подхода WoE в опитите си да използват няколко източника с по-малко адекватна съществуваща информация.

Като изключение, когато солидна аргументация може да бъде използвана за обосновка за непровеждането на изпитване на базата на липса на доказателства, не трябва да маркирате записа от проучване за крайна точка като „значимост на доказателства“, а вместо това трябва да посочите освобождаване от изискване за представяне на данни, като изберете причината „съображения, свързани с експозицията“. След това трябва да предоставите адекватна количествена обосновка, базирана на сценариите за експозиция, разработени в доклада за безопасност на химичното вещество (CSR);

4 Напреднали методологии като токсикогеномия могат също да дадат информация за оценката на риска и да спомогнат за вземането на решение за проектиране на ефикасни и ефективни стратегии на изпитване, както и да осигурят механистичната основа, с която да се отнесат начинът на действие, биологичното съответствие на ефектите, наблюдавани *in vivo* проучвания, и човешкото съответствие.

Казуси

Казус 1: адекватно прилагане на WoE подход за крайната точка „Водоразтворимост“ на базата на два вида доказателства: read-across и QSAR прогноза.

В такъв случай трябва да бъдат предоставени двата основни записа от проучване за крайна точка (ESR), придружаващи ESR за първичното вещество. Придружаващият ESR осигурява основата само за подход read-across (не и за значимост на доказателствата).

Първият ESR (a) осигурява основата за подхода read-across. Това е експериментален резултат за структурно-свързано вещество (аналог, източник за read-across), полето <Вид на информацията> е настроено на „експериментално проучване“, полето <Адекватност на проучването> е попълнено с „основно проучване“, поставена е отметка в кутията за подробно резюме на проучването. Всички съответстващи полета за подробно резюме на проучването (RSS) са попълнени, включително интерпретацията и заключението на регистранта. Регистрантът може също да прикачи удостоверителен документ или доклад в ESR.

Вторият ESR (b) е read-across **целта** (резултат от read-across) и служи като read-across от спомагателно вещество (структурен аналог или заместител); полето <Вид на информацията> е настроено на „read-across с помощно вещество (структурен аналог или заместител)“, полето <Адекватност на проучването> е попълнено със „значимост на доказателствата“. Направена е препратка към ESR (a), представящ изходното проучване в полето „Препратка“. В полето <Обосновка за вида на информацията> е предоставена обосновка за подхода read-across. Регистрантът може също да прикачи удостоверителен документ или доклад в ESR.

Третият ESR (c) е за (Q)SAR прогноза, където полето <Вид на информацията> е настроено на „(Q)SAR“, полето <Адекватност на проучването> е попълнено със „значимост на доказателствата“, а всички полета, необходими за подробно резюме на проучването са попълнени. В полетата <Обосновка за вида на информацията> и <Приложена обосновка> е предоставена документацията, стояща зад QSAR прогнозата.

Обобщението за крайната точка е създадено, за да покрие основните открития за отделните ESR. Освен това регистрантът допълнително документира как е установено свойството за веществото от WoE подхода.

За повече информация направете справка с глава 9.7.2. на [Ръководство „Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“](#).

Казус 2: неадекватно приложение на подхода на значимост на доказателствата

Предоставен е само един ESR, маркиран като „значимост на доказателствата“ (в полето <Адекватност на проучването>), който представлява експериментално проучване Klimisch-4.

Това не е достатъчно, за да бъде направена оценка или да се отговори на изискването за информация. Следователно е важно регистрантът да изгради по-силен пакет от доказателства въз основа на допълнителни източници на информация и да документира отделните доказателства и обосновка за заключения за крайната точка.

4.2 (Q)SAR

Какво представлява?

Моделите зависимост структура-активност (SAR) и количествена зависимост структура-активност (QSAR) — наричани заедно (Q)SAR, са теоретични, компютъризирани модели, които могат да бъдат използвани за прогнозиране по количествен или качествен начин на физикохимичните, биологичните (напр. (еко)токсикологична крайна точка) свойства и особеностите на съдбата на веществата в околната среда на база на познанията за химичната им структура. Тези модели са включени в безплатни и търговски софтуерни пакети.

Използването на (Q)SAR (наречен също подход *in silico*) може да Ви даде възможност да избегнете ненужно изпитване, включително изпитване върху животни, ако получената информация е достатъчна за изпълняване на изискванията за информация. Въпреки това тези прогнози могат да се считат за валидни и да бъдат използвани само когато са спазени определени условия.

Подходът с използване на (Q)SAR модели цели да предскаже характерните свойства на химични вещества чрез използване на различни бази данни и теоретични модели, вместо с провеждане на изпитвания. На базата на познанието за химичната структура, QSAR количествено свързват характеристики на химичното вещество с мярка за конкретна активност, докато SAR дават възможност за заключения, свързани с качеството, за присъствието или отсъствието на дадено свойство на вещество, на базата на структурната характеристика на веществото.

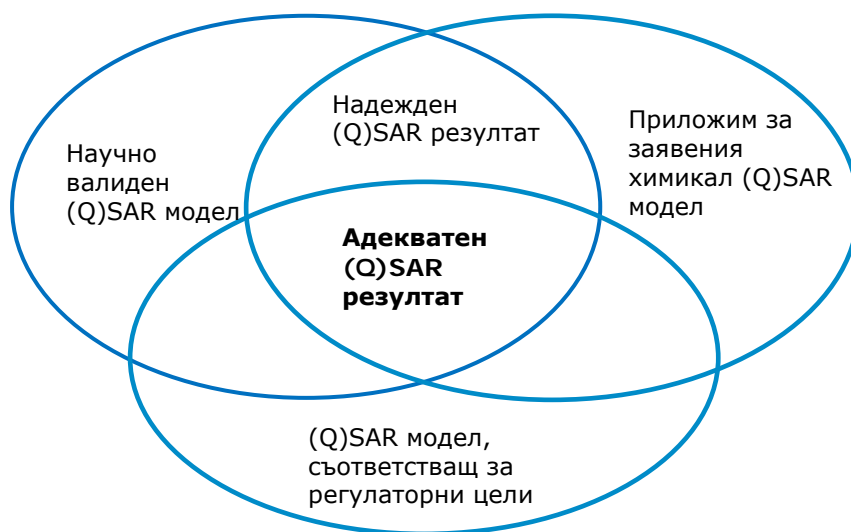
Както и при всяка друга форма на данни, така и тук трябва да предоставите достатъчна документация, за да е възможна независима оценка на резултатите. Допълнителни подробности за моделите (Q)SAR са налични в Практическото ръководство „Как се използват и докладват (Q)SAR“.

Кога трябва да бъде направено?

(Q)SAR прогнози могат да бъдат използвани вместо изпитване като допустима адаптация само когато са налични адекватни (Q)SAR резултати, т.е. условията, посочени в REACH, приложение XI, раздел 1.3, са изпълнени:

- (i) веществото трябва да попада в валидираната област на модела;
- (ii) резултатите трябва да са получени чрез използване на научно валиден модел;
- (iii) резултатите трябва да бъдат достатъчни за целите на класификация и етикетиране, и за целите на оценка на риска; и
- (iv) информацията трябва да бъде добре документирана.

Фигура 4: Схема за начина на идентифициране на адекватен (Q)SAR резултат.



Научната валидност на модела се оценява в съответствие със следните принципи:

- (i) дефинирана крайна точка;
- (ii) ясен алгоритъм;
- (iii) дефинирана валидирана област;
- (iv) подходящи мерки за съгласуваност, яснота и предсказуемост; и
- (v) механистична интерпретация, ако е възможно.

Някои обикновени свойства и крайни точки могат да бъдат надеждно прогнозирани чрез използване на (Q)SAR модели и ако веществата попадат във валидираната област на модела, докато за крайни точки от по-високо ниво (Q)SAR могат да дадат само предварителни показания за вида токсичност, който веществото може да прояви.

За проверка на надеждността и адекватността на прогнозите са необходими опит и цялостно разбиране на QSAR.

Как трябва да бъде направено?

Като цяло, трябва да използвате (Q)SAR резултати като част от подхода на значимост на доказателствата (вж. Глава 4.1 от това ръководство) или от интегрирана стратегия на изпитване.

Опитът на ЕЧА при използване на адаптации за осигуряване на стандартни изисквания за информация разкрива, че няма прости (Q)SAR решения за комплексни здравни крайни точки като токсичност при многократно излагане, токсичност за развиващия се организъм и токсичност за репродукцията като цяло.

При използване на (Q)SAR трябва да пуснете всички налични (Q)SAR модели за крайната точка. Наличните модели трябва да бъдат независими (различни по отношение на формализма на прогнозиране и съществените данни).

Необходимо е да потвърдите, че Вашето (целево) вещество попада във валидираната област (AD) на модела. На практика, необходимо е да проверите следните елементи:

- (i) дескрипторна област;
- (ii) структурна област, механистична и метаболитна област, ако е възможно.

Наличието на близки структурни аналози в обучаващата поредица на модела увеличава надеждността на прогнозата, особено ако аналозите са прогнозирани правилно или в

допустимите граници на грешката. Анализите могат да бъдат търсени от обучаващата поредица на модела и/или от набора за изпитване, както и в наличните бази данни (напр. в базата данни QSAR Toolbox на ОИСП).

Накрая е необходимо да подадете правилната документация, за да подкрепите Вашата обосновка:

- (i) формат за докладване на (Q)SAR прогноза (QPRF) за документиране на прогнозата; и
- (ii) формат за докладване на (Q)SAR модел (QMRF) за документиране на модела.

Докато QMRF е общо описание на модела и обикновено се предоставя от разработчика, QPRF е специфичен за прогнозата и е необходимо да бъде подготвен за всяка прогноза.

Допълнителни детайли и насоки за използването на (Q)SAR данни са налични в [Практическото ръководство „Как да използваме и съобщим за \(Q\)SAR“](#) и в [Ръководството относно изискванията за информация и оценката за безопасността на химичните вещества, глава R.6](#).

Изискван експертен опит

Специализирани научни познания

За разбирането на изчислителните модели (Q)SAR, тъй като използването на такива данни, обосновката и документацията за тях са обект на много конкретни правила; за оценяване на условията от приложение XI, раздел 1.3.

Допълнителни съвети

1 Не вземайте предвид прогнозите, които отговарят само на някои от условията, описани в REACH, приложение XI, раздел 1.3 или обяснете причината за предоставяне на тези прогнози. Колкото по-близък до регулаторната гранична стойност е предсказаният резултат, толкова по-точна трябва да бъде прогнозата.

2 QMRF, описващ научната валидност на модела, може да бъде прикрепен към записа от проучване на крайната точка, докато QPRF за конкретната прогноза трябва винаги да бъде приложен, или трябва да бъде предоставена еквивалентна информация в полето, което се попълва предварително <Обосновка за вида на информацията> в IUCLID.

3 Използването на QSAR Toolbox на ОИСП не замества нуждата от подготвяне на QPRF за описване на научните аргументи или от осигуряване на подкрепящи доказателства за прогнозата.

4 Вземете предвид конкретните химични свойства на Вашето вещество, за да решите дали веществото спада към валидираната област на модела, или би било трудно да се даде прогноза, напр. информация, свързана с реакционната способност или с конкретни начини на действие може да подчертае структури, при които би се очаквала прекомерна токсичност, и прогнозите могат евентуално да бъдат с по-малка точност.

4.3 Данни *in vitro*

Какво представлява?

Изпитване, извършено *in vitro* (от латински: в стъкло), се провежда в контролирана среда, например епруветка или блюдо на Петри, извън жив организъм. За разлика от това, изпитване, извършено *in vivo* (от латински: на живо), е изпитване с използване на жив организъм, напр. гръбначно животно.

Резултати, получени от подходящи методи *in vitro*, могат да показват присъствието на определено свойство или да бъдат важни по отношение на разбирането на начина на действие на веществото. В този контекст „подходящи“ означава достатъчно добре разработени съгласно международно признатите критерии за разработване на изпитвания (например критериите за предварителното валидиране на Европейския център за валидиране на алтернативни методи (ECVAM)). Валидиране е процесът, чрез който за конкретна цел се установяват надеждността и съответствието на процедура.

Чрез поощряването на алтернативни методи, няколко метода за *in vitro* изпитване са преминали през международно валидиране и са приети за регулаторна употреба.

Когато се използват като адаптация, и ако резултатите от изпитване *in vitro* показват отсъствието на характерно свойство, може все пак да бъде необходимо провеждането на стандартното изпитване, за да се потвърди отсъствието на свойството. Изключенията включват онези изпитвания *in vitro*, за които могат да бъдат приети отрицателни резултати, когато се използват като част от интегриран подход. Например, когато *in vitro* изпитвания вече са приети като стандартни изисквания за информация (напр. за крайни точки корозия/дразнене на кожата, сериозно увреждане на очите/дразнене на очите) или те са важни стъпки в стандартна интегрирана стратегия на изпитване (напр. в случай на мутагенност).

Във всички случаи данните, генерирани чрез използване на методи *in vitro*, е необходимо да бъдат добити чрез използване на научно валиден метод, и да бъдат адекватни за целите на класификацията и етикетването и/или за оценка на риска. Както и при всяка друга форма на данни, така и тук, трябва да предоставите достатъчна документация, за да е възможна независима оценка на резултатите.

В Европейския съюз ECVAM отговаря за координирането на научното валидиране на нови алтернативни методи за изпитване. Има пет основни стъпки, идентифицирани в развитието на нови методи за изпитване, които включват разработка на изпитване, фаза на предварително валидиране, фаза на валидиране, независима оценка и накрая прогресиране към регулаторно одобрение.

Процесът на предварително валидиране е важен за гарантиране, че всеки метод, включен в официално проучване за валидиране, адекватно отговаря на критериите, дефинирани за включване в такова проучване. Принципите и критериите за предварително валидиране и валидиране за това как трябва да бъдат извършвани проучванията за валидиране на нови или актуализирани методи за изпитване са описани в [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.4](#) и са приети в Ръководство № 34 на ОИСП. Можете да откриете по-подробна информация за използването на такива методи *in vitro* в Ръководството и на <http://ecvam.jrc.it/>.

Категории на *in vitro* методи и данни

Има три категории *in vitro* методи и данни, които могат да бъдат използвани за целите на регистрацията на вещества съгласно регламента REACH.

- (i) Валидирани *in vitro* методи

Валидирани *in vitro* методи, след като веднъж са били научно приети съгласно международно приетите принципи за валидиране, обикновено се включват в Регламента за определяне на методи за изпитване и/или в Указанията за изпитване на ОИСП, и могат изцяло или частично да заменят *in vivo* изпитване в зависимост от целта, за която методът е бил валидиран и приет.

Някои *in vitro* методи за изпитване са сред стандартните изисквания за информация при различни нива на тонажа (напр. *in vitro* анализа за дразнене на кожата или очите, сенсibiliзация на кожата, *in vitro* анализи за оценка на мутагенност). Това са валидирани методи, които са доказано адекватни и подходящи за осигуряване на информация за целите на класифициране и етикетиране и/или за оценка на риска.

(ii) Предварително валидирани *in vitro* методи

In vitro изпитвания, които отговарят на международно приетите критерии за предварително валидиране, се считат също за подходящи за използване съгласно REACH, когато резултатите от тези изпитвания показват определено опасно свойство. Ако резултатите обаче от предварително валидираните методи не показват опасно свойство (отрицателни резултати), те трябва да бъдат потвърдени със съответно изпитване, описано в приложения VII—X за съответната крайна точка (Приложение XI, раздел 1.4). Алтернативно, резултатите могат да бъдат част от подход на значимост на доказателствата (WoE).

Когато се използват данни от предварително валидирани *in vitro* методи, ECVAM критериите за навлизане във фаза на предварително валидиране, включително доказателства за възпроизводимост на метода, механистичното му съответствие и способността за прогнозиране, трябва да бъдат предоставени в регистрационното досие.

(iii) Невалидирани предварително *in vitro* методи

В допълнение, предварително валидирани и други *in vitro* данни (невалидирани предварително) могат да бъдат използвани за събиране на информация за осигуряване на допълнителни данни за оценка и интерпретация на *in vivo* или *in vitro* данни като част от механизма на действие (напр. кинетични *in vitro* данни, токсикогеномия, метаболомика), и за подкрепяне на адаптацията на стандартния режим на изпитване, както е описано в приложение XI (използване на съществуващи данни, read-across и групиране на химикали и/или значимост на доказателствата).

Винаги трябва да определите целта на използването на такива методи в ясна и добре документирана научна обосновка. Когато е приложимо (напр. предварително валидирани методи, използвани като помощни доказателства), трябва да бъдат предоставени критериите за пригодност.

Кога трябва да се използва?

Съгласно член 13, параграфи 1 и 3, *in vitro* изпитвания са подходящи за генериране на информация за характерни свойства преди обмисляне на *in vivo* изпитване върху животни. В допълнение, приложение XI, раздел 1.2 посочва, че „новоразработени методи за анализ, които все още не са включени в методите за изпитване, посочени в член 13, параграф 3“, и които все пак могат да бъдат в етап на предварително валидиране, могат да се обмислят в рамките на подход WoE.

В полза на алтернативни методи за изпитване, включително *in vitro* методи, са въведени изменения на приложенията към REACH. Те влизат в сила на два етапа: най-напред за дразнене на кожата и очите и остра дермална токсичност, а след това за сенсibiliзация на кожата.

Новите изисквания за корозия/дразнене на кожата, сериозно увреждане на очите/дразнене на очите, сенсibiliзация на кожата правят изпитването без животни по подразбиране,

докато друга промяна осигурява допълнителни възможности за адаптация за разглеждане на остра дермална токсичност. В повечето случаи необходимата информация за класификацията или за оценката на риска на веществото вече ще се получава единствено чрез *in vitro* проучвания.

In vitro данни следователно могат да бъдат използвани или за цялостно, или за частично заместване на изисквания за информация, които иначе трябва да бъдат генерирани с *in vivo* данни. Въпреки това *in vitro* данни, включително такива, генерирани чрез методи, които не отговарят на международно приети критерии за валидиране (адекватност и пригодност) за конкретна крайна точка, също трябва да бъдат взети предвид и да бъдат подадени в регистрационното досие като част от събирането на цялата налична информация и използвани в подход WoE (Приложение XI, раздел 1.2) или подкрепящи групирането на вещества (Приложение XI, раздел 1.5).

Как трябва да се използва?

Оценяване и докладване на адекватност и пригодност

Преди да подадете валидиран метод за изпитване *in vitro* във Вашето регистрационно досие, е необходимо да оцените критериите за качество за съответната крайна точка и да ги докладвате в съответния IUCLID запис от проучване на крайна точка (ESR). Стига методът да е включен в Регламента (ЕО) за определяне на методи за изпитване или в Указанията за изпитване на ОИСП, адекватността за използване за конкретна крайна точка е била оценена на международно ниво и методът може да бъде използван за цялостно или частично заместване на изпитванията върху животни.

Трябва да вземете предвид ограниченията, описани в протокола за метода за изпитване или в техническите ръководства. Например някои *in vitro* методи са адекватни само за прогнозиране на положителни резултати (признак за опасно свойство), но не и за отрицателни резултати.

Също така трябва да проверите дали Вашето вещество е подходящо да бъде изпитано чрез използване на *in vitro* модела, който сте избрали, тъй като може да има ограничения, свързани с валидираната област на изпитването.

Ако желаете да използвате предварително валидирани *in vitro* методи за изпълняване на изискванията за информация на REACH, трябва да изпълните условията, описани в Приложение XI, раздел 1.4, и да оцените пригодността на метода спрямо критериите на ECVAM, преди да докладвате резултатите в IUCLID досието. Ако желаете да използвате които и да е други *in vitro* методи като част от подход WoE, най-напред трябва да оцените качеството на метода и стандартите за качество (възпроизводимост на резултатите от изпитване), преди да включите Вашите съображения в IUCLID досието като част от ESR.

Използване за целта на класифицирането и етикетирането и/или оценката на риска

Само валидирани и предварително валидирани *in vitro* методи могат да бъдат използвани при конкретни условия за целите на класификация и етикетирание и/или за оценка на риска. Ако използвате валидиран *in vitro* метод, включен в приложения VII—X, или предварително валидиран метод за изпитване, който показва опасните свойства на вещество, резултатите трябва да бъдат счестени за адекватни за класификация и етикетирание и/или за оценка на риска. Други *in vitro* данни могат да бъдат използвани само като част от подхода WoE за подкрепяне на вземането на решение.

По отношение на сериозното увреждане на очите/дразненето на очите (Приложение VII, раздел 8.2), е необходимо да съберете или генерирате информация за класификацията и оценката на риска за веществото чрез *in vitro* проучвания. В някои случаи могат да бъдат използвани комбинации от *in vitro* проучвания и ще бъдат достатъчни. В други случаи,

когато не могат да бъдат направени заключения за класификация и етикетиране, все пак могат да бъдат необходими *in vivo* проучвания, за да се отговори на изискванията за информация съгласно приложение VIII, раздел 8.2, колона 2. Същият принцип важи и за свойството „корозия/дразнене на кожата“.

По отношение на сенсibiliзацията на кожата (Приложение VII, раздел 8.3) и поради промените в приложенията към REACH, ако от тези изпитвания не може да бъде направено заключение **или** ако наличните *in vitro/in chemico* методи за изпитване не са приложими за веществото (вж. сценарий 2), може да Ви бъде позволено да проведете *in vivo* изпитването (Приложение VII, раздел 8.3.2).

Препоръки

- 1 Данни, генерирани от *in vitro* (валидирани и предварително валидирани) методи за изпитване, могат да бъдат използвани съгласно REACH, ако информацията за опасната крайна точка е достатъчна за целите на класификация и етикетиране и/или за оценка на риска.
- 2 Напредналите *in vitro* технологии могат да осигурят ценна информация за начина на действие на веществото и могат да бъдат част от read-across и основание за създаване на категория.
- 3 *In vitro* данни, получени от предварително (не)валидирани методи, може да бъдат използвани само като спомагателна информация (напр. като част от подход WoE).
- 4 Трябва винаги да докладвате резултатите по подробен и ясен начин, включвайки условията на изпитване и интерпретацията на полезността на резултатите във Вашето регистрационно досие. Това важи, в случай че проучването се използва като основно проучване или като част от подхода на значимост на доказателствата (WoE).
- 5 Ограниченията в метода трябва да бъдат ясно съобщени; например *in vitro* методи за изпитване могат да не имитират всички метаболитни процеси, които могат да бъдат съществени за химичната токсичност, които се проявяват *in vivo*.
- 6 Условията, посочени в регламента REACH, приложение XI, раздел 1.4 трябва да бъдат изпълнени.

Изискван експертен опит

Административен опит	Ако налични резултати от изпитване, включително със съответната му оценка по Klimisch, могат да бъдат използвани директно като входни данни в регистрационното досие.
Научни познания	Ако наличните резултати изискват интерпретация или оценка по Klimisch, за да се направи заключение за съответната стойност за по-нататъшна оценка.
Специализирани научни познания	Ако множество източници на доказателства, независимо дали от експериментални данни или не, могат да бъдат използвани като алтернативи на стандартно изпитване; за изграждане на подход на значимост на доказателствата и гарантиране на съответстваща и надеждна документация; за оценяване на условията на приложение XI, раздел 1.4.

Допълнителни съвети

*Как се докладват in vitro методи в IUCLID в зависимост от техния статут на валидиране*⁸

Когато използвате резултати от валидиран *in vitro* метод във Вашето регистрационно досие, за да изпълните изискванията на REACH, е необходимо да предоставите подробно резюме на проучването или резюме на проучването във Вашето IUCLID регистрационно досие. Необходимо е да предоставите достатъчно описание на условията на изпитване, резултатите и интерпретацията за целите на вземане на решение по отношение на класификацията и етикетиранието и/или на оценката на риска.

Ако подавате резултатите от предварително валидиран *in vitro* метод като основно проучване с цел изпълнение на изискванията за данни за конкретна крайна точка, съответствието на метода трябва да е изяснено. В допълнение към изискванията за RSS, е необходимо в регистрационното досие да включите документация, показваща, че методът отговаря на критериите за оценка на пригодността съгласно критериите на ECVAM, да оцените пригодността на метода и неговото потенциално одобрение за класификация и етикетиранието и/или за оценка на риска.

Не забравяйте, че ако резултатите от такива методи не показват определени опасни свойства за конкретната разглеждана крайна точка, е необходимо да извършите необходимото изпитване, за да потвърдите отрицателните резултати, освен ако може да бъде направен отказ от изпитването в съответствие с други конкретни и общи правила за адаптация на стандартното изискване за информация.

Ако подадете резултатите от предварително валидиран или предварително невалидиран *in vitro* метод като спомагателни проучвания или като част от подход на значимост на доказателствата, или като незачетени проучвания, е необходимо да го посочите ясно, заедно с предоставяне на подходящата и добре документирана обосновка във Вашето регистрационно досие, като използвате съответните IUCLID полета в ESR.

Ако *in vitro* информацията се използва в контекста на значимост на доказателствата, трябва да бъдат осигурени подробности за метода във формата IUCLID за RSS. Съответствието на откритията от проучванията по отношение на заключенията, направени от общия набор от данни, също трябва да бъде описано подробно. В допълнение, ако някои проучвания са невалидни, но показват критични резултати, също е необходимо да изготвите RSS, подчертавайки слабостите на проучванията.

Такива проучвания могат да бъдат маркирани като „незачетени поради големи методологични пропуски“ в полето <Адекватност на проучването> в IUCLID.

Как в IUCLID се докладва използването на in vitro данни за изпълняване на стандартно изискване за информация

Когато докладвате каквито и да е резултати във Вашето IUCLID регистрационно досие, е необходимо да предоставите обосновка за адаптиране на стандартния режим на изпитване.

⁸ [Практическо ръководство „Как да докладвате подробни резюмета на изследване“ \(RSS\)](#), [Ръководството „Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“](#) и системата за помощ на IUCLID, която е достъпна чрез натискане на F1, докато сте в [приложението IUCLID](#).

Сценарии 1: Имате *in vitro* информация, когато *in vitro* резултати са станали стандартното изискване

По отношение на сенсibiliзацията на кожата, *in chemico/in vitro* методите се очаква да станат стандартното изискване за информация до края на 2016 г. (Приложение VII, раздел 8.3.1), и тогава може да е възможно да се определи потенциалът на веществото за сенсibiliзация на кожата в рамките на стратегия за изпитване чрез използване на комбинация от *in chemico/in vitro* методи.

Трябва да бъде осигурена информация, отнасяща се към три основни явления на сенсibiliзация на кожата, освен ако информация от по-малко не позволява веществото да бъде правилно класифицирано, т.е. дали веществото е кожен сенсibiliзатор или не. Ако веществото е кожен сенсibiliзатор, силата на сенсibiliзация на кожата трябва да бъде разгледана и се изисква разграничаване между подкатегории 1A и 1B.

Във Вашето регистрационно досие ще е необходимо да докладвате резултатите *in chemico/in vitro* като значимост на доказателствата с подходящата обосновка.

Необходимо е да създадете отделен ESR за всеки от *in chemico/in vitro* методите, които сте изпълнили, да обясните окончателното заключение за Вашето вещество: може да е необходимо да създадете един до три отделни ESR, ако можете да направите класификация след първото или второто изпитване.

След това за всяко налично доказателство, за всеки ESR, е необходимо да попълните полето <Адекватност на проучването> чрез избор от падащото меню на „значимост на доказателствата“ или „спомагателно проучване“ (вж. Глава 4.1). Не забравяйте, че подаването само на спомагателни проучвания за дадена крайна точка не е достатъчно.

За повече информация направете справка с глава 9.7.2. на [Ръководство „Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“](#).

Техническа проверка за пълнота (ТСС)

Всички проучвания, отбелязани като „Основно проучване“ и „Значимост на доказателствата“ са обект на [проверка за пълнота](#), която е необходимата стъпка за успешно подаване на Вашето регистрационно досие.

Сценарий 2: Имате *in vivo* информация, когато *in vitro* резултати са станали изискването

Поради промените в приложенията към REACH, някои *in vivo* изпитвания вече не са стандартното изискване за информация за някои крайни точки (например дразнене на очите или дразнене на кожата).

Ако трябва да са налични самостоятелни *in vivo* изпитвания (например, защото веществото не попада във валидираната област на *in vitro* изпитването), можете да подадете *in vivo* проучването, но трябва да осигурите официален отчет за отказ за *in vitro* изискването (т.е. обосновка за адаптация). Имайте предвид, че стандартна фраза за отказ е налична в IUCLID.

В първия (*in vitro*) ESR е необходимо да посочите, че се отказвате от *in vitro* изпитването в съответствие с (конкретно или общо) правило, което желаете да приложите, чрез избор на правилните входни данни в падащото меню <Обосновка за освобождаване от изискване за предоставяне на данни>, тъй като вече разполагате с *in vivo* информация.

Административни данни	
Крайна точка	Дразнене на кожата: <i>in vitro/ex vivo</i>
Освобождаване от изискване за представяне на данни	Проучването научно не е необходимо/налична е друга информация
Обосновка за освобождаване от изискване за представяне на данни	Изберете правилната обосновка: Не е необходимо да бъде проведено проучване <i>in vitro</i> за дразнене на кожата, тъй като са налични адекватни данни от <i>in vivo</i> проучване за дразнене на кожата
Препратка	<Връзка към раздел 7.3.1 запис от проучване за крайна точка (запис от основно проучване или значимост на доказателствата) за Дразнене на кожата: <i>in vivo</i> .>

Забележка: Може също да е необходимо да дадете обосновка, че *in vitro* методите не са подходящи за Вашето вещество, ако в действителност случаят е такъв.

Във втория (*in vivo*) ESR, след това подавате цялата информация от подробния доклад за проучването чрез попълване на подходящите полета.

Относно дразненето на кожата или очите (Приложение VII, раздели 8.1 и 8.2), ако не можете да направите заключения за класификация и етикетирание, може все пак да бъдат необходими *in vivo* проучвания. Ще е необходимо да подадете ESR за *in vivo* проучване, като също предоставите резултатите от *in vitro* проучванията (с обосновка <не може да се използва за класификация>).

4.4 Read-across и категории

Какво представлява?

Read-across в REACH е метод за прогнозиране на информация за крайна точка за едно вещество (целево вещество) чрез използване на данни за същата крайна точка от друго/и вещество/а (изходно/и вещество/а). За да се обхване сложността на всяка крайна точка, е необходимо да бъде ясно как read-across се отнася към разглежданата крайна точка или свойство.

Вещества, за които има вероятност техните физикохимични, токсикологични и екоотоксикологични свойства да са сходни или да следват общ модел в резултат на подобие в структурата, могат да бъдат разглеждани като група или „категория“ вещества. Терминът „аналогов подход“ се използва, когато подходът read-across се прилага за малък брой структурно-сходни вещества. Тъй като броят на веществата е малък, тенденциите могат да не са очевидни. В резултат на сходство в структурата, дадено токсикологично свойство на едно вещество (изходно) се използва за прогнозиране на същото свойство при друго вещество (целево), с цел да се изпълни изискването за информация на REACH.

Следователно обикновено е важно да е налице най-малко едно допустимо проучване с добро качество за разглежданата крайна точка или свойство. Ако са налични няколко аналога с подходящи данни, за целите на прогнозирането може да бъде използван подходът на най-лошия случай. В този случай, оценяването на read-across се повтаря за всяка двойка от изходно и целево вещество, така че да бъде обоснован най-лошият случай.

„Подходът с категории“ се използва, когато се използва read-across между няколко вещества, които са групирани заедно на базата на определено сходство в структурата и допустими разлики между веществата. Поради сходството в структурата, резултатите или ще бъдат сходни, или ще следват постоянен модел. Основата за прогнозата в рамките на групата за целевото вещество трябва да бъде категорична (напр. „най-лошия случай“ или анализ на тенденциите).

Обърнете внимание, че съгласно REACH само сходството в структурата не се счита за достатъчно за обосноваване на възможността за прогнозиране на свойство (свойства) на целевото вещество чрез read-across. Разликите в структурата трябва също да бъдат обяснени, т.е. защо не е сметено, че структурни разлики или вариации в рамките на групата ще окажат влияние върху прогнозираното свойство.

Използването на [Рамката за оценка на read-across](#) (RAAF) може да Ви помогне да оцените, и когато е необходимо — да подобрите, Вашия read-across. ECHA разработи RAAF на базата на най-често срещаните се видове подходи read-across. Те се формулират като сценарии. Всеки сценарий се характеризира с редица научни съображения, които са решаващи за оценката на read-across. Те се наричат елементи на оценката, които включват логически ред от въпроси и възможни отговори (наречени опции на оценката) и примери.

Даването на отговор на тези въпроси помага за определянето на нивото на увереност и за общата допустимост на подхода read-across. RAAF е разработен за еднокомпонентни вещества и токсикология за човешкото здраве. Въпреки това принципите, които тя съдържа, се прилагат също по аналогия за крайни точки, свързани с околната среда, и за многокомпонентни и UVCB вещества.

Подобие на вещества

Трябва да установите основата за групиране на химикалите (с оглед на тяхното подобие) чрез използване на правила, посочени в приложение XI, раздел 1.5, и допълнително разяснени в REACH [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.6: \(Q\)SAR и групиране на химикали](#).

Дефиницията на подхода с категории не изключва аналоговия подход, когато в най-простата си форма той включва едно изходно и едно целево вещество. Въпреки това обосновката на категорията се счита за по-силна, когато са събрани повече аналози и когато има достатъчно свързващи данни между членовете, за да се покаже, че са достатъчно сходни, или да се покаже устойчив модел на (не)токсичност.

Сходствата могат да се дължат на редица фактори:

- (i) обща функционална група;
- (ii) общи прекурсори или разпадни продукти;
- (iii) постоянен модел в промяната на действието (капацитета); и
- (iv) общи компоненти или химичен клас.

Тези правила за „сходство“ могат да бъдат използвани поотделно. Ако категорията (и подобие) обаче са обосновани въз основа на повече от една база, например само дължината на веригата като „допусната“ разлика и стандартен метаболитен път, би могла да е налице по-голяма увереност в категорията.

Хипотезата трябва да вземе предвид както пътя на експозиция, така и продължителността на ефектите.

Кога трябва да се използва?

Когато идентифицирате пропуск в данните във Вашия набор от данни и има съществуващи изпитвания за вещества аналози, е необходимо да обмислите дали можете да използвате read-across за прогнозиране на характерните свойства на Вашето регистрирано вещество, на базата на правила за „сходство“. Вещества аналози могат също да бъдат идентифицирани от международни оценки (напр. подходите за категория HPV на ОИСП) или чрез използване на специализирани инструменти, например [QSAR Toolbox на ОИСП](#).

Ако изглежда, че потенциален подход на групиране и read-across е необходимо да бъде потвърден или има нужда от подсилване, може да обмислите провеждането или предлагането на изпитвания, които да подкрепят категорията.

Как трябва да се използва?

За да разработите подход на групиране и read-across, трябва да следвате стъпките, описани в [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.6: \(Q\)SAR и групиране на химикали](#). Също така можете да вземете предвид [Ръководството за групиране на веществата на ОИСП](#).

Как трябва да характеризирам групирането и read-across на вещества?

Необходимо е да оцените подобие в структурата на целевите и изходните вещества и влиянието на структурните разлики между веществата върху разглежданите крайни точки.

Токсикокинетичната информация за разглежданите вещества, включително информация за метаболитната съдба, може значително да подсили яснотата на read-across хипотезата. Ясно разбиране на физикохимичния профил на изходните и целевите вещества помага при изграждането на read-across случай.

Дефиницията за групиране/категория трябва да документира химичните подобия и тенденциите в свойствата и/или активностите, които свързват членовете на категорията един с друг. Трябва да знаете границите (т.е. валидирана област) и структурната връзка между членовете на категорията и да дефинирате ясни критерии за членство в категория. Трябва да опишете всички изходни и целеви вещества, колкото е възможно по-изчерпателно, включително идентификатори, профили на чистота/примес и тяхното влияние върху разглежданите крайни точки.

Обосновката, която предоставите, трябва да обяснява научно защо е възможен read-across. Ако read-across не съдържа достатъчна, съответстваща и надеждна информация за изходните и целевите вещества, за да се докаже read-across хипотезата, може да бъде необходимо да се извърши или предложи допълнително изпитване, за да се подсили обосновката за read-across. Обосновката трябва също да се отнася за структурните разлики между веществата, за да се покаже, че допуснатите разлики не променят съществено предсказаната токсичност.

Накрая, трябва да конструирате матрица с наличните данни, организирана в подходящ ред, и която трябва да отразява всички тенденции или прогресирането, наблюдавани в групата. Матрицата трябва също да показва дали данните са налични и дали има надеждни резултати от основно проучване.

Направете справка с уеб страниците на ECHA за [Групиране на вещества и read-across](#), което представя RAAF, пример и свързани документи. Обмислете използването на RAAF документа за оценка на Вашия read-across.

Можете да използвате кутията с инструменти [QSAR Toolbox на ОИСП](#) за оценка на последователността на категорията, като използвате няколко методики за създаване на профил (ИТ кодирани знания, обикновено под формата на дърво на решенията). Тук се включват:

- предварително дефинирана категоризация на вещества (напр. както е дефинирана от Агенцията за опазване на околната среда на САЩ (US EPA), или в документите за категория на ОИСП);
- емпирични (структурни) методики за създаване на профил, например органични функционални групи);
- подобие в структурата, конкретно за крайна точка (напр. за дразнене/корозия на кожата и очите, за *in vitro* мутагенност и т.н.); и
- механистични (напр. свързване на ДНК свързващ протеин) и токсикологични методики за създаване на профил.

Прогнозата на read-across адекватна ли е за целите на класифицирането и етикетиранието и/или оценката на риска?

Read-across прогнозата трябва да бъде адекватна за целта на класифицирането и етикетиранието и/или на оценката на риска. Например тя не трябва да бъде предразположена към превес в избора на изходни вещества или изходни проучвания, напр. така че опасността да е подценена. Адекватността на прогнозата за целите на класифицирането и етикетиранието и/или на оценката на риска съгласно REACH може да се различава от тази, необходима в друг контекст, напр. за целите на разработване на продукт или класификация на опасността. В такъв случай може да бъде необходима допълнителна информация, за да се потвърди, че генерираната прогноза е адекватна в регулаторен контекст. Необходимо е също да бъде ясно как прогнозата се отнася за всяка разглеждана крайна точка поради различната сложност (т.е. основни параметри, биологични цели) на всяка крайна точка. Може също да бъде необходимо да се вземе предвид дали прогнозата е адекватна, за да се допусне да бъде направено заключение съгласно критериите, използвани за целите на класификацията, т.е. дали прогнозата се отнася за видовете ефекти и връзката доза-реакция. Освен това други опасни свойства на вещество, покрити частично/непокрити от стандартните изисквания за информация (напр. имунотоксичност), могат също да бъдат подходящи за разбирането на опасностите и рисковете, които дадено вещество може да предизвика.

Кога подходите на групиране и read-across са правилно документирани?

Изключително важно е обосновката на read-across да е ясно представена. Read-across трябва да съдържа удовлетворителна идентификация на веществото за всички членове и целеви вещества, включително компонентите, и профили на чистотата/примесите. Документацията трябва да съдържа и подробно описание на хипотезата за групирането и read-across, включително токсикокинетични съображения, когато се използва за токсикокинетични крайни точки. Read-across обосновката трябва да включва сравнение на експерименталните данни за изходните и целевите вещества и ясна матрица от данни, подчертаваща всички тенденции в рамките на данните. Важно е да документирате добре read-across, за да е възможна подходяща оценка от оценител.

Наред с добрата документация, от валидността на read-across хипотезата и научната ѝ основа, както и от представените доказателства, ще зависи устойчивостта на една категория или read-across от аналог.

Ръководство за документацията е описано в [Ръководство относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.6](#): (Q)SAR и групиране на химикали.

Характеризиране на веществата

От изключително значение е да дефинирате добре химичните структури и профилите на чистота на всички вещества, използвани в подхода read-across, тъй като различията в примесите или в стереохимията могат да повлияят върху активността и химичните свойства. Подробното описание на състава на изходящото и целевото вещество дава възможност за по-добро използване на наличните данни. [Ръководството за идентифициране и именуване на вещества в REACH и CLP](#) се препоръчва за всички вещества, използвани в подхода read-across. UVCB вещества трябва също да бъдат ясно характеризирани.

Как *in vitro* данни могат да бъдат използвани в read-across и формиране на категория?

Данни, генерирани с *in vitro* изпитвания, могат да бъдат използвани като мостов материал между източниците и целевите вещества, ако е подходящо. *In vitro* или *ex vivo* данни могат да разяснят механистичните съображения (токсикодинамично подобие) и да повишат яснотата на read-across хипотезата, в контекста на стандартни метаболитни продукти от сходни вещества, или ADME като цяло (токсикокинетично сходство).

Освен това *in vitro* данни могат също да бъдат използвани за демонстриране на биологичната стойност на „механистичната терминология“, използвана в (Q)SAR модели, т.е. за помощ при дефинирането на валидираната област на група от вещества.

Изискван експертен опит

Специализирани научни познания

Ако експериментални данни от едно или повече аналогични вещества (read-across/групиране) могат да бъдат използвани като алтернативи на стандартно изпитване; за изграждане на подход read-across/подход с категории и гарантиране на съответстваща и надеждна документация; за оценяване на условията на приложение XI, раздел 1.5.

Използването на такива данни, обосновката и документацията за тях са обект на много специфични правила.

Допълнителни съвети

- 1 Необходимо е да докажете всички претенции със спомагателни данни. Действителните доказателства трябва винаги да са налични в регистрационното досие, като RSS, подадени самостоятелно в запис от проучване за крайна точка. Следователно обикновена препратка към други оценки (напр. в други регистрационни досиета или други уебсайтове или изпълнени съгласно други законодателни рамки) няма да бъдат приемани от ЕСНА. Към досието могат да бъдат приложени доклади или друга удостоверителна информация.
- 2 Допустима read-across обосновка обикновено е базирана на няколко вида доказателства. Различните пътища на експозиция и формите на веществото също трябва да бъдат взети предвид. Разглеждането на информация от проучвания на токсикокинетиката може да подобри яснотата на read-across хипотезата.
- 3 Документацията трябва изброява подробно кои опасни крайни точки са покрити чрез read-across и изходният химикал, използван за read-across трябва да бъде определен. Също така е важно оценките за надеждност да отразяват *допусканията* за сходство. Поради тази причина оценка по Klimisch от 1 (надеждно без ограничения) обикновено не трябва да бъде използвана за резултати, получени от read-across.
- 4 Препоръчително е да се направи сравнение на експерименталните данни за опасни крайни точки за всички членове на категорията (представени също в таблична матрица от данни), което в най-добрия случай подчертава тенденциите в рамките на категорията.
- 5 В IUCLID е необходимо във всеки запис от проучване за крайна точка (ESR) да уточните дали идентичността на изпитваното вещество се различава от тази, дефинирана в раздел 1 на досието (т.е. регистрирано вещество). Освен това инструкции за това как се съобщава за read-across в IUCLID са дадени в [Ръководството „Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“](#).
- 6 Пренасянето към информация, която все още не е генерирана (напр. след подаване на предложение за изпитване) за аналогово вещество, не е валидна адаптация. В този случай указвате, че е планирано експериментално проучване и давате препратка към аналоговото вещество, за което е предложено изпитването.
- 7 Когато веществата са били приети като членове на категории от други регулаторни програми (например HPV категории на ОИСП), трябва да ги посочите в досието. Въпреки това трябва да включите цялата налична информация (включително информация, която е станала налична след оценка в другата регулаторна програма) и да прецените валидността на категорията съгласно изискванията за информация на REACH.

Полезни връзки

Проследяваща система за преглед на алтернативни методи за изпитване ([TSAR](#)) от DG JRC:

TSAR е инструмент, който осигурява прозрачен изглед на статута на алтернативните методи за изпитване при развитието им от чисто научни протоколи, подадени за предварително валидиране до активно използвани в регулаторен контекст.

Европейски център за валидиране на алтернативни методи ([ECVAM](#)).

[ОИСП](#): Организация, осигуряваща насоки за изпитване за оценка на химикали

[Регламент \(ЕО\) за определяне на методи за изпитване](#) (Регламент (ЕО) № 440/2008 на Съвета)

Други справочни материали от уебсайта на ЕСНА

[Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП](#)

[Практическо ръководство за „Как да използваме и съобщим за \(Q\)SAR“](#)

[Практическо ръководство за управители на МСП и координатори по REACH](#)

[Ръководство за регистрация](#)

[Ръководство за обмен на данни](#)

[Групиране на вещества и read-across](#), включително Рамката за оценка на read-across (RAAF)

[Уебинари на ЕСНА](#) за това как се използват *in vitro* данни, read-across, ... (2012 г., 2013 г., 2014 г., 2016 г.)

ЕВРОПЕЙСКА АГЕНЦИЯ ПО ХИМИКАЛИ
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 ХЕЛЗИНКИ, ФИНЛАНДИЯ
ECHA.EUROPA.EU