

Ghid practic

Utilizarea alternativelor la testarea pe animale în vederea îndeplinirii cerințelor privind informațiile necesare la înregistrarea conform REACH

Versiunea 2.0 – iulie 2016

ABC

| Versiune | Modificări |
|---------------|---|
| Versiunea 1.0 | Primele versiuni ale ghidurilor practice 1, 2, 4, 5, 6 și 10 |
| Versiunea 2.0 | <p>Compilație a ghidurilor practice (GP) anterioare, vizând diverse domenii. Actualizarea include următoarele capitole:</p> <p>Capitolul 2: (GP10) Evitarea testărilor inutile pe animale.</p> <p>Capitolul 3.3: (GP4) Raportarea renunțării la date</p> <p>Capitolele 3.1 și 4.1: (GP2) Raportarea forței probante a datelor</p> <p>Capitolul 4.2: Actualizare separată a GP5: Raportarea QSAR; numit „Utilizarea și raportarea (Q)SAR”</p> <p>Capitolul 4.3: (GP1) Raportarea datelor <i>in vitro</i></p> <p>Capitolul 4.4: (GP6) Raportarea extrapolării și a categoriilor</p> |

Ghid practic: Utilizarea alternativelor la testarea pe animale în vederea îndeplinirii cerințelor privind informațiile necesare la înregistrarea conform REACH

Referință: ECHA-16-B-25-RO
Număr de catalog: ED-AE-16-114-RO-N
ISBN: 978-92-9495-196-0
ISSN: 1831-6719
DOI: 10.2823/71018
Data publicării: 19 iulie 2016
Limba: RO

© Agenția Europeană pentru Produse Chimice, 2016
 Pagina de titlu © Agenția Europeană pentru Produse Chimice

Reproducerea este autorizată cu condiția menționării integrale a sursei, sub forma „Sursa: Agenția Europeană pentru Produse Chimice, <http://echa.europa.eu/>”, și cu condiția notificării în scris a Unității de comunicare ECHA (publications@echa.europa.eu).

Dacă aveți întrebări sau observații în legătură cu acest document, vă rugăm să le trimiteți prin formularul de solicitări de informații (menționând referința și data publicării). Formularul se poate accesa prin pagina de contact a ECHA, la adresa: <http://echa.europa.eu/ro/contact>

Declinarea responsabilității: Aceasta este traducerea de lucru a unui document publicat în versiune originală engleză. Documentul original este disponibil pe situl internet al ECHA.

Agenția Europeană pentru Produse Chimice

Adresa poștală: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlanda
 Adresa de vizitare: Annankatu 18, Helsinki, Finlanda

Cuprins

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCERE | 4 |
| 1.1 Cui i se adresează prezentul ghid? | 4 |
| 1.2 Aspecte esențiale..... | 4 |
| 2. OBLIGAȚII GENERALE | 6 |
| 3. ÎNDEPLINIREA CERINȚELOR PRIVIND INFORMAȚIILE – UN PROCES ÎN PATRU ETAPE | 8 |
| 3.1 Utilizarea informațiilor existente | 10 |
| 3.2 Schimbul de date..... | 16 |
| 3.3 Renunțarea la date | 17 |
| 3.4 Generarea de date noi și transmiterea propunerilor de testare | 21 |
| 4. ALTERNATIVE PENTRU EVITAREA TESTĂRII PE ANIMALE | 22 |
| 4.1 Date cu forță probantă | 22 |
| 4.2 (Q)SAR | 28 |
| 4.3 Date <i>in vitro</i> | 31 |
| 4.4 Extrapolare și categorii..... | 37 |

Lista figurilor

| | |
|---|-----------|
| Figura 1: Relația dintre cerințele standard privind informațiile și posibilele alternative la testare (pe animale) | 5 |
| Figura 2: Prezentare generală a procesului iterativ de culegere a informațiilor, în vederea evitării testelor inutile pe animale | 9 |
| Figura 3: Schema procesului decizional pentru adaptarea unei cerințe standard privind informațiile sau renunțarea la aceasta | 18 |
| Figura 4: Schema de identificare a unui rezultat (Q)SAR adecvat. | 28 |

1. Introducere

Regulamentul REACH¹ prevede obligația ca noile informații referitoare la proprietățile periculoase să fie generate evitându-se testele inutile pe animale în măsura în care este posibil.

Scopul prezentului ghid practic este să vă informeze cu privire la obligațiile de a evita testările inutile pe animale vertebrate, dar de a vă asigura că dețineți totuși suficiente informații despre proprietățile substanțelor în vederea clasificării și a evaluării riscurilor. În acest scop, sunt explicate posibilitățile tot mai numeroase de a utiliza alternative la testarea pe animale și de a le raporta corect.

Prezentul ghid practic include și recomandări bazate pe experiența de până acum a agenției ECHA privind procesele de înregistrare și de evaluare a dosarelor. Rețineți că informațiile prezentate în acest ghid nu descriu cerințele care trebuie îndeplinite pentru a trece de etapa verificării integralității înregistrării dumneavoastră. Acestea sunt descrise în anexa 2 la [manualul „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”](#).

Dacă doriți, puteți consulta și [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice](#) (cu capitolele R2, R3, R4, R5, R6 și R7). Aceste ghiduri mai detaliate oferă exemple și explicații ale conceptelor introduse aici.

În sfârșit, ECHA oferă informații și în [Ghidul practic pentru managerii IMM-urilor și pentru coordonatorii REACH](#) (capitolul 2.2).

1.1 Cui i se adresează prezentul ghid?

Ghidul de față se adresează în special producătorilor și importatorilor de substanțe (și reprezentanților unici ai acestora) și ar trebui să fie util în special întreprinderilor mici și mijlocii ([IMM-uri](#)) pentru care regulamentele REACH și CLP prevăd anumite responsabilități.

De asemenea, este util pentru organizațiile de cercetare pe bază de contract și pentru consultanții care oferă servicii solicitanților înregistrării. Prezentul ghid vă poate ajuta să luați decizii cu privire la înregistrări și să evaluați recomandările pe care le primiți de la alte părți. În plus, documentul poate fi considerat util și întreprinderilor din afara Uniunii Europene (UE) care exportă produse chimice către UE.

1.2 Aspecte esențiale

Prezentul ghid practic poate fi rezumat în câteva mesaje principale:

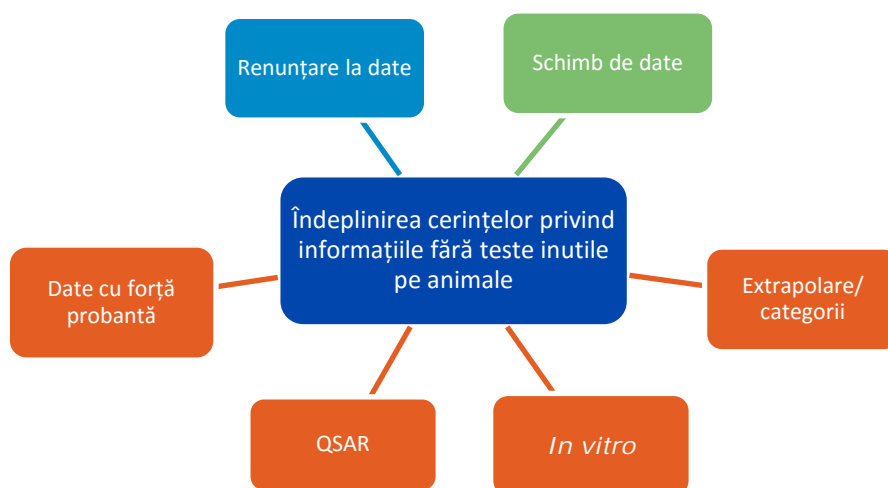
1. Parcurgeți cele „patru etape” pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile:
 - (i) colectarea și schimbul de informații existente;
 - (ii) identificarea necesarului de informații;
 - (iii) identificarea deficitului de informații și
 - (iv) generarea de date noi sau propunerea unei strategii de testare.
2. Faceți schimb de date cu alți (potențiali) solicitanți ai înregistrării (în cadrul SIEF-urilor pentru substanțele care beneficiază de un regim tranzitoriu) sau cu solicitanții anteriori. Cereți-le solicitanților anteriori să vă pună la dispoziție informațiile existente obținute în urma testelor pe animale vertebrate.

¹ Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 privind înregistrarea, evaluarea, autorizarea și restricționarea substanțelor chimice (REACH).

3. În unele cazuri, puteți alege să renunțați la transmiterea anumitor date dacă acest lucru este justificat în conformitate cu cerințele REACH (coloana a doua din anexele VII-X și/sau anexa XI).
4. Dacă trebuie generate noi date, testarea pe animale trebuie utilizată numai în ultimă instanță. În unele cazuri, testarea pe animale necesită o aprobare prealabilă din partea ECHA. Întrucât aveți obligația să analizați posibilitatea de a utiliza metode alternative, trebuie să țineți o evidență a motivelor pe care vă întemeiați concluzia că este necesar să generați informații utilizând animale vertebrate. Vi se poate solicita să prezentați analiza pe care ați făcut-o asupra metodelor alternative.
5. În locul testării directe, se pot utiliza metode alternative pentru a trage concluzii în cazul mai multor cerințe privind informațiile. Metodele alternative prezentate în Regulamentul REACH sunt abordarea bazată pe forța probantă a datelor, metodele *in vitro*, modelele de relație cantitativă structură-activitate (QSAR) și metoda extrapolării/a categoriilor. Cerințele legale variază însă în funcție de efectele specifice. Nivelul de informații trebuie să fie echivalent celui produs de testele standard.
6. Dovediți pe bază de documente că au fost îndeplinite condițiile prealabile oficiale pentru folosirea datelor alternative, inclusiv că acestea au fost obținute prin metode validate și că rezultatele sunt adecvate pentru clasificare, etichetare și/sau evaluarea riscurilor.
7. Dosarele trebuie să fie de bună calitate. Rețineți că, în cazul în care ECHA identifică date inadecvate, informațiile lipsă vă pot fi solicitate într-o etapă ulterioară.

Sunt disponibile informații mai detaliate privind strategiile de testare integrate pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile (a se vedea [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice. Capitolul R.7a: Informații specifice pentru anumite efecte](#)).

Figura 1: Relația dintre cerințele standard privind informațiile și posibilele alternative la testare (pe animale)



2. Obligații generale

Evaluarea pericolelor și a riscurilor asociate substanțelor dumneavoastră: scopul general al regulamentelor REACH și CLP² îl constituie garantarea unui înalt nivel de protecție a sănătății oamenilor și a mediului.

În acest scop, sunt necesare informații adecvate privind proprietățile substanțelor chimice pentru a se putea lua decizii privind clasificarea, etichetarea și evaluarea riscurilor acestora. Prin urmare, Regulamentul REACH prevede obligația de a vă înregistra substanțele și de a îndeplini cerințele privind informațiile prevăzute la articolele 10 și 12 coroborate cu anexele VI-XI la regulament.

Regulamentul CLP nu impune obligația de a efectua studii noi³. În schimb, trebuie să obțineți și să evaluați toate informațiile relevante disponibile pentru clasificarea substanțelor și amestecurilor dumneavoastră. În practică, aceasta înseamnă că numeroase substanțe se pot clasifica pe baza datelor obținute în cursul pregătirilor pentru înregistrarea conform REACH,

Punerea în comun a rezultatelor testelor efectuate pe animale vertebrale: ca mijloc principal de evitare a testărilor inutile pe animale, solicitanții înregistrării au obligația, conform REACH, de a pune în comun rezultatele testelor efectuate pe animale vertebrale cu co-solicitanții înregistrării aceleiași substanțe și de a efectua o transmitere în comun.

REACH le impune solicitanților înregistrării ca mai întâi să adune și să pună în comun informațiile existente, să identifice necesarul de informații, apoi să identifice deficitul de informații și numai după aceea, dacă este necesar, să genereze noi date sau să propună o strategie de testare.

În funcție de substanță și de efect, concluzia poate fi că informațiile existente cu privire la pericolele pentru sănătatea umană și pentru mediu sunt inadecvate și este necesar să se genereze informații noi.

Informațiile privind proprietățile substanțelor pot fi obținute și prin alte mijloace decât testele, cu respectarea condițiilor prevăzute de Regulamentul REACH. Totuși, în multe cazuri, testarea suplimentară este singura modalitate de a compensa deficitul de informații.

Testarea pe animale vertebrale numai în ultimă instanță: Regulamentul REACH prevede în mod specific ca informațiile să fie generate, ori de câte ori este posibil, prin alte mijloace decât testele pe animale vertebrale. Cu alte cuvinte, testarea pe animale este permisă doar în ultimă instanță, atunci când toate celelalte surse de date au fost epuizate.

În permanență se pun la punct metode de testare alternative, cum ar fi testele *in vitro*, iar cerințele standard privind informațiile prevăzute de REACH sunt adaptate în consecință. Cu toate acestea, multe dintre aceste cerințe, în special cele pentru substanțele înregistrate în cantități mari, se bazează pe metode de testare standard care utilizează animale vertebrale ca model de estimare a efectelor substanțelor asupra oamenilor și asupra mediului înconjurător. Există însă și alte mijloace de evaluare a proprietăților substanțelor, chiar și pentru aceste efecte, cum ar fi extrapolarea și gruparea.

În cazul în care se dovedește că este necesar un nou test pe animale, legislația prevede obligația de a utiliza abordări fundamentate științific pentru punerea în aplicare a celor 3 „R” („reduction, refinement and replacement” - reducere, perfecționare și înlocuire a utilizării

² Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și amestecurilor.

³ cu excepția proprietăților fizico-chimice, care nu intră în sfera de aplicare a prezentului document.

animalelor).

Trebuie utilizat testul cel mai puțin sever, care utilizează cele mai puține animale, iar acesta trebuie realizat astfel încât să provoace cât mai puțină durere, suferință, stres și vătămări de durată. Testul trebuie efectuat în conformitate cu dispozițiile Directivei 2010/63/UE privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice și prin utilizarea metodelor recunoscute, prevăzute de Regulamentul privind metodele de testare (CE nr. 440/2008).

Rețineți că, pentru toate studiile necesare în vederea îndeplinirii cerințelor prevăzute de anexa IX sau X la REACH și pentru anumite studii necesare ca urmare a cerințelor din anexa VIII, trebuie să transmiteți propuneri de testare și să primiți aprobarea ECHA înainte de a vi se permite să efectuați testul.

În cadrul procedurilor de evaluare conform REACH, ECHA examinează toate propunerile de testare și, de asemenea, poate selecta dosarul dumneavoastră pentru verificarea conformității. Dacă în timpul examinării dosarului ECHA are motive de îngrijorare legate de neutilizarea metodelor alternative disponibile, agenția vă poate solicita să clarificați problema. Dacă nu îi risipiți aceste motive de îngrijorare, ECHA poate informa autoritățile statelor membre cu privire la o posibilă neconformitate. Prin urmare, trebuie să demonstrați pe bază de documente de ce a fost necesară generarea de noi studii pe animale.

Ca mențiune finală, aveți obligația să vă actualizați dosarul, fără întârziere, cu noile informații și studii care devin disponibile.

3. Îndeplinirea cerințelor privind informațiile – un proces în patru etape

În calitate de solicitant al înregistrării, trebuie să obțineți anumite date despre substanțele dumneavoastră, specificate în anexele VI-X la Regulamentul REACH. Anexa VI la REACH prezintă o procedură de bază în patru etape pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile. Rețineți că aceste etape nu sunt în mod obligatoriu consecutive. În

practică, acesta este un proces iterativ care este ilustrat și în figura 2 de mai jos. Aceasta este o prezentare generală a etapelor recomandate pentru a defini o strategie corectă și a asigura evitarea testelor inutile pe animale și dublarea testelor.

Un proces comparabil se poate folosi și pentru clasificarea substanțelor, deși, așa cum prevede Regulamentul CLP, nu aveți obligația de a efectua studii noi.

Etapa 1 – Colectarea și schimbul de informații existente

Culegerea și punerea în comun a tuturor informațiilor existente disponibile reprezintă primul pas în procesul de îndeplinire a cerințelor privind informațiile. Aceste aspecte sunt explicate suplimentar în capitolele 3.1 și 3.2 de mai jos.

Etapa 2 – Identificarea necesarului de informații

Consultând anexele VII-X la REACH, trebuie să identificați cerințele standard privind informațiile despre proprietățile intrinsece ale substanței care se aplică în cazul cantității pe care o produceți sau importați, deoarece trebuie să vă conformați acestor cerințe. De asemenea, trebuie să identificați din anexa VI toate informațiile necesare cu privire la identitatea substanței.

În această etapă, trebuie deja să luați în considerare orice opțiuni posibile de adaptare sau de renunțare la transmiterea informațiilor cerute, detaliate în coloana 2 din anexele VII-X (norme specifice pentru fiecare efect), precum și în diversele secțiuni din anexa XI (criterii generale de adaptare a informațiilor solicitate). Aceste aspecte sunt discutate suplimentar mai jos (a se vedea capitolele 3.3 și 4).

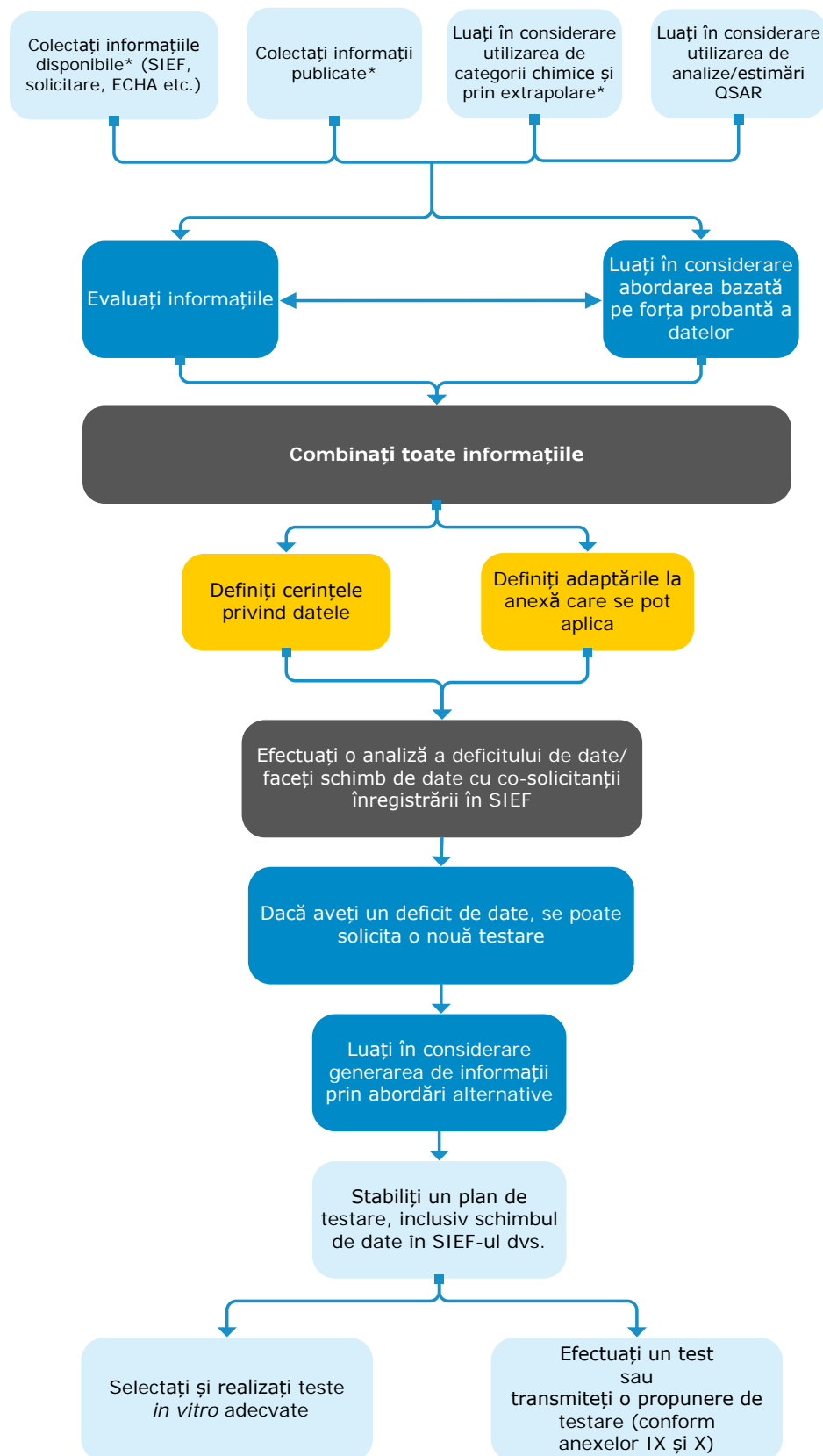
Etapa 3 – Identificarea deficitului de informații

După ce în etapa 1 ați cules toate informațiile relevante și de încredere disponibile, trebuie să le comparați cu necesarul de informații despre substanță identificat în etapa 2, pentru a vedea dacă există vreun deficit de date.

Etapa 4 – Obținerea unor date noi sau propunerea unei strategii de testare

În cazul în care ați identificat un deficit de date în etapa 3, trebuie să generați informații noi. Aceste aspecte sunt explicate suplimentar în capitolul 3.4 de mai jos.

Figura 2: Prezentare generală a procesului iterativ de culegere a informațiilor, în vederea evitării testelor inutile pe animale



* Trebuie să aveți dreptul de a utiliza informațiile.

3.1 Utilizarea informațiilor existente

Trebuie să culegeți toate informațiile relevante disponibile privind proprietățile intrinsece ale substanței dumneavoastră, cum ar fi proprietățile fizico-chimice, evoluția în mediu și toxicitatea pentru mediu, toxicitatea la mamifere, precum și informații despre utilizare și expunere, indiferent dacă informațiile referitoare la un anumit efect sunt obligatorii sau nu pentru intervalul cantitativ respectiv.

Aici se înscriu orice informații disponibile, adecvate și de încredere, pe care le aveți sau provenite de la alți deținători de date și din alte surse:

- datele existente privind substanța, provenite fie din testări, fie din alte surse (de exemplu, publicații științifice);
- date privind producerea și toate utilizările substanței, informații privind expunerea oamenilor și a mediului, precum și orice măsuri de gestionare a riscurilor aferente;
- date despre substanțele analoge dacă este posibilă „extrapolarea” sau includerea într-o „categorie chimică” (luați în considerare posibilitatea de a contacta SIEF-urile create pentru substanțe înrudite);
- rezultate estimate din (Q)SAR, dacă sunt disponibile modele adecvate;
- orice alte informații care ar putea justifica o abordare bazată pe forța probantă a datelor pentru a compensa deficitul de informații pentru anumite efecte, dacă este adecvat.

Regulamentul REACH prevede obligația de a include toate informațiile relevante și disponibile în dosarul tehnic. Trebuie să furnizați cel puțin informațiile standard prevăzute în anexele VII-X la Regulamentul REACH, în funcție de relevanța pentru intervalul cantitativ al substanței pe care o înregistrați.

În practică, după culegerea și evaluarea tuturor informațiilor existente, trebuie să selectați informațiile care sunt **relevante, adecvate și de încredere**. Pe baza acestei evaluări, trebuie să transmiteți toate informațiile care v-au fost utile pentru îndeplinirea cerințelor aplicabile fiecărui efect specific al substanței și să indicați toate datele care au fost necesare pentru a demonstra utilizarea acesteia în condiții de siguranță. Deși în principiu pentru a îndeplini cerințele privind informațiile pentru un anumit efect sunt suficiente datele provenite dintr-un singur studiu relevant, adecvat și de înaltă calitate, cu cât se prezintă mai multe date, cu atât concluziile sunt mai solide.

La punctul 1.1 din anexa XI la REACH, utilizarea datelor existente poate fi considerată o justificare valabilă a faptului că testarea nu este justificată din punct de vedere științific, dacă sunt îndeplinite condițiile stipulate. Prin utilizarea și raportarea datelor existente în mod corect, veți contribui la evitarea testelor inutile pe animale. Raportarea adecvată a informațiilor existente reprezintă și baza utilizării unor alternative precum forța probantă a datelor (a se vedea capitolul 4.1), extrapolarea sau gruparea (a se vedea capitolul 4.4).

Cum ar trebui procedat?

Criterii generale de evaluare a informațiilor

- Criteriile generale de evaluare a informațiilor sunt gradul de încredere, relevanța și adecvarea, astfel cum sunt descrise în detaliu în [Ghidul cerințelor privind informațiile și](#)

[evaluarea securității chimice, capitolul R.4](#). Pe scurt, acești termeni au fost definiți de Klimisch *et al.* (1997)⁴ după cum urmează:

- **Relevanța** – definește măsura în care datele și testele sunt adecvate pentru identificarea unui anumit pericol sau caracterizarea unui anumit risc.
- **Gradul de încredere** – evaluează calitatea inerentă a unui raport de testare sau a unei publicații care se referă la o metodologie, de preferință standardizată, precum și modul în care sunt descrise procedura și rezultatele experimentale pentru a demonstra claritatea și plauzibilitatea constatărilor. Gradul de încredere pe care îl prezintă datele este strâns legat de gradul de încredere al metodei de testare utilizate pentru generarea datelor (a se vedea secțiunea R.4.2 din ghid).
- **Adecvarea** – definește utilitatea datelor pentru evaluarea pericolelor/riscurilor. Dacă există mai multe studii pentru fiecare efect, ponderea cea mai mare se acordă studiilor care prezintă cea mai mare relevanță și încredere. Pentru fiecare efect trebuie întocmite rezumate detaliate ale studiilor-cheie.

Relevanța informațiilor pentru identificarea pericolelor și a riscurilor

Relevanța informațiilor se referă la măsura în care datele și testele sunt adecvate pentru identificarea unui anumit pericol sau pentru caracterizarea riscurilor. Aceasta nu se limitează la datele testului efectiv, ci poate viza și alte tipuri de informații.

La evaluarea relevanței, trebuie să luați în considerare:

- relevanța efectului: efectele investigate într-un studiu trebuie să fie în mod evident legate de toxicitatea substanței (de exemplu, efectele fizice și cele datorate factorilor care duc la complicații nu sunt relevante);
- relevanța materialului de testare: materialul testat trebuie să fie echivalent cu substanța înregistrată;
- relevanța metodei și a condițiilor de testare: condițiile utilizate nu trebuie să varieze prea mult față de cele din ghidurile de testare aprobate la nivel internațional;
- relevanța datelor alternative: de exemplu, la utilizarea abordărilor bazate pe (Q)SAR, extrapolare, categorii sau teste *in vitro* trebuie verificat dacă acestea sunt aplicabile în cazul substanței dumneavoastră [de exemplu domeniul de aplicabilitate a modelelor (Q)SAR, coerența categoriei, relevanța efectelor *in vitro*].

Gradul de încredere al informațiilor pentru identificarea pericolelor și a riscurilor

Informațiile relevante trebuie să prezinte suficientă încredere încât să fie luate în considerare la identificarea pericolelor și a riscurilor, astfel cum se indică în [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.4](#). Trebuie să transmiteți informații numai dacă puteți demonstra că acestea sunt relevante, de încredere și adecvate.

Astfel, gradul de încredere se măsoară în funcție de calitatea studiului, de metoda utilizată, de modul de raportare a rezultatelor și de concluzie. Prin urmare, gradul de încredere pe care îl prezintă un test poate rezulta din calitatea raportului de testare, din utilizarea unei metodologii standardizate și din modul în care sunt descrise procedurile și rezultatele experimentale.

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

Pentru a indica gradul de încredere al unui anumit studiu, trebuie să atribuiți un punctaj tuturor informațiilor pe care le furnizați în dosarul tehnic, pe baza sistemului de notare Klimisch:

- 1 = de încredere, fără restricții;
- 2 = de încredere, cu restricții;
- 3 = nu prezintă încredere;
- 4 = neatribuibil.

Adecvarea informațiilor pentru identificarea pericolelor și a riscurilor

Adecvarea reprezintă, în esență, utilitatea informațiilor în scopul evaluării pericolelor și a riscurilor.

Informațiile pe care le transmiteți trebuie să fie adecvate și pentru identificarea unui anumit pericol sau caracterizarea unui anumit risc; acestea trebuie să permită să se stabilească în mod clar dacă substanța îndeplinește criteriile de clasificare și să permită calcularea valorilor DNEL/PNEC corespunzătoare pentru evaluarea riscului.

Cantitatea

În plus față de cele de mai sus, cantitatea este un criteriu care trebuie luat în considerare atunci când se evaluează soliditatea dovezilor, în special atunci când există mai multe surse de informații care pot justifica o abordare bazată pe forța probantă a datelor și adaptarea studiului privind efectul solicitat. Pentru a avea forța probantă, datele trebuie să conștie în mai multe informații. După cum s-a arătat mai sus, cu cât sunt disponibile mai multe dovezi, în special dacă se găsesc informații contradictorii, cu atât este mai bine.

Sursele de date uzuale și evaluarea acestora

Următoarele surse pot să ofere informații utile:

- Informații din manuale și baze de date
- Studii existente – date vechi
- Studii epidemiologice și alte date privind efectele asupra oamenilor
- Estimarea (Q)SAR
- Metode *in vitro* și metode de testare noi
- Extrapolarea

Trebuie să verificați dacă aveți dreptul să utilizați aceste date în scopul înregistrării (a se vedea și [Ghidul privind schimbul de date](#)).

Informații din manuale și baze de date

În cazul substanțelor chimice bine studiate, poate fi acceptabil să se utilizeze valori ale parametrilor fizico-chimici, toxicologici și ecotoxicologici obținute din date „evaluate de alți experți”. Este oportun ca acestor surse de date evaluate de alți experți să li se atribue punctajul de credibilitate 2, „valabil fără restricții”, atunci când se analizează gradul de încredere, deoarece se presupune că au fost consultate o varietate de surse de date, că au fost evaluate metodologia de testare și identitatea substanței testate și că a fost selectată o valoare care prezintă încredere și este reprezentativă pentru efectul respectiv. Efectuarea unui astfel de proces de evaluare trebuie să fie consemnată în introducerea la manual sau în informațiile rezumative ale bazei de date online.

În [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R7a](#) (tabelul R.7.1-2) sunt prezentate manuale de referință și compilații de date utile care conțin date fizico-chimice evaluate de alți experți.

Bazele de date online, cum ar fi [bazele de date participante](#) la portalul eChemPortal al OCDE, sunt surse utile de date, în special dacă furnizează o referință pentru valoarea selectată, și servesc drept sursă pentru a evidenția cazurile în care sunt disponibile date suplimentare. Rețineți că ar trebui verificată și menționată ca referință sursa originală de date în loc să se citeze direct baza de date (sau sursa secundară de date fără a extrage date), deoarece sursele bazelor de date sunt de obicei ele însele surse secundare.

Dacă se utilizează date numai din surse secundare multiple, este esențial să se realizeze o abordare bazată pe forța probantă a datelor (a se vedea detalii suplimentare în capitolul 4.1) pentru a stabili dacă a fost selectată o valoare adecvată pentru efectul urmărit. În general, utilizarea unei singure surse secundare, evaluată de colegi experți, nu este acceptată dacă nu există dovezi complementare.

Dosarul tehnic trebuie să prezinte valori preluate din mai multe surse de date incontestabile, în plus față de datele justificative cum sunt cele privind producerea, estimările QSAR de încredere și/sau datele din surse care nu au fost evaluate de colegi experți.

Valorilor referitoare la proprietățile fizico-chimice preluate din fișele cu date de securitate ale materialelor și din toate celelalte date tehnice ale întreprinderii li se poate atribui numai un punctaj de credibilitate 4 (adică neatribuibil), cu excepția cazului în care se prezintă informații detaliate – precum metodologia experimentală și substanța de testare – care să permită elaborarea unui rezumat (detaliat) al studiului și a unei evaluări independente a gradului de încredere al studiului.

Este dificil să se tragă concluzii generale în ceea ce privește gradul de încredere al fiecărei surse de date pentru un parametru anume. Examinatorii trebuie să se asigure că identitatea substanței de testare, metoda de testare și rezultatele prezintă încredere.

Studii existente – date vechi

Nu există o definiție a conceptului de „studiu vechi”, însă se pot face două distincții:

(i) între studiile efectuate în conformitate cu principiile bunelor practici de laborator (BPL) prevăzute în Directiva 2004/10/CE și studiile realizate înainte de crearea sistemului BPL (1987). Gradul de încredere al studiilor non-BPL trebuie evaluat de la caz la caz pe baza sistemului de punctare Klimisch și va depinde în mare măsură de calitatea raportului studiului;

(ii) între studiile efectuate în conformitate cu cel mai recent regulament al Comisiei sau cu cele mai recente ghiduri OCDE și celelalte studii. Echivalența cu cel mai recent ghid trebuie analizată în fiecare caz în parte.

Cu toate că anexa XI la REACH permite în mod clar utilizarea studiilor existente, datele din studiile vechi care nu au fost efectuate în conformitate cu ghidurile actuale de testare pot prezenta mai puțină încredere sau relevanță, deoarece ghidul urmat ar putea să nu fie în conformitate cu ghidurile cele mai recente. În special, dacă au fost mășurați parametri mai puțini (sau diferiți), raportarea și asigurarea calității ar putea fi insuficiente. Astfel, gradul de încredere al acestor studii poate fi mai scăzut, ceea ce le poate face inadecvate pentru a fi considerate studii-cheie.

Cu toate acestea, ele pot fi adecvate pentru o abordare bazată pe forța probantă a datelor sau ca studii complementare. Pentru ca ECHA să poată evalua aceste date nestandard, trebuie să prezentați cât mai multă documentație posibil, incluzând o descriere detaliată a studiului, a metodelor și a materialelor de testare, precum și a oricăror abateri sau anomalii. Dacă nu

există informații suficiente pentru a documenta în IUCLID rezumatul detaliat complet al unui studiu, este mai bine ca studiul să fie transmis ca studiu complementar.

Date privind antecedentele la oameni

În conformitate cu punctul 1.1.3 din anexa XI, se pot utiliza date umane din experiența practică pentru a dovedi că testele sunt nejustificate din punct de vedere științific, dacă sunt îndeplinite condițiile stipulate.

Poate fi utilă includerea în abordarea bazată pe forța probantă a datelor a informațiilor epidemiologice și a altor informații din experiența practică privind expunerea umană, cum ar fi date privind intoxicarea accidentală sau expunerea profesională, studii clinice sau rapoarte de caz. Trebuie prezentată o documentație adecvată și de încredere pentru evaluarea caracterului adecvat al datelor prezentate pentru criteriile de la punctul 1.1.3 din anexa XI.

Estimarea (Q)SAR

Analizarea unei estimări (Q)SAR valabile poate furniza dovezi suplimentare. Mai multe detalii și îndrumări privind utilizarea datelor (Q)SAR sunt disponibile în [Ghidul practic privind „utilizarea și raportarea \(Q\)SAR”](#) și în [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.6](#).

Metode *in vitro* și metode de testare noi

Testele *in vitro* pot fi o sursă de dovezi. Puteți găsi mai multe detalii în capitolul 4.3 de mai jos.

La punctul 1.2 din anexa XI la Regulamentul REACH se menționează că în cadrul abordării bazate pe forța probantă a datelor se pot lua în considerare „metode de testare noi, neincluse încă în metodele de testare menționate la articolul 13 alineatul (3)” și care pot fi încă în etapa de prevalidare. Informațiile generate prin folosirea metodelor *in vitro* pot fi utile pentru furnizarea de dovezi suplimentare care să ajute la explicarea constatărilor testelor *in vivo*. Spre exemplu, datele cinetice și despre metabolism generate *in vitro* pot ajuta la identificarea modului de acțiune atunci când sunt combinate cu date provenite din teste *in vivo*; de asemenea, aceste date pot ajuta la elaborarea de modele cinetice. Rețineți că datele *in vitro* trebuie menționate suficient de detaliat în dosarul de înregistrare pentru a permite aprecierea relevanței lor în cadrul evaluării riscurilor.

Extrapolarea

Se poate analiza posibilitatea de a utiliza informații generate cu ajutorul unei substanțe chimice analoge sau ca parte a unei categorii chimice (a se vedea [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.6](#) și capitolul 4.4 mai jos).

Nivelul de competență necesar

| | |
|--|---|
| Competență administrativă | Dacă rezultatele disponibile ale unui test, inclusiv punctajele Klimisch relevante, pot fi introduse direct în dosarul de înregistrare. |
| Competență științifică | Dacă rezultatele disponibile impun acordarea de punctaje Klimisch sau o interpretare pentru a stabili o valoare relevantă pentru evaluarea ulterioară. |
| Competență științifică avansată | Dacă există mai multe surse de dovezi, de exemplu din date experimentale, care pot fi folosite ca alternative la testele standard. Utilizarea, justificarea științifică și documentarea credibilă a acestor date fac obiectul unor reguli foarte specifice. |

Dacă alte date științifice trebuie negociate cu alți solicitanți ai înregistrării pe baza rezultatelor științifice ale datelor experimentale sau de altă natură.

3.2 Schimbul de date

Schimbul de date este o obligație impusă de REACH pentru solicitanții înregistrării aceleiași substanțe. Acesta este principalul mijloc de evitare a testelor inutile pe animale. Prin urmare, orice studii existente în care s-au folosit animale vertebrate, efectuate de un solicitant al înregistrării, trebuie să fie puse la dispoziție pentru a fi utilizate de toți co-solicitanții înregistrării care au nevoie de aceste informații. Aceasta mai înseamnă și că trebuie să existe un acord între co-solicitanții înregistrării cu privire la eventualele studii noi pe animale necesare pentru înregistrarea respectivă, iar acestea trebuie să fie puse în comun pentru a preveni repetarea testelor.

Și studiile care nu implică teste pe animale vertebrate ar trebui să fie puse în comun, pentru a reduce costurile de înregistrare.

Schimbul de date este puternic încurajat și în rândul solicitanților înregistrării substanțelor analoge (care nu fac parte din SIEF-ul dumneavoastră), pentru a evita testarea inutilă pe animale.

Procesul schimbului de date este prezentat pe scurt aici, dar este disponibilă o descriere mai detaliată în [Ghidul privind schimbul de date](#).

Înainte de a efectua o înregistrare în comun, solicitanții înregistrării trebuie să discute despre schimbul de date în cazul în care o substanță este produsă sau importată de mai multe întreprinderi.

Există două mecanisme pentru a face schimb de date, indiferent dacă substanța a fost deja înregistrată sau nu:

- Pentru substanțele (existente) care beneficiază de un regim tranzitoriu și care au fost preînregistrate: schimbul de date are loc în cadrul forumurilor pentru schimbul de informații despre substanțe (SIEF-uri).
- Pentru substanțele (noi) care nu beneficiază de un regim tranzitoriu și pentru cele care beneficiază de un regim tranzitoriu, dar nu au fost preînregistrate: schimbul de date are loc în urma unei solicitări de informații.

Cum ar trebui procedat?

Co-solicitanții înregistrării trebuie să depună toate eforturile pentru a se asigura că determinarea costurilor privind schimbul de informații în cazul unei înregistrări în comun se realizează în mod corect, transparent și nediscriminatoriu. Toate părțile trebuie să își îndeplinească în timp util obligațiile legate de schimbul de date și de transmiterea în comun. Dacă părțile nu pot ajunge la un acord, ECHA poate să ajute la soluționarea litigiilor privind schimbul de date. Totuși, aceasta ar trebui să fie o soluție de ultimă instanță.

Puteți găsi [recomandări referitoare la colaborarea cu co-solicitanții înregistrării](#) pe site-ul ECHA.

Alte sugestii

Este posibil ca solicitanții înregistrării să dorească să utilizeze date care nu sunt deținute de un membru al SIEF-ului. În acest caz, este necesar acordul proprietarului datelor. Se recomandă ca acest acord să fie valabil pentru toți co-solicitanții înregistrării, inclusiv pentru cei viitori. Astfel, co-solicitanții înregistrării vor putea să folosească datele fără a fi nevoiți să își negocieze individual accesul la ele.

3.3 Renunțarea la date

La ce se referă?

Regulamentul REACH prevede că ar putea să nu fie necesar sau posibil să se genereze informațiile solicitate în anexele VII-X. În astfel de cazuri, vi se permite să nu furnizați (cu alte cuvinte, să renunțați la) informațiile standard pentru efectul respectiv. Criteriile de renunțare sunt prezentate în REACH, în coloana 2 din anexele VII-X, iar criteriile pentru adaptarea cerințelor standard privind informațiile sunt descrise în anexa XI.

Utilizarea atentă a acestor opțiuni vă permite să evitați testele inutile pe animale. Dar este important de reținut că omiterea testării pe animale nu trebuie să compromită utilizarea substanțelor în condiții de siguranță.

ECHA a observat că testarea a fost frecvent omisă pe baza unor argumente științifice inadecvate sau insuficient justificate. În conformitate cu REACH, fiecare renunțare la cerințele standard privind informațiile pe care o solicitați trebuie să aibă loc în condițiile relevante stabilite fie în coloana a doua din anexele VII-X, fie la punctul relevant din anexa XI. În plus, trebuie să furnizați o justificare științifică valabilă în sprijinul deciziei de a renunța la testare pentru un anumit efect și trebuie să documentați în mod clar acest lucru în dosarul tehnic și, după caz, în raportul de securitate chimică.

În plus față de această justificare clară, bine documentată și detaliată, trebuie să prezentați documentele justificative pentru ca ECHA să poată evalua în mod independent valabilitatea acestora. Justificările de calitate slabă sau insuficient documentate pot conduce la acțiuni ulterioare din partea ECHA sau a statelor membre, în cazurile în care utilizarea substanțelor în condiții de siguranță ar putea fi compromisă.

Normele specifice prevăzute în coloana a doua din anexele VII-X

Pentru cele mai multe efecte, în coloana a doua se prevăd seturi specifice de condiții în baza cărora testul poate fi:

- (i) omis;
- (ii) înlocuit cu alte informații (existente sau care vor fi generate); de exemplu, un studiu de toxicitate la doză repetată pe termen scurt (28 de zile) poate fi înlocuit cu un studiu concludent de toxicitate subcronică (90 de zile);
- (iii) prezentat într-o etapă ulterioară sau
- (iv) adaptat într-un alt mod (de exemplu, la punctul 8.5 din anexa VIII, alegerea celei de a doua căi de expunere pentru testarea toxicității acute va depinde de natura substanței și de calea probabilă de expunere a omului).

Ar putea să nu fie nevoie de un test care nu este încă disponibil, dacă se poate demonstra că sunt îndeplinite anumite criterii, și anume condițiile menționate în coloana a doua privind adaptarea cerinței privind informațiile. În funcție de informațiile necesare, există o serie de posibilități diferite:

- De exemplu, dacă se furnizează o justificare care arată că substanța se poate aprinde spontan în aer la temperatura camerei, atunci testarea pentru corodarea/iritarea pielii, lezarea gravă/iritarea ochilor (punctele 8.1 și 8.2 din anexa VII și, respectiv, VIII) și sensibilizarea pielii (punctul 8.3 din anexa VII) (*in vitro* și *in vivo*) ar putea fi inutilă.
- Un alt exemplu este cazul în care un studiu de toxicitate acută (punctul 8.5 din anexa VIII) poate fi în general omis dacă substanța este clasificată ca fiind corozivă pentru piele (categoria 1). De la mijlocul anului 2016, în urma revizuirii cerinței privind efectuarea unui studiu de toxicitate cutanată acută (punctul 8.5 din anexa VIII), s-au introdus posibilități suplimentare de adaptare. De exemplu, testarea pe cale cutanată

nu este necesară dacă substanța nu îndeplinește criteriile de clasificare pentru toxicitate acută sau STOT SE și dacă se furnizează informații justificative suplimentare.

- Nu trebuie să efectuați un studiu de toxicitate subcronică (90 de zile) dacă este disponibil un studiu concludent de toxicitate pe termen scurt (28 de zile) care indică efecte toxice grave, în conformitate cu criteriile de clasificare a substanței drept STOT RE categoria 1 sau 2, și pentru care nivelul NOAEL-28 de zile, cu aplicarea unui factor corespunzător de incertitudine, permite extrapolarea la un NOAEL-90 de zile pentru aceeași cale de expunere.

În toate cazurile în care se utilizează normele specifice din coloana 2 pentru a omite un test, condițiile trebuie înregistrate în IUCLID, în fișa corespunzătoare efectului respectiv, cu folosirea motivului corespunzător din listele de selectare prevăzute.

Normele generale prevăzute în anexa XI

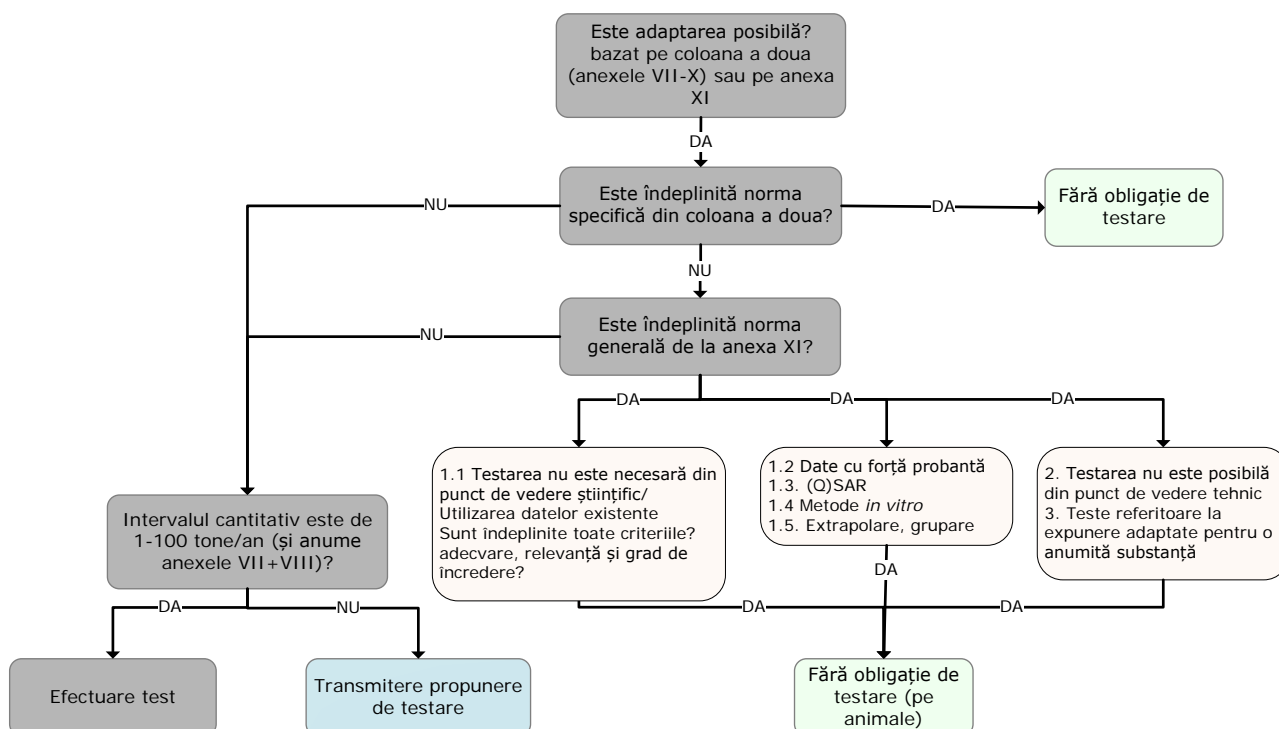
Subpunctele din anexa XI stabilesc norme generale care pot fi utilizate:

- la punctul 1 sunt descrise normele de adaptare a cerințelor de testare, care vor fi descrise mai pe larg în capitolele următoare;
- la punctele 2 și 3 sunt elaborate normele generale pentru omiterea testelor.

Când ar trebui folosite aceste opțiuni?

Figura 3 ilustrează procesul decizional pentru utilizarea diferitelor opțiuni de renunțare/adaptare.

Figura 3: Schema procesului decizional pentru adaptarea unei cerințe standard privind informațiile sau renunțarea la aceasta



Cum ar trebui procedat?

Procesul în patru etape de îndeplinire a cerințelor privind informațiile este descris în capitolul 3 din prezentul ghid practic. Rețineți că, în conformitate cu REACH, solicitanții înregistrării sunt obligați să furnizeze mai multe informații decât nivelul minim în legătură cu fiecare efect

specific (etapa 1). Aceasta presupune, de fapt, transmiterea „tuturor” sau a „oricăror” informații disponibile care pot fi „relevante”. Acest lucru poate servi la argumentarea unei renunțări.

Pentru indicații mai detaliate cu privire la utilizarea adaptărilor, consultați [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.5](#), precum și strategiile de testare integrate (STI) pentru efecte specifice din capitolul R.7 a-c.

Informații mai detaliate cu privire la opțiunile individuale de renunțare la informații sunt disponibile în capitolele de mai jos și în [Ghidul practic privind „Utilizarea și raportarea \(Q\)SAR”](#).

Pentru informații suplimentare privind înregistrarea în IUCLID, consultați capitolul 9.7.2 din manualul [„Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”](#).

Normele generale prevăzute la punctele 2 și 3 din anexa XI la REACH

Punctul 2: Testarea nu este posibilă din punct de vedere tehnic

Legislația REACH recunoaște că, în unele cazuri, testarea pentru anumite efecte nu este tehnic posibilă și, în acest caz, se poate renunța la testare. De exemplu, testarea poate să nu fie posibilă deoarece substanța nu este suficient de solubilă în apă.

În plus, testarea poate să nu fie posibilă din punct de vedere tehnic dacă metodele analitice disponibile nu sunt suficient de sensibile pentru a permite testarea unei anumite substanțe. În toate cazurile de acest tip, trebuie să prezentați o justificare clară a motivului pentru care testul nu este considerat posibil din punct de vedere tehnic și documente justificative.

Punctul 3: Teste referitoare la expunere adaptate pentru o anumită substanță

Legislația REACH permite „omiterea în baza scenariilor de expunere” a testelor menționate la punctele 8.6 și 8.7 din anexa VIII și a testelor din anexele IX și X.

Pentru a îndeplini condițiile pentru omitere în baza scenariilor de expunere, trebuie să furnizați:

- scenariile de expunere elaborate pentru substanța dumneavoastră în raportul de securitate chimică;
- o justificare adecvată și bine documentată, împreună cu documentația aferentă, care să îndeplinească toate condițiile enumerate și să se bazeze pe o evaluare completă și riguroasă a expunerii;
- demonstrarea condițiilor strict controlate aplicate substanței [descrise la articolul 18 alineatul (4) literele (a)-(f)].

Detalii privind substanțele cu risc scăzut care beneficiază de un regim tranzitoriu, produse sau importate în cantități cuprinse între 1-10 tone pe an (anexa III la REACH)

Dacă puteți demonstra că substanța dumneavoastră care beneficiază de un regim tranzitoriu, produsă sau importată în cantități cuprinse între 1-10 tone pe an, poate fi considerată ca având „risc scăzut”, ați putea să o înregistrați prin furnizarea unui set redus de informații, care să cuprindă numai proprietățile fizico-chimice.

Mai întâi, trebuie să confirmați faptul că substanța nu îndeplinește niciuna dintre cele două condiții stabilite în anexa III:

- a) există indicii că substanța ar putea avea proprietăți CMR sau PBT/vPvB;
- b) substanța ar fi probabil clasificată ca periculoasă în conformitate cu CLP (pentru oricare dintre proprietățile cu impact asupra sănătății umane și asupra mediului) și are utilizări dispersive sau difuze.

ECHA a publicat un inventar al substanțelor care sunt susceptibile de a îndeplini criteriile pentru a fi considerate periculoase și, prin urmare, de natură să impună furnizarea setului complet de informații standard din anexa VII.

Inventarul este menit să vă ajute să decideți dacă puteți să înregistrați substanța produsă sau importată în cantități cuprinse între 1-10 tone pe an, oferind informații limitate.

Pe lângă acest inventar, ECHA a publicat o [„listă de control” în cinci etape](#) care vă ajută să stabiliți dacă puteți beneficia de un număr redus de cerințe privind informațiile. În plus, vă oferim recomandări cu privire la [modul de utilizare a inventarului](#), cu exemple ilustrative.

În orice caz, aveți în continuare obligația să furnizați toate informațiile relevante disponibile pe care le dețineți despre substanță.

Nivelul de competență necesar

| | |
|---|---|
| Competență administrativă | Dacă rezultatele disponibile pot fi introduse direct în dosarul de înregistrare. |
| Competență științifică | Dacă trebuie luată o decizie cu privire la oportunitatea efectuării un test, în conformitate cu figura 3. |
| | Dacă sunt disponibile rezultatele unui test, dar ele trebuie să fie interpretate și trebuie să se stabilească o valoare relevantă pentru evaluare. |
| Competență științifică avansată ⁵ | Pentru oricare dintre abordările propuse la punctele 1.2, 1.3, 1.4 și 1.5 din anexa XI și pentru a evalua dacă pot fi furnizate justificări științifice și documente concludente pentru aceste date, care îndeplinesc toate condițiile. |
| | Dacă substanța dumneavoastră se află în inventarul conform anexei III și dacă este necesar să furnizați o justificare pentru eventuala respingere a motivelor de îngrijorare enumerate în inventar. |

Alte sugestii

Trebuie să documentați considerațiile de aplicare a scutirii prevăzute la anexa III în secțiunea 14 din dosarul IUCLID. Pentru mai multe detalii, consultați [exemplele de substanțe](#) vizate de anexa III de pe site-ul ECHA.

⁵ [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice - Evaluarea informațiilor disponibile - capitolul R4](#)

3.4 Generarea de date noi și transmiterea propunerilor de testare

Revederea tuturor informațiilor disponibile poate totuși să aibă ca rezultat concluzia că trebuie generate date noi în vederea îndeplinirii cerințelor privind informațiile. În cazul unui deficit de informații standard impuse de cerințele enumerate în anexele VII și VIII, vi se permite să generați informații noi, în timp ce pentru lipsa informațiilor impuse de cerințele din anexele IX și X sau a studiilor de urmărire a unora dintre studiile prevăzute în anexa VIII trebuie mai întâi să elaborați și să trimiteți la ECHA o propunere de testare, în cadrul dosarului de înregistrare⁶.

Ca o condiție prealabilă pentru a evita testele inutile pe animale, înainte de a efectua noi teste pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile, trebuie să evaluați mai întâi toate datele existente și disponibile (a se vedea capitolul 3.1). În practică, acest lucru mai înseamnă și că trebuie să fi analizat deja cu atenție normele privind renunțarea din coloana 2 (a se vedea capitolul 3.3) și normele generale de adaptare (a se vedea anexa XI la REACH și capitolele 3.3 și 4) înainte de a efectua teste pe animale.

Până la momentul la care devin disponibile rezultatele oricăror teste noi, trebuie, de asemenea, să aplicați măsuri adecvate de gestionare a riscurilor și să le documentați pe cele pe care le recomandați utilizatorilor din aval.

Necesitatea de a consemna considerațiile privind utilizarea alternativelor în momentul transmiterii unei propuneri de testare

Întrucât testarea pe animale vertebrate trebuie avută în vedere ca ultimă opțiune, începând din septembrie 2015 **trebuie** să consemnați considerațiile dumneavoastră privind metodele alternative și motivele pentru care este necesară testarea pe animale.

Aceste considerații ar trebui să ofere informații relevante care să abordeze fiecare posibilitate de adaptare prevăzută în coloana 2 din anexa aplicabilă (IX sau X) sau în anexa XI. Trebuie să furnizați aceste considerații în câmpul <Justification for type of information> (Justificare pentru tipul informațiilor) din IUCLID corespunzător fiecărui efect pentru care propuneți testarea pe vertebrate, folosind șablonul (de text liber) disponibil în acest câmp. Rețineți că aceste informații fac obiectul verificării integralității și vor fi diseminate.

Apoi trebuie să așteptați decizia ECHA privind propunerea dumneavoastră înainte de a putea efectua testul pe animale vertebrate. Mai multe informații despre examinarea propunerii de testare și luarea deciziilor sunt disponibile pe site-ul ECHA și în ghidul practic [Comunicarea cu ECHA pentru evaluarea dosarului](#).

⁶ În conformitate cu articolul 10 litera (a) punctul (ix) și cu articolul 12 alineatul (1) literele (d) și (e).

4. Alternative pentru evitarea testării pe animale

Diferitele posibilități prezentate în acest capitol corespund punctelor din anexa XI: forța probantă a datelor corespunde punctului 1.2, (Q)SAR corespunde punctului 1.3, datele *in vitro* corespund punctului 1.4, iar extrapolarea și categoriile corespund punctului 1.5.

4.1 Date cu forță probantă

La ce se referă?

Abordarea bazată pe forța probantă a datelor se referă de obicei la combinarea dovezilor din mai multe surse pentru a evalua o anumită proprietate. Prin urmare, aceasta poate fi o tehnică utilă în cazul în care, de exemplu, diferitele informații sau teste nu sunt suficiente în sine pentru a satisface o cerință standard privind informațiile, dar ar putea fi posibil să se combine punctele forte și punctele slabe ale studiilor individuale pentru a ajunge la o concluzie privind o anumită proprietate.

Expresia „forță probantă a datelor” (FPD) nu este bine definită din punct de vedere științific și nici nu constituie un concept oficial acceptat, caracterizat prin instrumente și proceduri definite⁷. Totuși, ea poate fi considerată o abordare bazată pe dovezi care implică o evaluare a ponderilor (valorilor) relative ale diferitelor informații disponibile care au fost culese. Acest concept poate fi pus în aplicare fie în mod obiectiv, utilizând o procedură formală, fie cu ajutorul avizului experților. Factori precum calitatea datelor, consecvența rezultatelor, natura și gravitatea efectelor, relevanța informațiilor vor avea o influență asupra ponderii atribuite dovezilor disponibile.

În cadrul legislației REACH, abordarea FPD este o componentă a procedurii decizionale privind proprietatea unei substanțe și, prin urmare, este o parte importantă a evaluării securității chimice.

Conceptul de FPD a fost utilizat și la elaborarea strategiilor de testare integrate. De exemplu, unele strategii care implică o secvență de teste definite pentru a aduna date cu forță probantă au fost oficializate în cerințele standard privind informațiile din REACH, de exemplu în cazul testării pentru corodarea/iritarea pielii/ochilor și mutagenitate. *Capitolul R.7a* al [Ghidului cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice](#) elaborat de ECHA oferă și alte exemple.

În sfârșit, conceptul de FPD are și o aplicabilitate specială în anexa XI la REACH, ca opțiune pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile din anexele VII-X, după cum urmează:

*„Testele pe animale pot fi evitate dacă există o forță probantă care indică proprietățile probabile ale unei substanțe. Această abordare poate fi aplicată dacă există suficiente informații din **mai multe surse independente** care conduc la concluzia că o substanță are (sau nu) o anumită proprietate periculoasă, în timp ce informațiile provenite dintr-o singură sursă sunt considerate insuficiente pentru a susține această afirmație [...].*

În cazul în care sunt disponibile suficiente dovezi pentru prezența sau absența unei anumite proprietăți periculoase:

- este oportun să se omită alte teste suplimentare pe animale vertebrate pentru proprietatea respectivă;

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

- se pot omite testele suplimentare care nu implică animale vertebrate.

În toate cazurile, este necesar să se prezinte o documentație corespunzătoare și de încredere."

Această dispoziție se referă în mod specific la utilizarea dovezilor din *mai multe surse*, în cazul în care informația din fiecare sursă luată individual poate fi considerată ca insuficientă.

Abordarea bazată pe forța probantă a datelor necesită prin natura sa utilizarea raționamentului științific, deci este necesar să furnizați o documentație adecvată și concludentă pentru a justifica utilizarea acestei abordări. Forța probantă a datelor nu va fi întotdeauna suficientă pentru a se evita testarea suplimentară, dar poate fi utilă pentru elaborarea unei strategii de testare integrate (STI), având în vedere că dovezile disponibile pot ajuta la stabilirea etapelor ulterioare și a celui mai adecvat test.

Capitolul de față detaliază sursele de informații care ar putea contribui la forța probantă a datelor.

Când ar trebui folosită această opțiune?

Odată culese datele existente, conceptul FPD vă oferă posibilitatea:

- de a utiliza informații sau studii care prezintă mai puțină încredere și care, luate separat, ar putea să nu fie adecvate pentru a fi considerate studii-cheie;
- de a ajunge la o concluzie referitoare la o proprietate a substanței; și astfel
- de a vă îndeplini cerințele privind informațiile.

Este o modalitate de a optimiza utilizarea tuturor informațiilor și a diverselor surse de date disponibile pentru un efect, care că pot furniza informații suficiente atunci când se utilizează în combinație cu alte studii, adică permit efectuarea unei analize FPD.

Este important să documentați și să explicați cum a fost utilizată abordarea bazată pe forța probantă a datelor într-o manieră credibilă, detaliată și transparentă. Este posibil să nu fie necesare informații suplimentare dacă argumentația dumneavoastră demonstrează că datele, combinate în FPD, descriu în mod adecvat proprietatea în cauză.

Cum ar trebui procedat?

În primul rând, abordarea FPD presupune culegerea tuturor informațiilor disponibile: cu cât volumul informațiilor este mai mare, cu atât este mai bine, ulterior fiind necesar ca acestea să fie evaluate de experți și să se analizeze dacă se poate construi un caz bazat pe forța probantă a datelor.

Culegerea tuturor informațiilor relevante

Pentru a începe construirea cazului bazat pe FPD, trebuie să culegeți toate informațiile existente și relevante, din toate sursele posibile. Pentru mai multe detalii cu privire la utilizarea, evaluarea și raportarea informațiilor existente, consultați capitolul 3.1.

Evaluarea pachetului complet pentru a ajunge la concluzii referitoare la o proprietate

Forța probantă cumulată: „centralizarea” informațiilor

Pot exista numeroase studii disponibile pentru aceeași substanță testată pentru același efect, care nu sunt considerate suficient de concludente sau care nu îndeplinesc condițiile pentru a fi considerate studii-cheie. Cu toate acestea, când sunt utilizate împreună, rezultatele studiilor pot indica un efect la aproximativ aceeași concentrație și durată. În astfel de cazuri, ar putea exista o justificare pentru utilizarea colectivă a tuturor acestor studii în scopul stabilirii unor concluzii referitoare la un efect specific și al îndeplinirii unei cerințe privind informațiile.

Exemple de studii care nu sunt adecvate pentru a fi considerate studii-cheie:

- Testele problematice: dacă nu se poate determina o estimare rezonabilă a concentrației de expunere, rezultatul testului trebuie luat în considerare cu prudență, cu excepția cazului în care face parte dintr-o abordare bazată pe forța probantă a datelor
- Studiile cu punctaj Klimisch 2, 3 și 4
- Studiile efectuate în conformitate cu ghiduri nestandard

Exemplu (toxicitate pe termen scurt la pești)

Pentru a oferi informații privind un efect inclus în punctul 9.1.3 din anexa VIII (toxicitate pe termen scurt la pești), este posibil să aveți:

- date valabile privind toxicitatea la pești, disponibile doar pentru un regim de expunere de scurtă durată (de exemplu, 24 de ore);
- teste cu o expunere de peste 96 de ore, dar care nu pot fi considerate de încredere (de exemplu, din cauza documentației insuficiente), deși furnizează informații potrivit cărora efectul principal se produce în primele 24 de ore. Prin urmare, valoarea obținută la 24 de ore ar putea fi utilizată;
- date privind toxicitatea pentru diferite momente ale testului de 72 de ore. Astfel, curba timp-efect poate permite extrapolarea valorii la 96 de ore.

La evaluarea datelor existente, se poate anticipa că nu vor fi disponibile toate informațiile din studiu, pentru a permite evaluarea deplină a tuturor considerațiilor de mai sus. Cu toate acestea, studiile pot fi de bună calitate și pot fi luate în considerare în cadrul unei abordări bazate pe forța probantă a datelor. Asigurați-vă că dețineți informații esențiale care vă dau o anumită încredere că datele utilizate sunt de bună calitate.

În cazul în care există astfel de circumstanțe, este esențial să știți dacă testul a fost efectuat în conformitate cu ghidurile standard de testare, iar metoda folosită în cadrul studiului trebuie să fie consemnată. În plus, în dosarul tehnic trebuie incluse informațiile esențiale. Acestea sunt:

- (i) identificarea substanței de testare;
- (ii) puritatea eșantionului;
- (iii) speciile testate; și
- (iv) durata testului. Mai multe îndrumări sunt disponibile în Ghidul privind înregistrarea.

Gestionarea rezultatelor contradictorii ale studiilor

O abordare FPD poate fi utilizată atunci când rezultatele mai multor studii disponibile sunt contradictorii: fiecare studiu va fi evaluat și i se va atribui o pondere în funcție de metoda de testare, calitatea datelor și efectul analizat. Apoi, concluzia va fi stabilită în funcție de diferitele ponderi.

Rețineți că datele *in vivo* (informații extrapolate) și *in vitro* de înaltă calitate au, în general, o pondere mai mare la luarea deciziei decât o metodă QSAR sau o metodă *in vitro* internă.

Avizul experților

Avizul experților este esențial în crearea și evaluarea pachetului FPD, adică atunci când se analizează gradul de încredere, relevanța și adecvarea, când se integrează și se compară diferite informații și când se atribuie o pondere fiecărei informații.

Experții care furnizează acest aviz științific trebuie să aibă competențe în ceea ce privește

efectele și metodele de studiu relevante, deoarece vor trebui să evalueze gradul de încredere, relevanța și adecvarea datelor disponibile și să stabilească dacă dovezile combinate sunt suficiente pentru a trage o concluzie cu privire la proprietățile sau potențialele efecte ale substanței.

În situația în care datele de testare nu sunt disponibile sau nu permit o concluzie clară, utilizarea altor informații și avizul experților pot permite stabilirea unei concluzii.

Pentru ca acest aviz al experților să fie transparent și inteligibil, este esențial ca toate informațiile utilizate, toate etapele parcurse în cadrul procesului de evaluare și toate concluziile la care s-a ajuns să fie pe deplin documentate și justificate din punct de vedere științific în dosarul tehnic.

Raportarea și înregistrarea informațiilor relevante

Pentru a îndeplini cerința privind informațiile referitoare la un efect, trebuie să prezentați abordarea dumneavoastră FPD în secțiunea corespunzătoare efectului respectiv din dosarul IUCLID. Pentru fiecare dovadă trebuie să creați o fișă de studiu privind efectul (FSE) individuală și să selectați „weight of evidence” (forță probantă a datelor) în câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului).

Apoi, trebuie să furnizați informațiile sub forma unui rezumat detaliat al studiului: trebuie să completați toate informațiile relevante în secțiunile din FSE „Administrative data” (Date administrative) [cum ar fi „Type of information” (Tipul informațiilor) și „Reliability” (Grad de încredere)], „Data source” (Sursa datelor), „Materials and methods” (Materiale și metode) și „Results and discussion” (Rezultate și discuții) (a se vedea studiile de caz la finalul capitolului).

Fiecare FSE prezentată în cadrul abordării FPD va face obiectul unei verificări a integralității în timpul procesului de înregistrare, la fel ca FSE prezentate drept studii-cheie.

Pentru mai multe informații privind întocmirea dosarelor de înregistrare în formatul IUCLID și verificarea integralității, consultați [manualul „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”](#): capitolul 9.7.4, pentru exemple de completare a fișelor de studiu privind efectul, precum și anexa 2.

Recomandări

- 1 Creați un rezumat al efectului, pe baza diferitelor FSE, care să prezinte succint constatările privind efectul și o motivare a concluziei la care ați ajuns;
- 2 Prezentați date suficiente pentru fiecare element care contribuie la forța probantă a datelor, pentru ca ECHA să poată să evalueze dovezile globale și pentru a demonstra că informațiile combinate permit obținerea unei concluzii raționale referitoare la proprietățile fizico-chimice, ecotoxicologice și toxicologice intrinsece ale substanței;
- 3 Documentați în mod clar și transmiteți considerațiile dumneavoastră științifice privind dovezile și raționamentul general, pentru ca ECHA să poată să evalueze dovezile globale în mod imparțial;
- 4 Toate fișele de studiu privind efectul care fac parte dintr-o abordare FPD **trebuie să fie marcate** ca atare în câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului);
- 5 Datele nu trebuie marcate drept „forță probantă” dacă solicitantul înregistrării intenționează să renunțe la studiu în baza coloanei 2 din anexele VII-X la REACH;
- 6 Furnizați **rezumate detaliate ale studiilor** pentru fiecare studiu utilizat în cadrul unei abordări FPD;

7 Analizați întotdeauna calitatea datelor disponibile, consecvența rezultatelor, gravitatea și tipul efectelor, precum și relevanța datelor disponibile pentru proprietatea respectivă.

Nivelul de competență necesar

Așa cum s-a precizat mai sus, este necesară competență științifică pentru fiecare efect, cu excepția cazului în care datele disponibile sunt introduse în IUCLID. Fiecare caz va fi diferit.

| | |
|--|--|
| Competență administrativă | Dacă rezultatele disponibile ale unui test, inclusiv punctajele Klimisch relevante, pot fi introduse direct în dosarul de înregistrare. |
| Competență științifică | Dacă rezultatele disponibile necesită o interpretare sau acordarea de punctaje Klimisch pentru a stabili o valoare relevantă pentru evaluarea ulterioară. |
| Competență științifică avansată | Dacă există mai multe surse de dovezi, indiferent dacă provin din date experimentale sau nu, acestea pot fi folosite ca alternative la testele standard; folosirea abordării bazate pe forța probantă a datelor și asigurarea documentației concludente corespunzătoare; evaluarea condițiilor de la punctul 1.2 din anexa XI. |

Alte sugestii

1 Dosarul trebuie să conțină întotdeauna o justificare bine documentată și valabilă pentru adaptarea cerințelor standard privind informațiile, bazată pe argumente științifice, și o documentare a dovezilor respective.

2 ECHA acceptă o abordare FPD numai dacă este susținută de mai multe fișe FSE în IUCLID, precum și de documentarea corespunzătoare a diferitelor surse de dovezi; trebuie să folosiți semnalizatoarele corecte în FSE și să aveți un rezumat general al efectului, care să înglobeze și celelalte FSE legate de fiecare dintre dovezi.

3 ECHA a observat că solicitanții înregistrării au utilizat necorespunzător sau inadecvat abordarea FPD, încercând să utilizeze mai multe surse de informații existente mai puțin adecvate.

Ca excepție, atunci când se poate utiliza o argumentare solidă pentru a justifica neefectuarea unui test în virtutea lipsei expunerii, nu trebuie să marcați fișa de studiu privind efectul ca „weight of evidence” (forță probantă a datelor), ci să indicați faptul că renunțați la date, selectând motivul „exposure considerations” (considerații legate de expunere). Apoi trebuie să prezentați justificări cantitative adecvate, bazate pe scenariile de expunere elaborate în raportul de securitate chimică (RSC).

4 Și metodologiile avansate precum toxicogenomica pot furniza informații privind evaluarea riscurilor, pot facilita procesul de luare a deciziilor privind conceperea unor strategii de testare eficiente și eficace și pot oferi o bază mecanicistă pentru discutarea modului de acțiune, a relevanței biologice a efectelor observate în studiile *in vivo* și a relevanței pentru om.

Studii de caz

Studiu de caz 1: aplicare adecvată a unei abordări FPD, pentru efectul „Water solubility” (Solubilitate în apă), bazată pe două surse de dovezi: extrapolare și estimare QSAR.

Într-un astfel de caz, trebuie furnizate două fișe principale ale studiilor privind efectul (FSE) care să însoțească fișa FSE pentru substanța-sursă. Fișa FSE însoțitoare poate fi folosită ca

bază doar pentru o abordare prin extrapolare (nu și pentru forța probantă a datelor).

Prima FSE (a) stă la baza abordării prin extrapolare. Este vorba de un rezultat experimental pentru o substanță înrudită din punct de vedere structural (analog, sursa extrapolării), câmpul <Type of information> (Tipul informațiilor) are valoarea „experimental study” (studiu experimental), câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului) este completat cu „key study” (studiu-cheie), iar caseta corespunzătoare rezumatului detaliat al studiului este bifată. Toate câmpurile relevante pentru un rezumat detaliat al studiului (RDS) sunt completate, inclusiv interpretarea și concluzia solicitantului înregistrării. De asemenea, solicitantul înregistrării poate anexa un document justificativ sau un raport la FSE.

Cea de a doua FSE (b) este **ținta** extrapolării (rezultatul extrapolării) și servește drept extrapolare de la substanța-suport (analog structural sau surrogat); câmpul <Type of information> (Tipul informațiilor) are valoarea „read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)” [Extrapolare de la substanța-suport (analog structural sau surrogat)], iar câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului) este completat cu „weight of evidence” (forță probantă a datelor). Se face referință încrucișată la FSE (a), care reprezintă studiul-sursă în câmpul „Cross-reference” (Referință încrucișată). În câmpul <Justification for type of information> (Justificare pentru tipul informațiilor) se furnizează o justificare pentru abordarea bazată pe extrapolare. De asemenea, solicitantul înregistrării poate anexa un document justificativ sau un raport la FSE.

Cea de a treia FSE (c) este o estimare (Q)SAR, în care câmpul <Type of information> (Tipul informațiilor) are valoarea „(Q)SAR”, câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului) este completat cu „weight of evidence” (forță probantă a datelor) și toate câmpurile necesare pentru un rezumat detaliat al studiului au fost completate. În câmpurile <Justification for type of information> (Justificare pentru tipul informațiilor) și <Attached justification> (Justificare atașată) se furnizează documentația care stă la baza estimării QSAR.

Se creează un rezumat al efectului care include constatările principale din fișele individuale ale studiilor privind efectul. În plus, solicitantul înregistrării documentează și modul în care a ajuns la o concluzie privind proprietatea substanței din abordarea FPD.

Pentru mai multe informații, consultați capitolul 9.7.2 din [manualul „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”](#).

Studiu de caz 2: aplicare incorectă a abordării bazate pe forța probantă a datelor

Se furnizează o singură FSE, marcată drept „weight of evidence” (forță probantă a datelor) [în câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului)], și aceasta prezintă un studiu experimental Klimisch-4.

Aceasta nu este suficientă pentru a efectua o evaluare sau pentru a îndeplini cerința privind informațiile. Prin urmare, este important ca solicitantul înregistrării să elaboreze un pachet mai solid de dovezi, apelând la surse suplimentare de informații, și ca acestea să documenteze fiecare dovadă și să argumenteze concluziile privind efectul.

4.2 (Q)SAR

La ce se referă?

Modelele privind relația structură-activitate (SAR) și relația cantitativă structură-activitate (QSAR) – denumite în mod colectiv (Q)SAR – sunt modele teoretice, informatizate, care pot fi utilizate pentru estimarea cantitativă sau calitativă a proprietăților fizico-chimice, biologice [de exemplu, efectele (eco)toxicologice] și a celor privind evoluția în mediu a substanțelor, pornind de la cunoașterea structurii lor chimice. Aceste modele sunt incluse în pachete software gratuite sau cu plată.

Utilizarea (Q)SAR (denumită și abordare *in silico*) vă permite să evitați testările care nu sunt necesare, inclusiv testarea pe animale, dacă informațiile obținute sunt suficiente pentru a îndeplini cerințele privind informațiile. Totuși, aceste estimări pot fi considerate valabile și pot fi utilizate numai dacă sunt îndeplinite anumite condiții.

Abordarea care utilizează modelele (Q)SAR urmărește să prevadă proprietățile intrinsece ale produselor chimice folosind diverse baze de date și modele teoretice în locul efectuării de teste. Pe baza cunoștințelor privind structura chimică, QSAR asociază în mod cantitativ caracteristicile unui produs chimic de o măsură a unei anumite activități, în timp ce modelele SAR permit obținerea unor concluzii calitative cu privire la prezența sau absența unei proprietăți a substanței, pe baza unei caracteristici structurale a substanței.

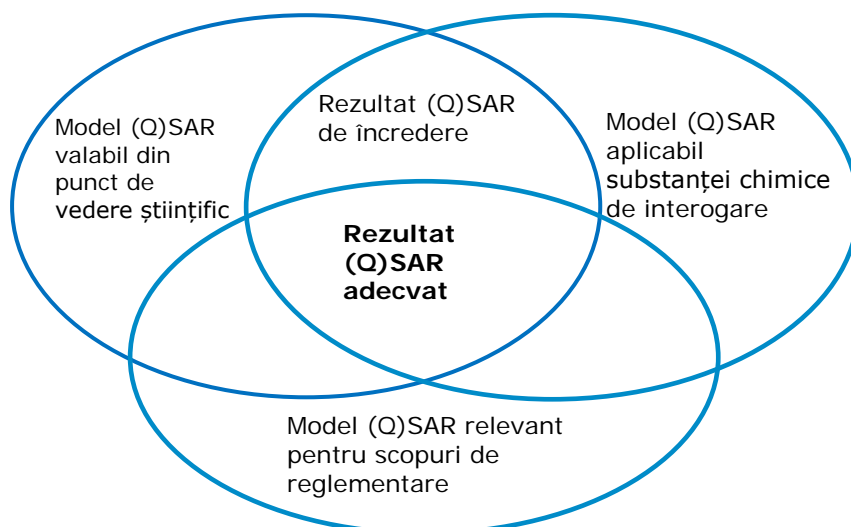
La fel ca în cazul oricăror alte forme de date, trebuie să prezentați documente suficiente pentru a permite o evaluare independentă a rezultatelor. Mai multe detalii cu privire la modelele (Q)SAR sunt disponibile în Ghidul practic privind „Utilizarea și raportarea (Q)SAR”.

Când ar trebui folosită această opțiune?

Estimările (Q)SAR pot fi utilizate în locul testării, ca adaptare acceptabilă, numai dacă sunt disponibile rezultate (Q)SAR adecvate, adică dacă sunt îndeplinite condițiile stabilite la punctul 1.3 din anexa XI la REACH:

- (i) substanța trebuie să se încadreze în domeniul de aplicabilitate al modelului;
- (ii) rezultatele trebuie obținute cu ajutorul unui model valabil din punct de vedere științific;
- (iii) rezultatele trebuie să fie suficiente pentru scopurile clasificării, etichetării și ale evaluării riscurilor; și
- (iv) informațiile trebuie să fie bine documentate.

Figura 4: Schema de identificare a unui rezultat (Q)SAR adecvat.



Valabilitatea științifică a modelului este evaluată în conformitate cu următoarele principii:

- (i) un efect definit;
- (ii) un algoritm lipsit de ambiguitate;
- (iii) un domeniu de aplicabilitate definit;
- (iv) măsuri adecvate ale gradului de potrivire, robusteții și predictibilității; și
- (v) o interpretare mecanicistă, dacă este posibil.

Anumite proprietăți și efecte simple pot fi estimate în mod credibil prin utilizarea unor modele (Q)SAR, dacă substanțele intră în domeniul de aplicabilitate a modelului, în timp ce pentru efectele de nivel superior (Q)SAR poate oferi numai indicații preliminare cu privire la tipul de toxicitate pe care substanța îl poate prezenta.

Este nevoie de experiență și de o înțelegere aprofundată a modelelor QSAR pentru a verifica gradul de încredere și de adecvare al estimărilor.

Cum ar trebui procedat?

În general, ar trebuie să utilizați rezultatele (Q)SAR în cadrul unei abordări bazate pe forța probantă a datelor (a se vedea capitolul 4.1 din acest ghid) sau al unei strategii de testare integrate.

Experiența ECHA în ceea ce privește utilizarea adaptărilor pentru a răspunde cerințelor standard privind informațiile arată că nu există soluții (Q)SAR simple pentru efectele complexe asupra sănătății, cum ar fi toxicitatea la doze repetate, toxicitatea asupra dezvoltării și asupra funcției de reproducere în general.

Atunci când se utilizează estimări (Q)SAR, trebuie să folosiți toate modelele (Q)SAR disponibile pentru efectul respectiv. Modelele disponibile trebuie să fie independente (diferite în ceea ce privește formalismul estimării și datele care stau la baza acestora).

Trebuie să verificați dacă substanța dumneavoastră (țintă) se încadrează în domeniul de aplicabilitate (DA) al modelului. În practică, trebuie să verificați următoarele elemente:

- (i) domeniul descriptorilor;
- (ii) domeniul structural, domeniile mecanicist și metabolic, dacă este posibil.

Existența unor analogi structurali apropiați în setul de instruire al modelului crește credibilitatea estimării, în special dacă analogii sunt estimați corect sau se încadrează în marja acceptabilă de eroare. Analogii pot fi căutați în setul de instruire și/sau de testare al modelului, precum și în bazele de date disponibile (de exemplu, în baza de date a setului de instrumente QSAR al OCDE – QSAR Toolbox).

În sfârșit, trebuie să furnizați documentația corespunzătoare pentru a vă susține justificarea:

- (i) formatul de raportare a estimărilor (Q)SAR (QPRF) pentru documentarea estimării; și
- (ii) formatul de raportare a modelului (Q)SAR (QMRF) pentru documentarea modelului.

În timp ce QMRF este o descriere generală a modelului și este de obicei pus la dispoziție de către dezvoltator, QPRF este un format specific estimării și trebuie să fie elaborat pentru fiecare estimare.

Mai multe detalii și îndrumări privind utilizarea datelor (Q)SAR sunt disponibile în [Ghidul practic privind „utilizarea și raportarea \(Q\)SAR”](#) și în [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.6.](#)

Nivelul de competență necesar

Competență științifică avansată

Pentru înțelegerea modelelor de calcul (Q)SAR, deoarece utilizarea, justificarea și documentarea acestor date face obiectul unor norme foarte specifice; evaluarea condițiilor de la punctul 1.3 din anexa XI.

Alte sugestii

- 1 Nu luați în considerare estimările care îndeplinesc numai unele dintre condițiile specificate la punctul 1.3 din anexa XI la REACH sau explicați motivul pentru care menționați aceste estimări. Cu cât rezultatul estimat este mai aproape de un prag specificat în reglementări, cu atât mai exactă trebuie să fie estimarea.
- 2 Formularul QMRF care descrie valabilitatea științifică a modelului poate fi anexat la fișa de studiu privind efectul, în timp ce QPRF pentru estimarea specifică trebuie să fie anexat întotdeauna sau trebuie să se furnizeze informații echivalente în câmpul precompletabil <Justification for type of information> (Justificare pentru tipul informațiilor) din IUCLID.
- 3 Utilizarea QSAR Toolbox al OCDE nu înlocuiește necesitatea întocmirii unui QPRF pentru a descrie raționamentul științific și nici necesitatea furnizării de dovezi în sprijinul estimării.
- 4 Luați în considerare proprietățile chimice specifice ale substanței dumneavoastră pentru a decide dacă substanța se încadrează în domeniul de aplicabilitate al modelului sau dacă estimarea poate fi dificilă. De exemplu, informațiile referitoare la reactivitate sau modurile specifice de acțiune pot evidenția structuri în care este de așteptat o toxicitate excesivă, iar estimările ar putea fi mai puțin exacte.

4.3 Date *in vitro*

La ce se referă?

Un test efectuat *in vitro* (latină: „în sticlă”) se realizează într-un mediu controlat, cum ar fi o eprubetă sau o placă Petri, în afara unui organism viu. În schimb, un test efectuat *in vivo* (latină: „în viu”) este unul care folosește un organism viu, de exemplu un animal vertebrat.

Rezultatele obținute în urma aplicării metodelor *in vitro* potrivite pot indica prezența unei anumite proprietăți sau pot fi importante pentru a înțelege modul în care acționează substanța. În acest context, „potrivit” înseamnă un test suficient de bine elaborat în conformitate cu criteriile de elaborare a testelor recunoscute internațional (de exemplu, criteriile de prevalidare ale Centrului European pentru Validarea Metodelor Alternative /ECVAM). Validarea este procesul prin care se stabilesc gradul de încredere și relevanța unei proceduri pentru un scop specific.

În urma promovării metodelor alternative, câteva metode de testare *in vitro* au obținut validarea internațională și sunt acceptate pentru îndeplinirea cerințelor normative.

Atunci când testul *in vitro* se utilizează ca adaptare, iar rezultatele sale indică absența unei proprietăți intrinsece, testul standard poate fi în continuare necesar pentru a confirma absența proprietății respective. Fac excepție testele *in vitro* pentru care rezultatele negative pot fi acceptate, atunci când sunt utilizate ca parte a unei abordări integrate. De exemplu, atunci când testele *in vitro* sunt deja acceptate ca cerințe standard privind informațiile (de exemplu, pentru efecte precum corodarea/iritarea pielii și lezarea gravă/iritarea ochilor) sau sunt etape esențiale într-o strategie de testare integrată standard (de exemplu, în cazul mutagenității).

În toate cazurile, datele generate prin utilizarea metodelor *in vitro* trebuie obținute cu ajutorul unei metode valabile din punct de vedere științific și trebuie să fie adecvate scopului de clasificare și etichetare și/sau de evaluare a riscurilor. La fel ca în cazul oricăror alte forme de date, trebuie să prezentați documente suficiente pentru a permite o evaluare independentă a rezultatelor.

În UE, centrul ECVAM este responsabil de coordonarea validării științifice a noilor metode de testare alternative. S-au identificat cinci etape principale în evoluția noilor metode de testare, și anume: elaborarea testului, faza de prevalidare, faza de validare, evaluarea independentă și evoluția finală spre acceptare de către reglementări.

Procesul de prevalidare este esențial pentru a garanta că orice metodă inclusă într-un studiu de validare oficial îndeplinește în mod corespunzător criteriile de acceptare în studiu. Principiile de prevalidare și validare, ca și criteriile de efectuare a studiilor de validare a metodelor de testare noi și actualizate, sunt descrise în [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.4](#) și sunt preluate din ghidul 34 al OCDE. Informații mai detaliate cu privire la utilizarea acestor metode *in vitro* sunt disponibile în ghid și la adresa <http://ecvam.jrc.it/>.

Categorii de metode și date *in vitro*

Există trei categorii de metode și date *in vitro* care pot fi utilizate în scopul înregistrării substanțelor conform Regulamentului REACH.

(i) Metode *in vitro* validate

Metodele *in vitro* validate, odată ce au fost acceptate din punct de vedere științific în conformitate cu principiile de validare acceptate la nivel internațional, sunt de obicei enumerate în Regulamentul privind metodele de testare și/sau în ghidurile de testare ale OCDE și pot înlocui total sau parțial un test *in vivo* în funcție de scopul pentru care a fost validată și adoptată metoda.

Anumite metode de testare *in vitro* se încadrează în informațiile standard solicitate la diferite niveluri cantitative (de exemplu, testele *in vitro* pentru iritarea pielii sau a ochilor, testele *in vitro* pentru evaluarea mutagenității). Acestea sunt metode validate care s-au dovedit adecvate și potrivite pentru furnizarea de informații care pot fi folosite pentru clasificare și etichetare și/sau pentru evaluarea riscurilor.

(ii) Metode *in vitro* prevalidate

Testele *in vitro* care îndeplinesc criteriile de prevalidare acceptate la nivel internațional sunt considerate potrivite și pentru utilizări conform REACH dacă rezultatele acestor teste indică o anumită proprietate periculoasă. În schimb, dacă rezultatele metodelor prevalidate nu indică o proprietate periculoasă (rezultate negative), acestea trebuie confirmate de testul relevant prevăzut în anexele VII-X pentru efectul respectiv (punctul 1.4 din anexa XI). Ca alternativă, rezultatele pot fi incluse într-o abordare bazată pe forța probantă a datelor (FPD).

Atunci când se folosesc date din metode *in vitro* prevalidate, în dosarul de înregistrare trebuie menționate criteriile ECVAM pentru includerea în faza de prevalidare, inclusiv dovezi privind reproductibilitatea metodei, relevanța sa mecanicistă și capacitatea sa predictivă.

(iii) Metode *in vitro* care nu au fost prevalidate

În plus, pot fi folosite metode prevalidate și alte date *in vitro* (care nu au fost prevalidate) în contextul culegerii de informații în vederea furnizării de date suplimentare pentru evaluarea și interpretarea datelor *in vivo* sau *in vitro*, în cadrul mecanismului de acțiune (de exemplu, datele *in vitro* cinetice, toxicogenomice, metabolomice) și în sprijinul adaptării regimului standard de testare prevăzut în anexa XI (utilizarea datelor existente, extrapolarea și gruparea substanțelor chimice și/sau forța probantă a datelor).

Trebuie să definiți întotdeauna scopul utilizării acestor metode într-o justificare științifică clară și bine documentată. Dacă este cazul, trebuie precizate criteriile pe baza cărora se stabilește că metoda este potrivită (de exemplu, metode prevalidate folosite ca dovadă).

Când ar trebui folosită această opțiune?

În conformitate cu articolul 13 alineatele (1) și (3), testele *in vitro* sunt adecvate pentru a genera informații privind proprietățile intrinsece înainte de a examina posibilitatea efectuării de teste *in vivo* pe animale. Punctul 1.2 din Anexa XI la Regulamentul REACH prevede că „metode[le] de testare noi, neincluse încă în metodele de testare menționate la articolul 13 alineatul (3)” și care pot fi încă în etapa de prevalidare pot fi luate în considerare în cadrul abordării bazate pe forța probantă a datelor.

Anexelor REACH li s-au adus modificări care favorizează metode alternative de testare, inclusiv metode *in vitro*. Acestea intră în vigoare în două etape: mai întâi pentru iritarea pielii și a ochilor și toxicitatea cutanată acută, iar apoi pentru sensibilizarea pielii.

Noile cerințe privind corodarea/iritarea pielii, lezarea gravă/iritarea ochilor și sensibilizarea pielii transformă testarea care nu implică animale în opțiune implicită, în timp ce o altă modificare prevede posibilități suplimentare de adaptare pentru a aborda toxicitatea cutanată acută. În cele mai multe cazuri, informațiile necesare pentru clasificarea sau evaluarea riscului unei substanțe vor fi obținute numai prin studii *in vitro*.

Prin urmare, datele *in vitro* pot fi folosite pentru a înlocui parțial sau total cerințele privind informațiile care ar trebui altfel să fie generate cu ajutorul datelor *in vivo*. Cu toate acestea, și datele *in vitro* pentru un efect specific, inclusiv cele generate prin metode care nu îndeplinesc criteriile de validare acceptate la nivel internațional (adecvarea și caracterul potrivit), trebuie luate în considerare și prezentate în dosarul de înregistrare ca parte a tuturor informațiilor disponibile, putând fi folosite într-o abordare bazată pe forța probantă a datelor (punctul 1.2 din anexa XI) sau ca sprijin în gruparea substanțelor (punctul 1.5 din anexa XI).

Cum ar trebui folosită această opțiune?

Evaluarea și raportarea adecvării și a caracterului potrivit

Înainte de a include o metodă de testare *in vitro* validată în dosarul de înregistrare, trebuie să evaluați criteriile de calitate pentru efectul respectiv și să le menționați raportați în fișa de studiu privind efectul (FSE) relevantă din IUCLID. Dacă metoda este prevăzută în Regulamentul UE privind metodele de testare sau în ghidurile de testare ale OCDE, adecvarea în vederea utilizării pentru un efect specific a fost deja evaluată la nivel internațional, iar metoda poate fi folosită pentru a înlocui parțial sau total testele pe animale.

Trebuie să luați în considerare orice limitări descrise în protocolul metodei de testare sau în ghidurile tehnice. De exemplu, unele metode *in vitro* sunt adecvate numai pentru estimarea rezultatelor pozitive (indicarea unei proprietăți periculoase), dar nu și pentru rezultate negative.

De asemenea, trebuie să vă asigurați că substanța dumneavoastră este potrivită pentru a fi testată cu ajutorul modelului *in vitro* ales, deoarece pot exista limitări ale domeniului de aplicabilitate al testului.

Dacă doriți să utilizați metode *in vitro* prevalidate pentru a îndeplini cerințele privind informațiile prevăzute de REACH, trebuie să îndepliniți condițiile specificate la punctul 1.4 din anexa XI și să evaluați dacă metoda este potrivită în raport cu criteriile ECVAM înainte de a raporta rezultatele în dosarul IUCLID. Dacă doriți să utilizați orice alte metode *in vitro* în cadrul unei abordări FPD, trebuie mai întâi să evaluați calitatea metodei și standardele de calitate (reproductibilitatea rezultatelor testelor) înainte să includeți considerațiile dumneavoastră în dosarul IUCLID în cadrul FSE.

Utilizarea în scopul clasificării și al etichetării și/sau al evaluării riscurilor

Pentru clasificare, etichetare și/sau evaluarea riscurilor se pot folosi numai metode *in vitro* validate și prevalidate, în condiții specifice. Dacă folosiți o metodă *in vitro* validată prevăzută în anexele VII-X sau o metodă de testare prevalidată care indică faptul că substanța are proprietăți periculoase, rezultatele pot fi considerate adecvate pentru clasificare, etichetare și/sau evaluarea riscurilor. Alte date *in vitro* pot fi folosite doar în cadrul abordării FPD, în vederea sprijinirii procesului de luare a deciziilor.

În ceea ce privește lezarea gravă/iritarea ochilor (punctul 8.2 din anexa VII), trebuie să culegeți sau să generați informații pentru clasificarea și evaluarea riscului substanței prin studii *in vitro*. În unele cazuri, se pot utiliza studii *in vitro* combinate, acestea fiind suficiente. În alte cazuri în care nu pot fi stabilite concluzii cu privire la C&E, studiile *in vivo* ar putea fi necesare în continuare pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile în conformitate cu anexa VIII punctul 8.2, coloana 2. Același principiu se aplică și în cazul proprietății „corodarea/iritarea pielii”.

În ceea ce privește sensibilizarea pielii (punctul 8.3 din anexa VII) și având în vedere modificările anexelor la REACH, dacă nu se pot trage concluzii din aceste teste **sau** dacă metodele de testare *in vitro/in chemico* disponibile nu sunt aplicabile pentru substanță (a se vedea scenariul 2), este posibil să vi se permită să efectuați un test *in vivo* (punctul 8.3.2 din anexa VII).

Recomandări

1 Datele generate din metode de testare *in vitro* (validate și prevalidate) se pot folosi conform REACH cu condiția ca informațiile privind efectul periculos să fie suficiente pentru clasificare și etichetare și/sau pentru evaluarea riscurilor.

2 Tehnologiile *in vitro* avansate pot furniza informații valoroase privind modul în care acționează substanțele și pot face parte dintr-o justificare bazată pe extrapolare sau pe

categorii.

3 Datele *in vitro* obținute prin metode (care nu au fost) prevalidate pot fi utilizate numai ca informații de sprijin (de exemplu, ca parte a unei justificări FPD).

4 Întotdeauna trebuie să raportați rezultatele în mod detaliat, clar, incluzând condițiile de testare și interpretarea utilității rezultatelor în dosarul de înregistrare. Acest lucru este aplicabil dacă studiul este folosit ca studiu-cheie sau în cadrul abordării bazate pe forța probantă a datelor.

5 Limitările unei metode trebuie să fie comunicate în mod clar; de exemplu, este posibil ca metodele de testare *in vitro* să nu reproducă toate procesele metabolice care pot fi relevante pentru toxicitatea chimică care au loc *in vivo*.

6 Trebuie îndeplinite condițiile specificate la punctul 1.4 din anexa XI la Regulamentul REACH.

Nivelul de competență necesar

| | |
|--|--|
| Competență administrativă | Dacă rezultatele disponibile ale unui test, inclusiv punctajele Klimisch relevante, pot fi introduse direct în dosarul de înregistrare. |
| Competență științifică | Dacă rezultatele disponibile necesită o interpretare sau acordarea de punctaje Klimisch pentru a stabili o valoare relevantă pentru evaluarea ulterioară. |
| Competență științifică avansată | Dacă există mai multe surse de dovezi, indiferent dacă provin din date experimentale sau nu, acestea pot fi folosite ca alternative la testele standard; folosirea abordării bazate pe forța probantă a datelor și asigurarea documentației concludente corespunzătoare; evaluarea condițiilor de la punctul 1.4 din anexa XI. |

Alte sugestii

Raportarea metodelor in vitro în IUCLID în funcție statutul validării acestora⁸

Atunci când utilizați rezultatele unei metode *in vitro* validate în dosarul dumneavoastră de înregistrare în vederea îndeplinirii cerințelor prevăzute de REACH, trebuie să furnizați un rezumat detaliat al studiului sau un rezumat al studiului în dosarul dumneavoastră de înregistrare IUCLID. Va trebui să furnizați o descriere suficient de detaliată a condițiilor de testare, a rezultatelor și o interpretare a acestora în scopul luării deciziilor privind clasificarea și etichetarea și/sau al evaluării riscurilor.

Dacă transmiteți rezultatele unei metode *in vitro* prevalidate, ca studiu-cheie în scopul îndeplinirii cerințelor privind datele pentru un efect specific, relevanța metodei trebuie să reiasă clar. În plus față de cerințele privind RDS, trebuie să includeți în dosarul de înregistrare documente care să demonstreze că metoda îndeplinește criteriile de evaluare a caracterului adecvat conform criteriilor ECVAM, pentru a evalua caracterul adecvat al metodei și potențiala sa acceptare în scopul clasificării și al etichetării și/sau al evaluării riscurilor.

Rețineți că, dacă rezultatele acestor metode nu indică anumite proprietăți periculoase pentru

⁸ [Ghidul practic privind „Raportarea rezumatelor detaliate ale studiilor” \(RDS\)](#), [manualul privind „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”](#) și sistemul de asistență IUCLID, care poate fi accesat prin apăsarea tastei F1 în timp ce vă aflați în [aplicația IUCLID](#).

efectul specific în cauză, trebuie să efectuați testul necesar pentru a confirma rezultatele negative, cu excepția cazului în care se poate renunța la testare în conformitate cu alte normele generale și specifice pentru adaptarea cerinței standard privind informațiile.

Dacă transmiteți rezultatele unei metode *in vitro* care a fost prevalidată sau nu, ca studii de sprijin sau în cadrul unei abordări bazate pe forța probantă a datelor sau ca studii ignorate, trebuie să indicați acest lucru în mod clar și să furnizați o justificare adecvată și bine documentată în dosarul dumneavoastră de înregistrare, utilizând câmpurile relevante din FSE în IUCLID.

Dacă informațiile *in vitro* sunt utilizate în contextul abordării bazate pe forța probantă a datelor, trebuie să furnizați detalii privind metoda în formatul IUCLID pentru RDS. De asemenea, trebuie să documentați detaliat relevanța constatărilor studiilor în raport cu concluziile trase din datele complete. În plus, dacă unele studii prezintă vicii, dar indică rezultate critice, trebuie, de asemenea, să elaborați un RDS subliniind punctele slabe ale studiilor.

Astfel de studii pot fi semnalizate drept „disregarded due to major methodological deficiencies” (ignorete din cauza deficiențelor metodologice majore) în câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului) în IUCLID.

Raportarea în IUCLID a utilizării datelor in vitro în scopul îndeplinirii unei cerințe standard privind informațiile

Când raportați orice rezultat în dosarul dumneavoastră de înregistrare IUCLID, trebuie să furnizați o justificare pentru adaptarea regimului standard de testare.

Scenariul 1: Dețineți informații *in vitro* în momentul în care rezultatele *in vitro* au devenit o cerință standard.

În ceea ce privește sensibilizarea pielii, se așteaptă ca metodele *in chemico/in vitro* să devină o cerință standard privind informațiile până la sfârșitul anului 2016 (punctul 8.3.1 din anexa VII), iar la acel moment ar putea fi posibil să se determine potențialul de sensibilizare a pielii al unei substanțe în cadrul unei strategii de testare prin utilizarea unei baterii de metode *in chemico/in vitro*.

Trebuie furnizate informații referitoare trei evenimente-cheie de sensibilizare a pielii, cu excepția cazului în care mai puține informații permit deja o clasificare corectă a substanței, și anume dacă substanța este un sensibilizant pentru piele sau nu. Dacă substanța este un sensibilizant pentru piele, intensitatea sensibilizării pielii trebuie evaluată și este necesară o diferențiere între subcategoriile 1A și 1B.

Trebuie să raportați, în dosarul dumneavoastră de înregistrare, rezultatele *in chemico/in vitro* ca forță probantă a datelor împreună cu justificarea corespunzătoare.

De asemenea, trebuie să creați o FSE separată pentru fiecare dintre metodele *in chemico/in vitro* pe care le-ați aplicat, pentru a obține concluzia finală privind clasificarea substanței dumneavoastră: ar putea fi necesar să creați una până la trei fișe FSE separate, dacă puteți realiza o clasificare după primul sau cel de-al doilea test.

Apoi, pentru fiecare dovadă disponibilă, trebuie să completați în fiecare FSE câmpul <Adequacy of study> (Adecvarea studiului), selectând din listă „weight of evidence” (forța probantă a datelor) or „supporting study” (studiu complementar) (a se vedea capitolul 4.1). Rețineți că nu este suficient să prezentați doar studii complementare pentru un efect.

Pentru mai multe informații, consultați capitolul 9.7.2 din [manualul „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”](#).

Verificarea integralității tehnice (TCC)

Toate studiile marcate drept „Key study” (studiu-cheie) și „Weight of evidence” (forța probantă a datelor) fac obiectul unei [verificări a integralității](#), care este o etapă necesară pentru a transmite cu succes dosarul dumneavoastră de înregistrare.

Scenariul 2: Dețineți informații *in vivo* în momentul în care rezultatele *in vitro* au devenit o cerință.

Din cauza modificărilor aduse anexelor la REACH, unele teste *in vivo* nu mai reprezintă implicit o cerință privind informațiile pentru anumite efecte (de exemplu, pentru iritarea ochilor sau iritarea pielii).

Dacă sunt disponibile doar teste *in vivo* (de exemplu, deoarece substanța nu se află în domeniul de aplicabilitate al testării *in vitro*), puteți transmite un studiu *in vivo*, trebuind în același timp să prezentați o declarație de renunțare pentru cerința *in vitro* (și anume, justificarea adaptării). Rețineți că în IUCLID este disponibilă o frază standard de renunțare.

În prima fișă FSE (*in vitro*), trebuie să indicați faptul că renunțați la testarea *in vitro*, în conformitate cu norma (specifică sau generală) pe care doriți să o aplicați, prin alegerea informațiilor corecte în câmpul listă de selectare <Justification for data waiving> (Justificare pentru renunțarea la date), deoarece dețineți deja informații *in vivo*.

| Date administrative | |
|---------------------------------------|---|
| Efect | Iritarea pielii: <i>in vitro/ex vivo</i> |
| Renunțare la date | Studiul nu este necesar din punct de vedere științific/sunt disponibile alte informații |
| Justificare pentru renunțarea la date | Alegeți justificarea corectă: Nu este necesară realizarea unui studiu <i>in vitro</i> pentru iritarea pielii, deoarece sunt disponibile date corespunzătoare dintr-un studiu <i>in vivo</i> pentru iritarea pielii |
| Referință încrucișată | <Link către fișa de studiu privind efectul (fișe privind studiul-cheie sau forța probantă a datelor), punctul 7.3.1, pentru iritarea pielii: <i>in vivo</i> .> |

Notă: De asemenea, puteți justifica că metodele *in vitro* nu sunt adecvate pentru substanța dumneavoastră, dacă este într-adevăr cazul.

În cea de a doua fișă FSE (*in vivo*), prezentați apoi informații complete din raportul detaliat privind studiul, prin completarea tuturor câmpurilor corespunzătoare.

În ceea ce privește iritarea pielii sau a ochilor (punctele 8.1 și 8.2 din anexa VII), dacă nu se pot trage concluzii privind clasificarea și etichetarea, ar putea fi necesare în continuare studii *in vivo*. Va trebui să prezentați o fișă FSE pentru un studiu *in vivo*, dar și rezultatele studiilor *in vitro* [împreună cu o justificare <cannot be used for classification> (nu se poate utiliza în scopul clasificării)].

4.4 Extrapolare și categorii

La ce se referă?

În contextul REACH, extrapolarea este o tehnică utilizată pentru estimarea informațiilor privind efectul pentru o singură substanță (țintă) prin utilizarea datelor referitoare la același efect produs de alte substanțe (sursă). Pentru a cuprinde complexitatea fiecărui efect, modul în care extrapolarea abordează efectul sau proprietatea în cauză trebuie să fie clar.

Substanțele cu proprietăți fizico-chimice, toxicologice și ecotoxicologice care ar putea fi similare sau care urmează un tipar obișnuit datorită similarității structurale pot fi considerate ca un grup sau o „categorie” de substanțe. Expresia „abordare bazată pe analogie” se utilizează atunci când se folosește abordarea prin extrapolare între un număr mic de substanțe asemănătoare din punct de vedere structural. Întrucât numărul de substanțe este mic, este posibil ca tendințele să nu fie evidente. Datorită similarității structurale, o anumită proprietate toxicologică a unei substanțe (sursă) este utilizată pentru a estima aceeași proprietate a unei alte substanțe (țintă), în scopul îndeplinirii unei cerințe privind informațiile prevăzute de REACH.

Prin urmare, de obicei este important să existe cel puțin un studiu acceptabil de bună calitate pentru efectul sau proprietatea în cauză. Dacă sunt disponibili mai mulți analogi cu date adecvate, se poate folosi o abordare pesimistă în scopuri estimative. În acest caz, evaluarea prin extrapolare se repetă pentru fiecare pereche de substanțe sursă și țintă, astfel încât abordarea pesimistă să fie justificată.

„Abordarea bazată pe categorii” se utilizează atunci când se realizează o extrapolare între mai multe substanțe care sunt grupate în funcție de similaritatea structurală definită și de diferențele admisibile între substanțe. Având în vedere similaritatea structurală, rezultatele vor fi fie similare, fie vor urma un tipar obișnuit. Baza unei estimări în cadrul grupului pentru substanța-țintă trebuie să fie explicită (de exemplu, „cazul pesimist” sau analiza tendințelor).

Rețineți că, în conformitate cu REACH, numai similaritatea structurală nu este considerată suficientă pentru a justifica posibilitatea de a estima proprietățile substanței-țintă prin extrapolare. Diferențele de structură trebuie, de asemenea, explicate, și anume motivele pentru care diferențele structurale sau variațiile în cadrul grupului nu sunt considerate a afecta proprietatea care este estimată.

Utilizarea [cadrlui de analiză a extrapolărilor](#) (RAAF) vă poate ajuta la evaluarea și, dacă este necesar, îmbunătățirea extrapolării. ECHA a elaborat RAAF pe baza celor mai frecvent întâlnite tipuri de abordare prin extrapolare. Acestea sunt formulate sub formă de scenarii. Fiecare scenariu se caracterizează printr-o serie de considerații științifice, care sunt esențiale pentru evaluarea prin extrapolare. Acestea sunt numite elemente de evaluare și includ o ordine logică a întrebărilor, posibile rezultate (denumite opțiuni de evaluare) și exemple.

Răspunsul la aceste întrebări ajută la stabilirea nivelului de încredere și de acceptabilitate generală a abordării prin extrapolare. RAAF a fost elaborat pentru substanțele mono-constituent și efectele toxicologice asupra sănătății umane. Cu toate acestea, principiile pe care le conține se pot aplica și prin analogie efectelor asupra mediului, substanțelor multi-constituent și substanțelor UVCB.

Similaritatea substanțelor

Trebuie să stabiliți baza pentru gruparea substanțelor chimice (în ceea ce privește similaritatea lor) folosind normele specificate în punctul 1.5 din anexa XI, și detaliate suplimentar în [Ghidul REACH al cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals \[\(Q\)SAR și gruparea substanțelor chimice\]](#).

Definiția abordării bazate pe categorii nu exclude abordarea bazată pe analogie, în care cea mai simplă formă include o substanță-sursă și o substanță-țintă. Totuși, justificarea categoriei

este considerată mai puternică atunci când sunt adunați mai mulți analogi și când există suficiente date de corelare a membrilor pentru a indica că substanțele sunt suficient de similare sau că prezintă un tipar consecvent de (ne)toxicitate.

Aceste similarități se pot datora mai multor factori:

- (i) grupare funcțională comună;
- (ii) precursori comuni sau produși de descompunere comuni;
- (iii) model constant în modificarea intensității; și
- (iv) constituenți comuni sau clasă chimică comună.

Aceste reguli privind „similaritatea” pot fi utilizate în mod individual. Totuși, în cazul în care categoria (și similaritatea) se justifică din mai multe motive, de exemplu doar o lungime a catenei ca diferență „permisă” și cale metabolică comună, categoria ar putea prezenta un grad mai mare de încredere.

Ipoteza ar trebui să ia în considerare atât căile de expunere, cât și durata efectelor.

Când ar trebui folosită această opțiune?

Atunci când identificați un deficit de date în setul dumneavoastră de date și există teste privind substanțele analoge, trebuie să analizați dacă puteți utiliza extrapolarea pentru a estima proprietățile intrinsece ale substanței dumneavoastră înregistrate, pe baza regulilor „similarității”. Substanțele analoge pot fi, de asemenea, identificate în urma evaluărilor internaționale (de exemplu, abordări bazate pe categorii HPV ale OCDE) sau prin utilizarea unor instrumente specializate, cum ar fi [setul de instrumente QSAR al OCDE](#).

Dacă o potențială abordare bazată pe grupare și pe extrapolare trebuie să fie confirmată sau trebuie justificată suplimentar, ar putea fi necesar să luați în considerare efectuarea sau propunerea unor teste în sprijinul categoriei.

Cum ar trebui folosită această opțiune?

Pentru a elabora o abordare bazată pe grupare și extrapolare, trebuie să urmați pașii descriși în [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals \[\(Q\)SAR și gruparea substanțelor chimice\]](#). De asemenea, puteți lua în considerare [Ghidul OCDE privind gruparea substanțelor](#).

Cum ar trebui să caracterizați gruparea și extrapolarea substanțelor?

Trebuie să evaluați similaritatea structurală a substanței-țintă și a substanței-sursă, precum și impactul diferențelor structurale dintre substanțe asupra efectelor analizate.

Informațiile toxicocinetice privind substanțele analizate, inclusiv informațiile referitoare la evoluția metabolică, pot contribui la consolidarea considerabilă a rigurozității unei ipoteze bazate pe extrapolare. O înțelegere clară a profilului fizico-chimic al substanțelor sursă și țintă ajută la elaborarea unui caz bazat pe extrapolare.

Definiția unei grupări/categorii trebuie să documenteze similaritatea chimică și tendințele legate de proprietăți și/sau activități care îi asociază între ei pe membrii unei categorii. Trebuie să cunoașteți limitele (domeniul de aplicabilitate) și relația structurală dintre membrii unei categorii și să definiți criteriile clare pentru apartenența la categorie. Trebuie să descrieți toate substanțele sursă și țintă cât mai cuprinzător posibil, inclusiv identificatorii, profilurile de puritate/impuritate și impactul acestora asupra efectelor analizate.

Justificarea pe care o oferiți trebuie să explice din punct de vedere științific de ce este posibilă extrapolarea. Dacă extrapolarea nu conține informații suficiente, relevante și de încredere cu privire la substanțele sursă și țintă pentru a susține ipoteza extrapolării, ar putea fi necesar să se efectueze sau să se propună teste suplimentare pentru a întări justificarea extrapolării.

Justificarea ar trebui să abordeze, de asemenea, diferențele structurale dintre substanțe pentru a demonstra că diferențele permise nu modifică în mod semnificativ toxicitatea estimată.

În cele din urmă, trebuie să construiți o matrice a datelor disponibile, organizate într-o ordine adecvată, care trebuie să reflecte tendințele sau progresia observată în cadrul grupului. Matricea trebuie să indice dacă sunt disponibile date și dacă există rezultate de încredere ale studiului-cheie.

Consultați paginile de pe site-ul ECHA privind [Gruparea substanțelor și extrapolarea](#), care prezintă RAAF, un exemplu și documentele asociate. Luați în considerare utilizarea documentului RAAF pentru a vă evalua extrapolarea.

Puteți folosi [setul de instrumente QSAR al OCDE](#) pentru a evalua coerența categoriei, utilizând o serie de elemente de profilare (informații TI codificate, de obicei sub forma unui arbore decizional). Acestea pot fi:

- clasificarea predefinită a substanțelor (de exemplu, conform definiției date de US EPA sau documentelor OCDE privind categoriile);
- elemente de profilare empirice (structurale), cum ar fi grupările funcționale organice);
- similaritatea structurală, efectul specific (de exemplu, pentru iritarea/corodarea pielii și a ochilor, pentru mutagenitate *in vitro* etc.); și
- elemente de profilare mecanicistă (de exemplu, legarea proteinelor la ADN) și toxicologică.

Este estimarea bazată pe extrapolare adecvată scopului clasificării și al etichetării și/sau al evaluării riscurilor?

Pentru a fi adecvată, estimarea bazată pe extrapolare trebuie să corespundă scopului clasificării și al etichetării și/sau al evaluării riscurilor. De exemplu, nu ar trebui să fie predispusă la influențare în ceea ce privește selectarea substanțelor-sursă sau a studiilor-sursă, de exemplu astfel încât pericolul să fie subestimat. Caracterul adecvat al estimării în scopul clasificării și al etichetării și/sau al evaluării riscurilor în conformitate cu REACH poate fi diferit de cel necesar în alte contexte, de exemplu în dezvoltarea produsului sau în scopuri de clasificare a pericolelor. Într-un astfel de caz, ar putea fi nevoie de informații suplimentare pentru a confirma că estimarea generată este adecvată într-un context de reglementare. De asemenea, trebuie să reiasă clar modul în care estimarea abordează fiecare efect analizat, având în vedere diferențele complexității (de exemplu, parametri-cheie, ținte biologice) ale fiecărui efect. Ar putea fi necesar, de asemenea, să se stabilească dacă estimarea este adecvată pentru a permite o concluzie în conformitate cu criteriile utilizate în scopul clasificării, de exemplu dacă estimarea abordează tipurile de efecte și relația doză-răspuns. În plus, alte proprietăți periculoase ale unei substanțe parțial vizate sau nevizate de cerințele standard privind informațiile (de exemplu imunitoxicitate) pot fi, de asemenea, relevante pentru înțelegerea pericolelor și a riscurilor pe care o substanță le poate prezenta.

Când este o abordare bazată pe grupare și extrapolare documentată în mod corespunzător?

Este esențial ca justificarea extrapolării să fie prezentată în mod clar. O extrapolare trebuie să includă o identificare satisfăcătoare a tuturor substanțelor sursă și țintă, precum și constituenții și profilurile de puritate/impuritate ale acestora. Documentația trebuie să cuprindă și o descriere detaliată a ipotezei pentru grupare și extrapolare, inclusiv considerații toxicocinetice atunci când se utilizează pentru efectele toxicologice. Justificarea extrapolării trebuie să includă o comparație a datelor experimentale pentru substanțele sursă și țintă și o matrice de date clară, care să pună în evidență orice tendințe în cadrul datelor. Este important ca o extrapolare să fie bine documentată pentru a permite evaluarea adecvată de către un evaluator.

La fel ca în cazul unei bune documentații, rigurozitatea unei categorii sau a unei extrapolări dintr-un analog va depinde de valabilitatea ipotezei bazate pe extrapolare și de baza sa științifică, precum și de dovezile prezentate.

Documentația necesară este descrisă în [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.6](#): (Q)SARs and grouping of chemicals [(Q)SAR și gruparea substanțelor chimice].

Caracterizarea substanței

Este deosebit de important să definiți bine structurile chimice și profilurile de puritate ale tuturor substanțelor utilizate în abordarea bazată pe extrapolare, întrucât diferențele de impurități sau stereochemie pot afecta activitatea și proprietățile chimice. Descrierea detaliată a compoziției substanțelor sursă și țintă permite o mai bună utilizare a datelor disponibile. [Ghidul privind identificarea și denumirea substanțelor conform REACH și CLP](#) este recomandat pentru toate substanțele utilizate în extrapolare. Substanțele UVCB trebuie, de asemenea, să fie caracterizate în mod clar.

Cum pot fi folosite datele *in vitro* în extrapolare și în crearea categoriilor?

Datele generate cu ajutorul testelor *in vitro* pot fi folosite ca material de legătură între substanțele sursă și țintă, dacă sunt relevante. Datele *in vitro* sau *ex vivo* pot clarifica considerațiile mecaniciste (similaritate toxicodinamică) și contribuie la creșterea rigurozității ipotezei bazate pe extrapolare, în contextul produselor metabolice comune din substanțe similare sau ADME, în general (similaritate toxicocinetică).

De asemenea, datele *in vitro* pot fi folosite și pentru a demonstra valoarea biologică a „terminologiei mecaniciste” folosite în modelele (Q)SAR, de exemplu, pentru a ajuta la definirea domeniului de aplicare a unui grup de substanțe.

Nivelul de competență necesar

Competență științifică avansată

Dacă datele experimentale provenind de la una sau mai multe substanțe analoge (extrapolare/grupare) pot fi folosite ca alternative la testarea standard; elaborarea abordării bazate pe extrapolare/categorii și asigurarea documentației corespunzătoare și de încredere; evaluarea condițiilor de la punctul 1.5 din anexa XI.

Utilizarea, justificarea și documentarea acestor date se supun unor norme foarte specifice.

Alte sugestii

1 Trebuie să susțineți toate afirmațiile cu date justificative. În dosarul de înregistrare trebuie să existe întotdeauna dovezi concrete disponibile, cum ar fi RDS, prezentate în mod individual într-o fișă de studiu privind efectul. Prin urmare, ECHA nu va accepta o simplă trimitere la alte evaluări (de exemplu, din alte dosare de înregistrare sau alte site-uri internet sau efectuate în conformitate cu alte cadre legislative). Rapoartele sau alte informații complementare pot fi anexate la dosar.

2 O justificare acceptabilă a extrapolării se bazează în mod normal dovezii multiple. Diferitele căi de expunere și forme ale substanței ar trebui, de asemenea, luate în considerare. O analiză a informațiilor din studiile toxicocinetice poate îmbunătăți rigurozitatea ipotezei bazate pe extrapolare.

- 3 Documentația trebuie să detalieze efectele periculoase care sunt vizate de extrapolare, iar sursa produsului chimic folosit pentru extrapolare trebuie identificată. De asemenea, este important ca punctajele gradului de încredere să reflecte *ipotezele* de similaritate. Astfel, un punctaj Klimisch 1 (de încredere fără restricții) nu trebuie folosit în mod normal pentru rezultate derivate din extrapolare.
- 4 Se recomandă să se efectueze o comparare a datelor experimentale pentru efectele periculoase ale tuturor membrilor categoriei (prezentate, de asemenea, într-o matrice de date tabelară), subliniind în mod ideal tendințele din cadrul categoriei.
- 5 În IUCLID, trebuie să specificați în fiecare fișă de studiu privind efectul (FSE), dacă identitatea substanței de testare diferă de cea definită în secțiunea 1 din dosar (de exemplu, substanța înregistrată). Puteți consulta instrucțiuni suplimentare cu privire la modul de raportare a extrapolării în IUCLID, în [manualul „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”](#).
- 6 Extrapolarea la informații negenerate încă (de exemplu, în urma prezentării unei propuneri de testare) cu privire la o substanță analogă nu reprezintă o adaptare valabilă. În acest caz, veți indica că un studiu experimental este planificat și veți face trimitere la substanța analogă pentru care se propune testarea.
- 7 În cazul în care substanțele au fost acceptate ca membri ai categoriilor conform altor programe de reglementare (de exemplu categorii HPV OCDE), trebuie să faceți referire la acestea în dosar. În orice caz, trebuie să includeți toate informațiile disponibile (inclusiv informațiile care au devenit disponibile după evaluarea în cadrul altui program de reglementare) și să reevaluați valabilitatea categoriei în conformitate cu cerințele privind informațiile prevăzute de REACH.

Linkuri utile

Sistem de urmărire pentru revizuirea metodelor de testare alternative ([TSAR](#)) al DG JRC:

TSAR este un instrument care furnizează o imagine transparentă a statutului metodelor de testare alternative în procesul lor de trecere de la protocoale pur științifice prezentate pentru prevalidare la utilizarea lor activă într-un context de reglementare.

Centrul European pentru Validarea Metodelor Alternative ([ECVAM](#))

[OCDE](#): Organizație care oferă ghiduri privind testarea pentru evaluarea substanțelor chimice

[Regulamentul CE privind metodele de testare](#) [Regulamentul (CE) al Consiliului nr. 440/2008]

Alte referințe de pe site-ul ECHA

[Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD](#)

[Ghid practic privind utilizarea și raportarea \(Q\)SAR](#)

[Ghid practic pentru managerii IMM-urilor și coordonatorii REACH](#)

[Ghid privind înregistrarea](#)

[Ghid privind schimbul de date](#)

[Gruparea substanțelor și extrapolarea](#), inclusiv RAAF

[Webinare ECHA](#) privind modul de utilizare a datelor *in vitro*, extrapolare, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU PRODUSE CHIMICE
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDA
ECHA.EUROPA.EU