

Πρακτικός οδηγός:

Χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντί
δοκιμών σε ζώα
για τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις
πληροφοριών στο πλαίσιο καταχώρισης
REACH

Έκδοση 2.0 - Ιούλιος 2016

ABC

Έκδοση	Αλλαγές
Έκδοση 1.0	Πρώτες εκδόσεις των πρακτικών οδηγιών 1, 2, 4, 5, 6 και 10
Έκδοση 2.0	<p>Συγχώνευση των προηγούμενων πρακτικών οδηγιών που καλύπτουν τους διάφορους τομείς. Η επικαιροποίηση περιλαμβάνει τα εξής:</p> <p>Κεφάλαιο 2: (Πρακτικός οδηγός 10) Τρόποι αποφυγής της διεξαγωγής περιττών δοκιμών σε ζώα</p> <p>Κεφάλαιο 3.3: (Πρακτικός οδηγός 4) Απαλλαγή από την υποβολή δεδομένων</p> <p>Κεφάλαιο 3.1 και 4.1: (Πρακτικός οδηγός 2) Υποβολή εκθέσεων σχετικά με το βάρος της απόδειξης</p> <p>Κεφάλαιο 4.2: Χωριστή επικαιροποίηση του πρακτικού οδηγού 5: Υποβολή εκθέσεων σχετικά με ποσοτικές σχέσεις δομής - δραστηριότητας [Q(SAR)], με τίτλο «Πρακτικός οδηγός για τον τρόπο χρήσης και υποβολής εκθέσεων δεδομένων (Q)SAR</p> <p>Κεφάλαιο 4.3: (Πρακτικός οδηγός 1) Υποβολή δεδομένων <i>in vitro</i></p> <p>Κεφάλαιο 4.4: (Πρακτικός οδηγός 6) Υποβολή συγκριτικής προσέγγισης και προσέγγισης κατηγορίας</p>

Πρακτικός οδηγός: Χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντί δοκιμών σε ζώα για τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις πληροφοριών στο πλαίσιο καταχώρισης REACH

Κωδικός αναφοράς: ECHA-16-B-25-EL
Αριθμός κατ.: ED-AE-16-114-EL-N
ISBN: 978-92-9495-192-2
ISSN: 1831-6573
DOI: 10.2823/40389
Ημερ. έκδοσης: 19 Ιουλίου 2016
Γλώσσα: EL

© Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων, 2016
 Εξώφυλλο © Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων

Επιτρέπεται η αναπαραγωγή υπό τον όρο ότι η πηγή αναφέρεται πλήρως με τη μορφή «Πηγή: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων, <http://echa.europa.eu/>», και κατόπιν γραπτής κοινοποίησης προς τη Μονάδα Επικοινωνίας του ECHA (publications@echa.europa.eu).

Εάν έχετε απορίες ή σχόλια σχετικά με το παρόν έγγραφο, μπορείτε να τα υποβάλετε (παραθέτοντας τον κωδικό αναφοράς και την ημερομηνία έκδοσης) χρησιμοποιώντας το έντυπο αίτησης πληροφοριών. Το έντυπο αίτησης πληροφοριών διατίθεται στη σελίδα επικοινωνίας του δικτυακού τόπου του ECHA, στη διεύθυνση: <http://echa.europa.eu/el/contact>

Παραίτηση από κάθε ευθύνη: Το παρόν κείμενο αποτελεί μετάφραση εργασίας ενός εγγράφου που δημοσιεύθηκε αρχικά στην αγγλική γλώσσα. Το πρωτότυπο κείμενο διατίθεται στον δικτυακό τοπο του ECHA.

Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων

Ταχυδρομική διεύθυνση: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Φινλανδία
 Διεύθυνση του Οργανισμού: Annankatu 18, Ελσίνκι, Φινλανδία

Πίνακας περιεχομένων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
1.1 Σε ποιον απευθύνεται ο παρών οδηγός;	4
1.2 Βασικές πληροφορίες	4
2. ΟΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΑΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ	6
3. Η ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΑΣ ΠΡΟΣ ΤΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ – ΜΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ	8
3.1 Χρήση υπαρχουσών πληροφοριών	9
3.2 Κοινοχρησία δεδομένων	16
3.3 Απαλλαγή από την υποβολή δεδομένων	18
3.4 Παραγωγή νέων δεδομένων και υποβολή προτάσεων δοκιμών	23
4. ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΕ ΖΩΑ	24
4.1 Βάρος της απόδειξης	24
4.2 (Q)SAR	31
4.3 Δεδομένα <i>in vitro</i>	35
4.4 Συγκριτική προσέγγιση και προσέγγιση κατηγορίας	42

Κατάλογος διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1: Σχέση μεταξύ των τυπικών απαιτήσεων πληροφοριών και των πιθανών εναλλακτικών μεθόδων αντί της χρήσης δοκιμών (σε ζώα)	5
Διάγραμμα 2: Περιγραφή της επαναλαμβανόμενης διαδικασίας συγκέντρωσης πληροφοριών για την αποφυγή περιπτώσεων δοκιμών σε ζώα	9
Διάγραμμα 3: Διάγραμμα αποφάσεων για την απαλλαγή / προσαρμογή τυπικής απαίτησης πληροφοριών	20
Διάγραμμα 4: Διάγραμμα προσδιορισμού της επάρκειας ενός αποτελέσματος (Q)SAR	32

1. Εισαγωγή

Ο κανονισμός REACH¹ απαιτεί οι νέες πληροφορίες για τις επικίνδυνες ιδιότητες να δημιουργούνται χωρίς να διεξάγονται, εάν είναι δυνατόν, περιττές δοκιμές σε ζώα.

Σκοπός του παρόντος πρακτικού οδηγού είναι να σας ενημερώσει σχετικά με τις υποχρεώσεις σας όσον αφορά την αποφυγή περιττών δοκιμών σε σπονδυλωτά ζώα, διασφαλίζοντας παράλληλα ότι έχετε στη διάθεσή σας επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις ιδιότητες των ουσιών σας για την ταξινόμηση και την αξιολόγηση κινδύνου. Για τον σκοπό αυτό, στον οδηγό περιγράφονται οι αυξανόμενες δυνατότητες χρήσης εναλλακτικών μεθόδων αντί δοκιμών σε ζώα, καθώς και τρόποι για την ορθή υποβολή τους.

Ο παρών πρακτικός οδηγός παρέχει επίσης συστάσεις βάσει της πείρας που έχει αποκτήσει μέχρι στιγμής ο ECHA από τις διαδικασίες καταχώρισης και αξιολόγησης φακέλων. Επισημαίνεται ότι οι πληροφορίες που περιέχει ο παρών οδηγός δεν περιγράφουν τις απαιτήσεις για την επιτυχή υποβολή της καταχώρισής σας στον έλεγχο πληρότητας. Οι απαιτήσεις αυτές αναλύονται στο παράρτημα 2 του [εγχειριδίου «Κατάρτιση φακέλων καταχώρισης και PPOD»](#).

Μπορείτε επίσης να συμβουλευθείτε την [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας](#) (περιλαμβανομένων των κεφαλαίων R2, R3, R4, R5, R6 και R7). Στα προαναφερόμενα λεπτομερέστερα έγγραφα καθοδήγησης παρέχονται παραδείγματα και επεξηγήσεις σχετικά με τις έννοιες που παρουσιάζονται στον παρόντα οδηγό.

Τέλος, ο ECHA παρέχει επίσης πληροφορίες στον [Πρακτικό οδηγό για διευθυντές ΜΜΕ και συντονιστές στο πλαίσιο του REACH](#) (κεφάλαιο 2.2).

1.1 Σε ποιον απευθύνεται ο παρών οδηγός;

Ο παρών οδηγός απευθύνεται ειδικότερα σε παρασκευαστές και εισαγωγείς ουσιών (καθώς και στους αποκλειστικούς αντιπροσώπους τους) και αναμένεται να χρησιμεύσει ιδιαίτερα σε μικρομεσαίες επιχειρήσεις ([ΜΜΕ](#)) για τις οποίες προβλέπονται υποχρεώσεις στο πλαίσιο των κανονισμών REACH ή CLP.

Είναι επίσης χρήσιμος για οργανισμούς που διεξάγουν έρευνες στο πλαίσιο σύμβασης και για συμβούλους που παρέχουν υπηρεσίες σε καταχωρίζοντες. Μπορείτε ακόμη να τον χρησιμοποιήσετε ως βοήθημα για να λάβετε αποφάσεις που σχετίζονται με την καταχώρισή σας και να αξιολογήσετε τις συμβουλές που ενδέχεται να λάβετε από τρίτους. Επιπλέον, το συγκεκριμένο έγγραφο μπορεί να φανεί χρήσιμο και σε επιχειρήσεις εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) οι οποίες εξάγουν χημικά προϊόντα στην ΕΕ.

1.2 Βασικές πληροφορίες

Το περιεχόμενο του παρόντος πρακτικού οδηγού μπορεί να συνοψιστεί σε ορισμένες βασικές υποδείξεις:

1. Ακολουθήστε τις «τέσσερις ενέργειες» για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών:
 - (i) Συγκέντρωση και κοινοχρησία υπαρχουσών πληροφοριών
 - (ii) Εξέταση των αναγκών σε πληροφορίες
 - (iii) Προσδιορισμός των ελλείψεων σε πληροφορίες και
 - (iv) Παραγωγή νέων δεδομένων ή πρόταση στρατηγικής δοκιμών.

¹ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1907/2006 για την καταχώριση, την αξιολόγηση, την αδειοδότηση και τους περιορισμούς των χημικών προϊόντων (REACH)

2. Ανταλλάξτε δεδομένα με άλλους (δυνητικούς) καταχωρίζοντες (στα φόρουμ ανταλλαγής πληροφοριών για τις ουσίες (ΦΑΠΟ) για τις σταδιακά εισαγόμενες ουσίες) ή με προγενέστερους καταχωρίζοντες. Ζητήστε από τους προγενέστερους καταχωρίζοντες τις υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με δοκιμές σε σπονδυλωτά ζώα.
3. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχετε δυνατότητα απαλλαγής από την υποβολή δεδομένων, εφόσον κάτι τέτοιο δικαιολογείται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του κανονισμού REACH (παραρτήματα VII έως X, δεύτερη στήλη και/ή παράρτημα XI).
4. Εάν χρειάζεται να παραχθούν νέα δεδομένα, οι δοκιμές σε ζώα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον ως έσχατη λύση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, για τη διεξαγωγή δοκιμών σε ζώα απαιτείται προηγουμένως έγκριση από τον ECHA. Δεδομένου ότι είστε υποχρεωμένοι να εξετάσετε το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών μεθόδων, είναι σκόπιμο να καταγράψετε το σκεπτικό σας ώστε να τεκμηριώσετε τους λόγους για τους οποίους συμπεραίνετε ότι είναι αναγκαία η χρήση σπονδυλωτών ζώων για τη δημιουργία πληροφοριών. Μπορεί να σας ζητηθεί να υποβάλετε τις μεθόδους που εξετάσατε ως εναλλακτικές.
5. Οι εναλλακτικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιούνται αντί των απευθείας δοκιμών προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με διάφορες απαιτήσεις πληροφοριών. Οι εναλλακτικές μέθοδοι που προβλέπονται στον κανονισμό REACH είναι η προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης, οι *in vitro* μέθοδοι, τα μοντέλα της ποσοτικής σχέσης δομής-δραστικότητας (QSAR) και η συγκριτική προσέγγιση/προσέγγιση κατηγορίας. Ωστόσο, οι νομικές απαιτήσεις ποικίλλουν ανάλογα με τις εκάστοτε παραμέτρους. Το επίπεδο ενημέρωσης πρέπει να είναι ισοδύναμο του επιπέδου που προκύπτει από τις τυπικές δοκιμές.
6. Τεκμηριώστε ότι πληρούνται οι τυπικές προϋποθέσεις για τη χρήση εναλλακτικών δεδομένων, μεταξύ άλλων ότι τα δεδομένα έχουν αποκτηθεί με επικυρωμένες μεθόδους και ότι τα αποτελέσματα επαρκούν για την ταξινόμηση και επισήμανση και/ή την αξιολόγηση κινδύνου.
7. Οι φάκελοι πρέπει να χαρακτηρίζονται από καλή ποιότητα. Έχετε υπόψη ότι σε περίπτωση που ο ECHA εντοπίσει ανεπαρκή δεδομένα, μπορεί να ζητήσει τις πληροφορίες που λείπουν σε μεταγενέστερο στάδιο.

Διατίθενται επίσης λεπτομερέστερες πληροφορίες σχετικά με ολοκληρωμένες στρατηγικές δοκιμών για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών (βλ. [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας. Κεφάλαιο R.7a: Ειδική για κάθε παράμετρο καθοδήγηση](#)).

Διάγραμμα 1: Σχέση μεταξύ των τυπικών απαιτήσεων πληροφοριών και των πιθανών εναλλακτικών μεθόδων αντί της χρήσης δοκιμών (σε ζώα)



2. Οι γενικές σας υποχρεώσεις

Αξιολόγηση των κινδύνων και της επικινδυνότητας των ουσιών σας: ο γενικότερος στόχος αμφότερων των κανονισμών REACH και CLP² είναι να διασφαλίσουν υψηλό επίπεδο προστασίας της ανθρώπινης υγείας και του περιβάλλοντος.

Για την επίτευξη αυτού του σκοπού, απαιτούνται επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις ιδιότητες των χημικών ουσιών, ώστε να είναι εφικτή η ταξινόμηση, η επισήμανση και η αξιολόγηση των κινδύνων τους. Κατά συνέπεια, βάσει του κανονισμού REACH έχετε την υποχρέωση να καταχωρίζετε τις ουσίες σας και να εκπληρώνετε τις απαιτήσεις πληροφοριών σύμφωνα με τα άρθρα 10 και 12 σε συνδυασμό με τα παραρτήματα VI έως XI του κανονισμού REACH.

Ο κανονισμός CLP δεν απαιτεί νέες μελέτες³. Αντ' αυτού, πρέπει να αποκτάτε και να αξιολογείτε όλες τις διαθέσιμες σχετικές πληροφορίες για την ταξινόμηση των ουσιών και των μειγμάτων σας. Στην πράξη, αυτό σημαίνει ότι πολλές ουσίες μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τα δεδομένα που προκύπτουν κατά την προετοιμασία για την καταχώριση βάσει του κανονισμού REACH.

Ανταλλαγή των αποτελεσμάτων δοκιμών σε σπονδυλωτά ζώα: ως πρωταρχικό μέσο για την αποφυγή περιττών δοκιμών σε ζώα, ο κανονισμός REACH απαιτεί από τους καταχωρίζοντες να ανταλλάσσουν με τους συν-καταχωρίζοντες της ίδιας ουσίας τα αποτελέσματα δοκιμών σε σπονδυλωτά ζώα και να δημιουργούν μια κοινή υποβολή.

Ο κανονισμός REACH επιβάλλει στους καταχωρίζοντες πρώτα να συλλέξουν και να ανταλλάξουν τις υπάρχουσες πληροφορίες, να εξετάσουν τις ανάγκες για πληροφορίες και στη συνέχεια να προσδιορίσουν τις ελλείψεις πληροφοριών και μόνο τότε, εάν είναι απαραίτητο, να δημιουργήσουν νέα δεδομένα ή να προτείνουν στρατηγική δοκιμών.

Ανάλογα με την ουσία και την παράμετρο, μπορεί να διαπιστωθεί ότι οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον είναι ανεπαρκείς και ότι θα πρέπει να παραχθούν νέες πληροφορίες.

Οι πληροφορίες για τις ιδιότητες των ουσιών μπορούν να προκύψουν με άλλα μέσα εκτός των δοκιμών, εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις που προβλέπει ο κανονισμός REACH. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο μόνος τρόπος για να καλυφθούν οι ελλείψεις πληροφοριών είναι η διενέργεια επιπλέον δοκιμών.

Διεξαγωγή δοκιμών σε σπονδυλωτά ζώα μόνον ως έσχατη λύση: Ο κανονισμός REACH προβλέπει συγκεκριμένα ότι οι πληροφορίες πρέπει να παράγονται, όταν αυτό είναι δυνατόν, με άλλα μέσα εκτός των δοκιμών σε σπονδυλωτά ζώα. Με άλλα λόγια, η διεξαγωγή δοκιμών σε ζώα επιτρέπεται μόνον ως ύστατη λύση, όταν έχουν εξαντληθεί όλες οι άλλες πηγές δεδομένων.

Δεδομένου ότι αναπτύσσονται διαρκώς εναλλακτικές μέθοδοι δοκιμών, όπως οι δοκιμές *in vitro*, οι τυπικές απαιτήσεις πληροφοριών βάσει του κανονισμού REACH προσαρμόζονται αναλόγως. Πλην όμως, πολλές από τις απαιτήσεις πληροφοριών, ειδικά όσον αφορά τα χημικά προϊόντα που καταχωρίζονται σε μεγάλες ποσότητες, βασίζονται σε τυποποιημένες μεθόδους δοκιμών σε σπονδυλωτά ζώα που χρησιμοποιούνται ως μοντέλο για την πρόβλεψη των επιπτώσεων των χημικών προϊόντων στους ανθρώπους και στο περιβάλλον. Ωστόσο, ακόμη και για αυτές τις παραμέτρους, υπάρχουν άλλα μέσα αξιολόγησης των ιδιοτήτων των ουσιών, όπως η συγκριτική προσέγγιση και η ομαδοποίηση.

² Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1272/2008 για την ταξινόμηση, την επισήμανση και τη συσκευασία των ουσιών και των μειγμάτων

³ Με εξαίρεση τις φυσικοχημικές ιδιότητες που δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος εγγράφου.

Σε περίπτωση που αποδειχθεί αναγκαία η διενέργεια νέων δοκιμών σε ζώα, η νομοθεσία απαιτεί τη χρήση επιστημονικά έγκυρων προσεγγίσεων που επιτρέπουν τη μείωση, την τελειοποίηση ή την αντικατάσταση των δοκιμών σε ζώα.

Πρέπει να χρησιμοποιείται η λιγότερο απαιτητική μέθοδος δοκιμής σε όσο το δυνατό λιγότερα ζώα κατά τρόπο που ελαχιστοποιεί τον πόνο, την ταλαιπωρία, την αγωνία και τη διάρκεια της βλάβης. Η δοκιμή πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2010/63/ΕΕ περί προστασίας των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς, βάσει των αναγνωρισμένων μεθόδων που ορίζονται στον κανονισμό για τις μεθόδους δοκιμής (κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 440/2008).

Επισημαίνεται ότι για όλες τις μελέτες που απαιτούνται για την εκπλήρωση των απαιτήσεων του παραρτήματος ΙΧ ή Χ του κανονισμού REACH και για ορισμένες μελέτες που απαιτούνται σε συνέχεια των απαιτήσεων του παραρτήματος VIII, είστε υποχρεωμένοι να υποβάλετε προτάσεις δοκιμών και να λάβετε την έγκριση του ECHA πριν από τη διεξαγωγή των δοκιμών.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας αξιολόγησης βάσει του κανονισμού REACH, ο ECHA εξετάζει τις ενδεχόμενες προτάσεις δοκιμών και μπορεί επίσης να επιλέξει τον φάκελό σας για υποβολή στον έλεγχο συμμόρφωσης. Εάν κατά την εξέταση του φακέλου σας από τον ECHA προκύψουν προβληματισμοί ως προς τη μη εφαρμογή των διαθέσιμων εναλλακτικών μεθόδων, ο Οργανισμός μπορεί να σας ζητήσει διευκρινίσεις. Εάν δεν δοθεί απάντηση που να καλύπτει τους προβληματισμούς αυτούς, ο ECHA μπορεί να ενημερώσει τις αρχές των κρατών μελών σχετικά με το ενδεχόμενο μη συμμόρφωσης. Για τον λόγο αυτό, θα πρέπει να τεκμηριώνετε τους λόγους για τους οποίους κρίνετε αναγκαία τη διεξαγωγή νέων μελετών σε ζώα.

Τέλος, οφείλετε να επικαιροποιείτε τον φάκελό σας, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, με τις νέες πληροφορίες και τις μελέτες που καθίστανται διαθέσιμες.

3. Η συμμόρφωσή σας προς τις απαιτήσεις πληροφοριών – μια διαδικασία τεσσάρων ενεργειών

Οι καταχωρίζοντες οφείλουν να αποκτούν δεδομένα σχετικά με τις ουσίες τους, όπως ορίζεται στα παραρτήματα VI έως X του κανονισμού REACH. Το παράρτημα VI του κανονισμού REACH προβλέπει μια βασική διαδικασία με τέσσερις ενέργειες για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών. Επισημαίνεται ότι οι ενέργειες αυτές δεν είναι απαραίτητα διαδοχικές.

Στην πράξη, η διαδικασία αυτή είναι επαναλαμβανόμενη, όπως περιγράφεται και στο διάγραμμα 2 κατωτέρω. Πρόκειται για μια επισκόπηση των συνιστώμενων ενεργειών για τον προσδιορισμό μιας ορθής στρατηγικής και τη διασφάλιση της αποφυγής περιττών και επαναλαμβανόμενων δοκιμών σε ζώα.

Για την ταξινόμηση ουσιών μπορεί να χρησιμοποιηθεί συγκρίσιμη διαδικασία, αν και στο πλαίσιο του κανονισμού CLP η εκπόνηση νέων μελετών δεν είναι υποχρεωτική.

Ενέργεια 1 – Συγκέντρωση και κοινοχρησία υπάρχουσών πληροφοριών

Η συγκέντρωση και η ανταλλαγή όλων των διαθέσιμων υπάρχουσών πληροφοριών αποτελεί την πρώτη ενέργεια στο πλαίσιο της διαδικασίας για τη συμμόρφωσή σας προς τις απαιτήσεις πληροφοριών. Η διαδικασία αυτή επεξηγείται περαιτέρω στη συνέχεια, στα κεφάλαια 3.1 και 3.2.

Ενέργεια 2 — Εξέταση των αναγκών σε πληροφορίες

Με βάση τα παραρτήματα VII έως X του κανονισμού REACH, πρέπει να προσδιορίσετε τις τυπικές απαιτήσεις πληροφοριών που ισχύουν για τις εγγενείς ιδιότητες της ουσίας σας ανάλογα με την ποσότητα που παρασκευάζετε ή εισάγετε, καθώς είστε υποχρεωμένοι να συμμορφωθείτε προς αυτές τις απαιτήσεις πληροφοριών. Πρέπει επίσης να προσδιορίσετε με βάση το παράρτημα VI όλες τις απαιτούμενες πληροφορίες για την ταυτότητα της ουσίας.

Ήδη σε αυτό το στάδιο θα πρέπει να εξετάζετε επίσης το ενδεχόμενο προσαρμογής ή απαλλαγής από τις απαιτήσεις πληροφοριών όπως περιγράφονται λεπτομερώς στη στήλη 2 των παραρτημάτων VII έως X (συγκεκριμένοι κανόνες ανά παράμετρο) και στα σημεία του παραρτήματος XI (γενικά κριτήρια για την προσαρμογή των απαιτούμενων πληροφοριών). Οι δυνατότητες αυτές εξετάζονται λεπτομερέστερα στη συνέχεια (βλ. κεφάλαια 3.3 και 4).

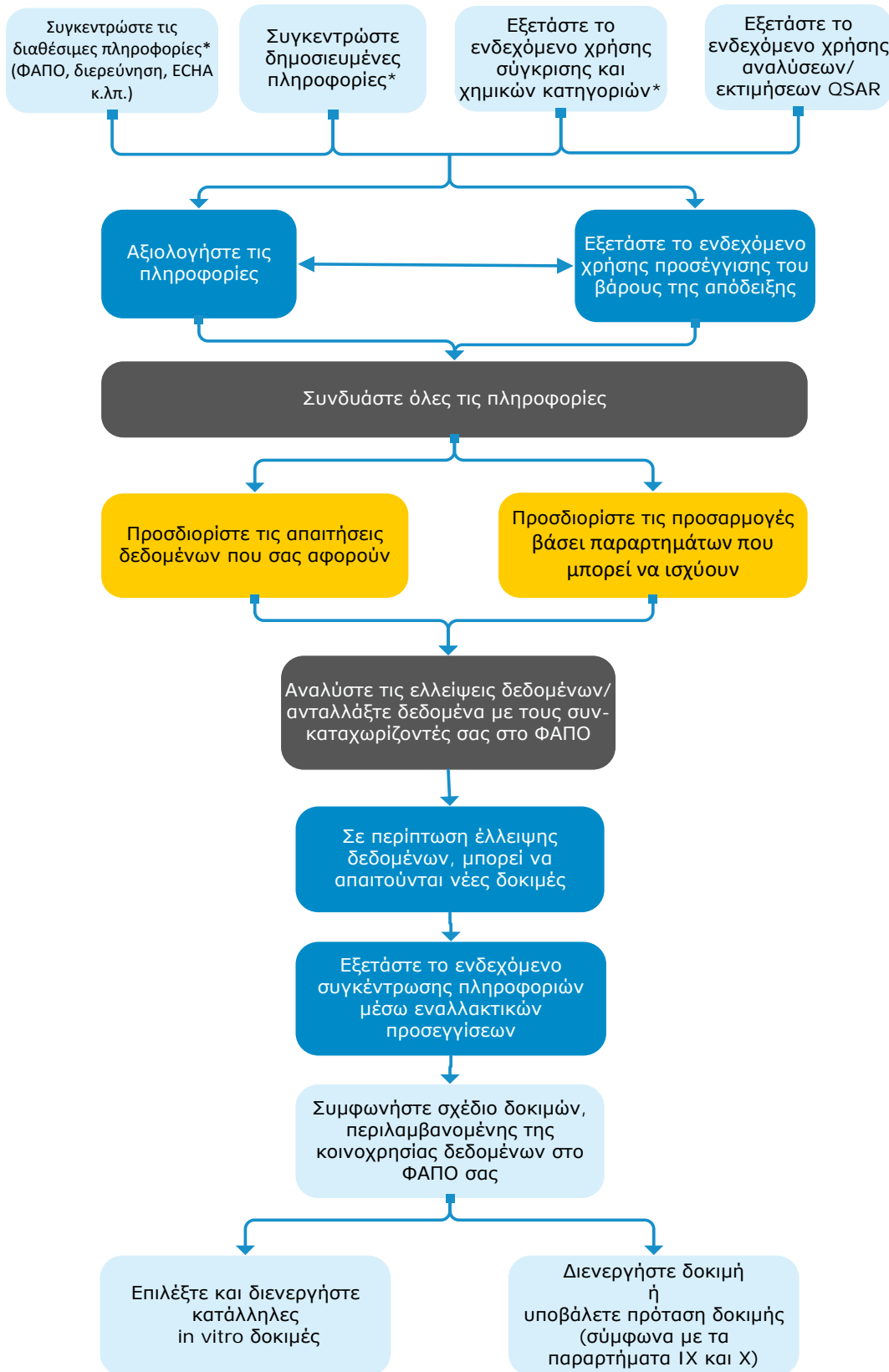
Ενέργεια 3 – Προσδιορισμός των ελλείψεων σε πληροφορίες

Μετά τη συγκέντρωση όλων των διαθέσιμων συναφών και αξιόπιστων πληροφοριών κατά την ενέργεια 1, πρέπει να συγκρίνετε τις ανάγκες πληροφοριών σχετικά με την ουσία σας, όπως αυτές προσδιορίστηκαν κατά την ενέργεια 2, προκειμένου να διαπιστώσετε αν υπάρχουν ελλείψεις στα απαιτούμενα δεδομένα.

Ενέργεια 4 – Παραγωγή νέων δεδομένων ή πρόταση στρατηγικής δοκιμών

Εάν κατά την ενέργεια 3 εντοπιστούν ελλείψεις σε δεδομένα, πρέπει να μεριμνήσετε για την παραγωγή νέων πληροφοριών. Η διαδικασία αυτή επεξηγείται περαιτέρω στη συνέχεια, στο κεφάλαιο 3.4.

Διάγραμμα 2: Περιγραφή της επαναλαμβανόμενης διαδικασίας συγκέντρωσης πληροφοριών για την αποφυγή περιττών δοκιμών σε ζώα



* Πρέπει να έχετε δικαίωμα χρήσης των πληροφοριών.

3.1 Χρήση υπαρχουσών πληροφοριών

Θα πρέπει να συλλέγετε όλες τις συναφείς διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις εγγενείς ιδιότητες της ουσίας σας, όπως οι φυσικοχημικές ιδιότητες, η τύχη στο περιβάλλον και η τοξικότητα, όπως και η τοξικότητα σε θηλαστικά, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τη χρήση και την έκθεση, ανεξάρτητα από το αν απαιτούνται πληροφορίες για μια δεδομένη παράμετρο στη συγκεκριμένη ποσοτική κατηγορία.

Σε αυτές περιλαμβάνεται κάθε διαθέσιμη, επαρκής και αξιόπιστη πληροφορία που έχετε στη διάθεσή σας ή προέρχεται από άλλους κατόχους δεδομένων και πηγές:

- Υφιστάμενα δεδομένα για την ουσία τα οποία προέρχονται είτε από δοκιμές είτε από άλλες πηγές (π.χ. επιστημονικές δημοσιεύσεις)
- Πληροφορίες σχετικά με την παρασκευή και όλες τις χρήσεις της ουσίας, πληροφορίες σχετικά με την έκθεση των ανθρώπων και του περιβάλλοντος και οποιαδήποτε σχετικά μέτρα διαχείρισης κινδύνου
- Δεδομένα για ανάλογες ουσίες εάν είναι δυνατή η «σύγκριση» ή η ταξινόμηση της ουσίας σε «χημική κατηγορία» (εξετάστε το ενδεχόμενο επικοινωνίας με ΦΑΠΟ για συναφείς ουσίες).
- Εκτιμώμενα αποτελέσματα (Q)SAR, εάν είναι διαθέσιμα τα κατάλληλα μοντέλα
- Οποιοσδήποτε άλλες πληροφορίες που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν μια προσέγγιση βάρους της απόδειξης για την κάλυψη ελλείψεων σε δεδομένα σχετικά με συγκεκριμένες παραμέτρους, εφόσον κρίνεται σκόπιμο.

Σύμφωνα με τον κανονισμό REACH, είστε υποχρεωμένοι να συμπεριλάβετε στον τεχνικό φάκελο όλες τις συναφείς πληροφορίες που έχετε στη διάθεσή σας. Ως ελάχιστη υποχρέωση, οφείλετε να υποβάλετε τις τυπικές πληροφορίες που απαιτούνται βάσει των παραρτημάτων VII έως X του κανονισμού REACH, ανάλογα με την ποσοτική κατηγορία της καταχώρισής σας.

Στην πράξη, μετά τη συγκέντρωση και την αξιολόγηση όλων των υπαρχουσών πληροφοριών, πρέπει να επιλέξετε εκείνες τις πληροφορίες που είναι **συναφείς, επαρκείς** και **αξιόπιστες**. Βάσει αυτής της αξιολόγησης, πρέπει να υποβάλετε όσες πληροφορίες υπήρξαν χρήσιμες για την εκπλήρωση των υποχρεώσεών σας για κάθε δεδομένη παράμετρο της ουσίας, καθώς και να υποβάλετε όλα τα δεδομένα που ήταν απαραίτητα για την τεκμηρίωση της ασφαλούς χρήσης της ουσίας. Μολονότι για την εκπλήρωση μιας απαίτησης πληροφοριών αρκεί, καταρχήν, μία παράμετρος δεδομένων από συναφή, κατάλληλη και υψηλής ποιότητας μελέτη, όσο περισσότερα δεδομένα παρέχονται, τόσο ενισχύεται η εγκυρότητα των συμπερασμάτων.

Σύμφωνα με το σημείο 1.1 του παραρτήματος XI του κανονισμού REACH, η χρήση υφιστάμενων δεδομένων μπορεί να θεωρηθεί ότι τεκμηριώνει επαρκώς το γεγονός ότι η δοκιμή δεν δικαιολογείται από επιστημονική άποψη, εφόσον πληρούνται οι προβλεπόμενοι όροι. Εάν χρησιμοποιείτε και υποβάλλετε ορθά τα υφιστάμενα δεδομένα, μπορείτε να συμβάλλετε στην αποφυγή περιττών δοκιμών σε ζώα. Η κατάλληλη υποβολή των υφιστάμενων πληροφοριών αποτελεί επίσης τη βάση για τη χρήση εναλλακτικών μεθόδων όπως το βάρος της απόδειξης (βλ. κεφάλαιο 4.1) και η συγκριτική προσέγγιση ή η ομαδοποίηση (βλ. κεφάλαιο 4.4).

Πώς πρέπει να εφαρμόζεται;

Γενικά κριτήρια βαθμολόγησης των πληροφοριών

- Τα γενικά κριτήρια βαθμολόγησης των πληροφοριών είναι η αξιοπιστία, η συνάφεια και η επάρκεια και περιγράφονται διεξοδικά στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις](#)

[πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.4](#). Εν συντομία, οι ορισμοί των όρων αυτών έχουν διατυπωθεί από τους Klimisch et al. (1997)⁴ ως εξής:

- **Συνάφεια:** - καλύπτει τον βαθμό στον οποίο τα δεδομένα και οι δοκιμές είναι κατάλληλα για τον συγκεκριμένο προσδιορισμό της επικινδυνότητας ή για τον χαρακτηρισμό κινδύνου.
- **Αξιοπιστία:** - η αξιολόγηση της εγγενούς ποιότητας μιας έκθεσης δοκιμής ή δημοσίευσης σχετικά με την προτιμώμενη τυποποιημένη μεθοδολογία, καθώς και του τρόπου περιγραφής της πειραματικής διαδικασίας και των αποτελεσμάτων έτσι ώστε να προκύπτουν αποδείξεις για τη σαφήνεια και αληθοφάνεια των ευρημάτων. Η αξιοπιστία των δεδομένων συνδέεται στενά με την αξιοπιστία της μεθόδου δοκιμής που χρησιμοποιείται για την παραγωγή των δεδομένων (βλ. ενότητα R.4.2 της καθοδήγησης).
- **Επάρκεια:** - προσδιορίζει τη χρησιμότητα των δεδομένων για τον σκοπό της αξιολόγησης της επικινδυνότητας/του κινδύνου. Εάν για κάθε παράμετρο υπάρχουν περισσότερες από μία μελέτες, μεγαλύτερη βαρύτητα αποδίδεται στις μελέτες με τη μεγαλύτερη αξιοπιστία και συνάφεια. Για κάθε παράμετρο πρέπει να καταρτίζονται ουσιαστικές περιλήψεις των βασικών μελετών.

Συνάφεια των πληροφοριών για τον προσδιορισμό των κινδύνων και της επικινδυνότητας

Η συνάφεια των πληροφοριών είναι ο βαθμός στον οποίο τα δεδομένα και οι δοκιμές είναι κατάλληλα για συγκεκριμένο προσδιορισμό της επικινδυνότητας ή τον χαρακτηρισμό κινδύνου. Δεν αφορά μόνο τα δεδομένα των δοκιμών, αλλά μπορεί να καλύπτει και άλλου είδους πληροφορίες.

Κατά την αξιολόγηση της συνάφειας, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη:

- τη συνάφεια της παραμέτρου: οι επιδράσεις που διερευνώνται σε μια μελέτη θα πρέπει να σχετίζονται σαφώς με την τοξικότητα της ουσίας (π.χ. φυσικές επιδράσεις, οι επιδράσεις λόγω πολύπλοκων παραγόντων δεν είναι συναφείς).
- τη συνάφεια του υλικού δοκιμής: το υλικό δοκιμής θα πρέπει να είναι αντίστοιχο με την καταχωρισμένη ουσία.
- τη συνάφεια της μεθόδου και των συνθηκών δοκιμής: οι συνθήκες δεν θα πρέπει να αποκλίνουν πολύ από τις διεθνώς εγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές.
- τη συνάφεια των εναλλακτικών δεδομένων: π.χ. όταν χρησιμοποιείτε μοντέλα ποιοτικής ή ποσοτικής σχέσης δομής-δραστικότητας (Q)SAR, συγκριτικής προσέγγισης, προσέγγισης κατηγορίας ή προσεγγίσεων *in vitro*, πρέπει να επαληθεύετε ότι μπορούν να εφαρμοστούν στη συγκεκριμένη ουσία (π.χ. τομέας εφαρμογής μοντέλων (Q)SAR, συνεκτικότητα της κατηγορίας, συνάφεια των επιδράσεων *in vitro*).

Αξιοπιστία των πληροφοριών για τον προσδιορισμό των κινδύνων και της επικινδυνότητας

Οι συναφείς πληροφορίες πρέπει να είναι επαρκώς αξιόπιστες ώστε να μπορούν να ληφθούν υπόψη κατά τον προσδιορισμό των κινδύνων και της επικινδυνότητας, όπως υποδεικνύεται στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας](#).

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

κεφάλαιο R.4. Θα πρέπει να υποβάλλετε μόνο πληροφορίες για τις οποίες έχετε αποδείξεις ότι το περιεχόμενό τους είναι συναφές, αξιόπιστο και επαρκές.

Η αξιοπιστία αξιολογείται, επομένως, με βάση την ποιότητα της μελέτης, τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο, τον τρόπο υποβολής των αποτελεσμάτων και το συμπέρασμα. Κατά συνέπεια, η αξιοπιστία μιας δοκιμής αποτελεί συνάρτηση της ποιότητας της έκθεσης δοκιμής, της χρήσης τυποποιημένης μεθοδολογίας και του τρόπου περιγραφής της πειραματικής διαδικασίας και των αποτελεσμάτων.

Για την παροχή στοιχείων σχετικά με την αξιοπιστία μιας μελέτης, πρέπει σε κάθε πληροφορία που υποβάλλετε στον τεχνικό φάκελο να αντιστοιχίζετε βαθμολογία βάσει της κλίμακας βαθμολόγησης κατά Klimisch:

- 1 = αξιόπιστη χωρίς περιορισμούς
- 2 = αξιόπιστη με περιορισμούς
- 3 = μη αξιόπιστη
- 4 = δεν είναι δυνατή η βαθμολόγηση

Επάρκεια των πληροφοριών για τον προσδιορισμό των κινδύνων και της επικινδυνότητας

Η επάρκεια είναι ουσιαστικά η χρησιμότητα των πληροφοριών για τον σκοπό της αξιολόγησης των κινδύνων και της επικινδυνότητας.

Οι πληροφορίες που υποβάλλετε πρέπει επίσης να είναι επαρκείς για έναν συγκεκριμένο χαρακτηρισμό κινδύνου ή επικινδυνότητας. Θα πρέπει να επιτρέπουν τον σαφή προσδιορισμό του κατά πόσον η ουσία πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης, καθώς και τον υπολογισμό των κατάλληλων τιμών παράγωγου επιπέδου χωρίς επιπτώσεις (DNEL)/προβλεπόμενης συγκέντρωσης χωρίς επιπτώσεις (PNEC) για την αξιολόγηση κινδύνου.

Ποσότητα

Συμπληρωματικά προς τα ανωτέρω, κριτήριο αξιολόγησης του βάρους της απόδειξης αποτελεί και η ποσότητα, ειδικότερα όταν για την απόδοση αποδεικτικής αξίας και την προσαρμογή της απαιτούμενης μελέτης παραμέτρων είναι διαθέσιμες περισσότερες της μίας πηγές πληροφοριών. Το συνολικό βάρος της απόδειξης πρέπει να στηρίζεται σε περισσότερες από μία πληροφορίες. Όπως προαναφέρθηκε, όσο περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία είναι διαθέσιμα, τόσο το καλύτερο, ειδικά σε περιπτώσεις όπου προκύπτουν αντικρουόμενες πληροφορίες.

Συνήθεις πηγές δεδομένων και η βαθμολόγησή τους

Χρήσιμες πληροφορίες μπορούν να προκύψουν από τις ακόλουθες πηγές:

- Πληροφορίες από εγχειρίδια και βάσεις δεδομένων
- Υφιστάμενες μελέτες – παλαιότερα δεδομένα
- Επιδημιολογικές μελέτες και άλλα δεδομένα για τον άνθρωπο
- Πρόβλεψη βάσει (Q)SAR
- Μέθοδοι *in vitro* και μέθοδοι δοκιμών οι οποίες αναπτύχθηκαν πρόσφατα
- Συγκριτική προσέγγιση

Πρέπει να βεβαιώνετε ότι έχετε δικαίωμα χρήσης αυτών των δεδομένων για τον σκοπό της καταχώρισης (βλ. επίσης [Καθοδήγηση σχετικά με την κοινοχρησία δεδομένων](#)).

Πληροφορίες από εγχειρίδια και βάσεις δεδομένων

Στην περίπτωση χημικών προϊόντων που έχουν μελετηθεί επαρκώς, μπορεί να είναι αποδεκτή η χρήση τιμών για τις φυσικοχημικές, τοξικολογικές και οικοτοξικολογικές παραμέτρους οι οποίες προέρχονται από δεδομένα που έχουν υποβληθεί στην «κρίση ομοτίμων». Κατά τον προσδιορισμό της αξιοπιστίας των πηγών που έχουν υποβληθεί στην κρίση ομοτίμων είναι σκόπιμο να τους αποδίδεται βαθμός αξιοπιστίας 2, ο οποίος αντιστοιχεί στον χαρακτηρισμό «αξιόπιστες με περιορισμούς», καθώς γίνονται οι παραδοχές ότι έχει διερευνηθεί μια ποικιλία πηγών δεδομένων, ότι η μεθοδολογία δοκιμής και η ταυτότητα της ουσίας δοκιμής έχουν αξιολογηθεί, καθώς και ότι έχει επιλεγεί μια αξιόπιστη και αντιπροσωπευτική τιμή για την παράμετρο. Το αν εφαρμόστηκε μια τέτοια προσέγγιση αξιολόγησης από ομοτίμους αναφέρεται συνήθως στην εισαγωγή του εγχειριδίου ή, στην περίπτωση επιγραμμικής βάσης δεδομένων, στις συνοπτικές πληροφορίες.

Χρήσιμες βιβλιογραφικές πηγές και συλλογές δεδομένων που περιέχουν φυσικοχημικά δεδομένα τα οποία έχουν υποβληθεί στην κρίση ομοτίμων παρέχονται στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R7a](#) (Πίνακας R.7.1-2).

Οι επιγραμμικές βάσεις δεδομένων, όπως οι [συμμετέχουσες βάσεις δεδομένων](#) στην πύλη eChemPortal του ΟΟΣΑ, αποτελούν χρήσιμες πηγές, ειδικά όταν περιλαμβάνουν σχετική παραπομπή για την επιλεγείσα τιμή, και παρέχουν δυνατότητα περαιτέρω διερεύνησης των διαθέσιμων δεδομένων. Υπενθυμίζεται ότι θα πρέπει να εξακριβώνεται και να παρατίθεται η πρωτογενής πηγή δεδομένων, αντί να αναφέρεται απευθείας η βάση δεδομένων (ή η δευτερογενής πηγή δεδομένων χωρίς να ανακτώνται τα ίδια τα δεδομένα), καθώς αυτού του είδους οι βάσεις δεδομένων συνήθως αποτελούν, και οι ίδιες, δευτερογενείς πηγές.

Κατά τη χρήση δεδομένων που προέρχονται αποκλειστικά από πολλαπλές δευτερογενείς πηγές, είναι σημαντικό να αναπτύσσεται μια προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης (βλ. περισσότερες λεπτομέρειες στο κεφάλαιο 4.1), προκειμένου να αποδεικνύεται η καταλληλότητα της τιμής που έχει επιλεγεί για την υπό εξέταση παράμετρο. Κατά κανόνα, η χρήση μίας και μοναδικής δευτερογενούς πηγής που έχει υποβληθεί στην κρίση ομοτίμων χωρίς να συνοδεύεται από περαιτέρω υποστηρικτικά αποδεικτικά στοιχεία δεν είναι αποδεκτή.

Ο τεχνικός φάκελος θα πρέπει να περιέχει τιμές που έχουν ληφθεί από πολλαπλές έγκυρες πηγές δεδομένων, σε συνδυασμό με υποστηρικτικά δεδομένα όπως δεδομένα παρασκευής, αξιόπιστες προβλέψεις QSAR και/ή δεδομένα από πηγές που μπορεί να μην έχουν υποβληθεί σε κρίση από ομοτίμους.

Στις τιμές φυσικοχημικών ιδιοτήτων που λαμβάνονται από δελτία δεδομένων ασφάλειας υλικών και από οποιαδήποτε άλλα τεχνικά δεδομένα επιχειρήσεων μπορεί να αντιστοιχίζεται αποκλειστικά και μόνο ο βαθμός αξιοπιστίας 4 (δηλαδή «δεν είναι δυνατή η βαθμολόγηση»), εκτός εάν παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες, όπως η πειραματική μεθοδολογία και η ουσία δοκιμής, έτσι ώστε να είναι εφικτή η εκπόνηση (ουσιαστικής) περίληψης μελέτης και η ανεξάρτητη αξιολόγηση της αξιοπιστίας της μελέτης.

Είναι δύσκολο να εξαχθούν γενικά συμπεράσματα σχετικά με την αξιοπιστία κάθε πηγής δεδομένων για μια επιμέρους παράμετρο. Οι αξιολογητές πρέπει να βεβαιώνονται για την αξιοπιστία της ταυτότητας της ουσίας δοκιμής, της μεθόδου και του αποτελέσματος της δοκιμής.

Υφιστάμενες μελέτες – παλαιότερα δεδομένα

Ορισμός για τον όρο «παλαιότερη μελέτη» δεν υφίσταται, μπορεί όμως να γίνει διάκριση μεταξύ δύο περιπτώσεων:

(i) στην πρώτη εμπίπτουν μελέτες οι οποίες εκπονήθηκαν σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) σύμφωνα με την οδηγία 2004/10/ΕΚ και μελέτες που εκπονήθηκαν πριν από την καθιέρωση του συστήματος ΟΕΠ (1987). Η αξιοπιστία των μελετών

που δεν έχουν διενεργηθεί σύμφωνα με την ΟΕΠ θα πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση βάσει του συστήματος βαθμολόγησης κατά Klimisch και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα της έκθεσης μελέτης·

(ii) στη δεύτερη εμπίπτουν μελέτες που εκπονήθηκαν σύμφωνα με τους πλέον πρόσφατους κανονισμούς της Επιτροπής ή τις κατευθυντήριες γραμμές του ΟΟΣΑ. Η συμμόρφωση προς την πλέον πρόσφατη κατευθυντήρια γραμμή θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση.

Μολονότι το παράρτημα XI του κανονισμού REACH επιτρέπει ρητά τη χρήση υφιστάμενων μελετών, τα δεδομένα παλαιότερων μελετών οι οποίες δεν εκπονήθηκαν σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών ενδέχεται να υπολείπονται σε αξιοπιστία ή συνάφεια, καθώς η κατευθυντήρια γραμμή που εφαρμόστηκε μπορεί να μην εναρμονίζεται με τις πλέον πρόσφατες. Ειδικότερα, εάν μετρήθηκαν λιγότερες (ή διαφορετικές παράμετροι), ενδέχεται να υπάρχουν ελλείψεις στην υποβολή στοιχείων και στη διασφάλιση ποιότητας. Για τον λόγο αυτόν, η αξιοπιστία τέτοιου είδους μελετών μπορεί να είναι κατώτερη, γεγονός που τις καθιστά ανεπαρκείς για χρήση ως βασικές μελέτες.

Αντιθέτως, τέτοιου είδους μελέτες θα μπορούσαν να θεωρηθούν επαρκείς για χρήση στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης ή ως υποστηρικτικές μελέτες. Για να μπορέσει ο ECHA να αξιολογήσει αυτά τα μη τυπικά δεδομένα, θα πρέπει να παρέχετε όσο το δυνατόν εκτενέστερη τεκμηρίωση, η οποία πρέπει να περιλαμβάνει αναλυτική περιγραφή της μελέτης, της μεθόδου δοκιμής και του υλικού δοκιμής, καθώς και τυχόν αποκλίσεων ή ανωμαλιών. Εάν δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την τεκμηρίωση μιας ολοκληρωμένης ουσιαστικής περιλήψης μελέτης στο IUCLID, είναι προτιμότερο η μελέτη να υποβάλλεται ως υποστηρικτική μελέτη.

Ιστορικά δεδομένα για τον άνθρωπο

Σύμφωνα με το σημείο 1.1.3 του παραρτήματος XI, τα ιστορικά δεδομένα για τον άνθρωπο μπορούν να χρησιμοποιούνται προκειμένου να τεκμηριωθεί ότι η δοκιμή δεν δικαιολογείται από επιστημονική άποψη, εφόσον πληρούνται οι προβλεπόμενοι όροι.

Επιδημιολογικά δεδομένα και άλλα εμπειρικά στοιχεία σχετικά με την έκθεση του ανθρώπου, όπως τυχαία δηλητηρίαση ή έκθεση λόγω επαγγελματικής δραστηριότητας, κλινικές μελέτες ή αναφορές περιστατικών, μπορεί να είναι χρήσιμο να συμπεριληφθούν σε μια προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης. Πρέπει επίσης να παρέχεται επαρκής και αξιόπιστη τεκμηρίωση σχετικά με τα κριτήρια αξιολόγησης της επάρκειας των δεδομένων σύμφωνα με το σημείο 1.1.3 του παραρτήματος XI.

Πρόβλεψη βάσει (Q)SAR

Μια έγκυρη πρόβλεψη βάσει (Q)SAR μπορεί να αποτελεί πηγή πρόσθετων αποδεικτικών στοιχείων. Περισσότερες πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με τη χρήση δεδομένων (Q)SAR παρέχονται στον [πρακτικό οδηγό για τον τρόπο χρήσης και υποβολής εκθέσεων δεδομένων \(Q\)SAR](#) και στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.6](#).

Μέθοδοι *in vitro* και μέθοδοι δοκιμών οι οποίες αναπτύχθηκαν πρόσφατα

Πηγή αποδεικτικών στοιχείων μπορούν να αποτελέσουν και οι δοκιμές *in vitro*. Περισσότερες λεπτομέρειες παρατίθενται στη συνέχεια, στο κεφάλαιο 4.3.

Σύμφωνα με το σημείο 1.2 του παραρτήματος XI του κανονισμού REACH, «μέθοδοι οι οποίες αναπτύχθηκαν πρόσφατα και οι οποίες δεν έχουν ακόμη περιληφθεί στις μεθόδους δοκιμών που αναφέρονται στο άρθρο 13 παράγραφος 3», χωρίς να έχουν επικυρωθεί ακόμη, μπορούν να ληφθούν υπόψη στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης. Οι πληροφορίες που παράγονται με χρήση μεθόδων *in vitro* μπορούν να χρησιμεύσουν στην παροχή επιπρόσθετων αποδεικτικών στοιχείων για την επεξήγηση ευρημάτων από δοκιμές *in vivo*. Ειδικότερα,

μεταβολικά δεδομένα και δεδομένα κινητικής που προκύπτουν *in vitro* μπορούν, σε συνδυασμό με δεδομένα από δοκιμές *in vivo*, να συμβάλουν στον προσδιορισμό του τρόπου δράσης, καθώς και στην ανάπτυξη μοντέλων κινητικής. Υπενθυμίζεται ότι τα δεδομένα *in vitro* πρέπει να υποβάλλονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να είναι δυνατό να αξιολογηθεί η συνάφεια με την αξιολόγηση κινδύνου.

Συγκριτική προσέγγιση

Θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση πληροφοριών που προκύπτουν από ένα ανάλογο χημικό προϊόν ή στο πλαίσιο μιας χημικής κατηγορίας (βλ. [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.6](#) και κεφάλαιο 4.4 κατωτέρω).

Απαιτούμενη εμπειρογνωμοσύνη

Διοικητική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν τα διαθέσιμα αποτελέσματα μιας δοκιμής, σε συνδυασμό με τη σχετική βαθμολογία κατά Klimisch, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άμεσα ως στοιχείο στον φάκελο καταχώρισης.

Επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν τα διαθέσιμα αποτελέσματα πρέπει να βαθμολογηθούν με βάση την κλίμακα Klimisch ή να ερμηνευθούν προκειμένου να καθοριστεί συναφής τιμή για περαιτέρω αξιολόγηση.

Προηγμένη επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν μπορούν πολλαπλές πηγές αποδεικτικών στοιχείων, π.χ. πειραματικά δεδομένα, να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικές μέθοδοι αντί των τυπικών δοκιμών. Η χρήση, η επιστημονική αιτιολόγηση και η έγκυρη τεκμηρίωση τέτοιων δεδομένων υπόκειται σε πολύ συγκεκριμένους κανόνες. Εάν χρειάζονται άλλα επιστημονικά δεδομένα τα οποία θα αποτελέσουν αντικείμενο διαπραγμάτευσης με άλλους καταχωρίζοντες βάσει των επιστημονικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από πειραματικά ή άλλα δεδομένα.

3.2 Κοινοχρησία δεδομένων

Ο κανονισμός REACH επιβάλλει στους καταχωρίζοντες της ίδιας ουσίας την υποχρέωση κοινοχρησίας δεδομένων, η οποία αποτελεί το πρωταρχικό μέσο για την αποφυγή περιττών δοκιμών σε ζώα. Αυτό σημαίνει ότι τυχόν υφιστάμενες μελέτες που περιλαμβάνουν δοκιμές σε σπονδυλωτά ζώα και διεξάγονται από έναν καταχωρίζοντα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο κοινοχρησίας από όλους τους συν-καταχωρίζοντες που χρειάζονται αυτές τις πληροφορίες. Επίσης, η διεξαγωγή τυχόν νέων μελετών σε ζώα οι οποίες είναι απαραίτητες για την καταχώριση ενός καταχωρίζοντος θα πρέπει να αποτελεί αντικείμενο συμφωνίας και κοινοποίησης μεταξύ όλων των συν-καταχωριζόντων, ώστε να αποτρέπεται η επανάληψη των δοκιμών.

Οι μελέτες που δεν περιλαμβάνουν δοκιμές σε σπονδυλωτά ζώα θα πρέπει επίσης να κοινοποιούνται μεταξύ των καταχωριζόντων, ώστε να μειώνεται το κόστος καταχώρισης.

Επίσης, συνιστάται ιδιαίτερα η κοινοχρησία δεδομένων μεταξύ των καταχωριζόντων ανάλογων ουσιών (που δεν συμμετέχουν στο δικό σας ΦΑΠΟ), ώστε να αποφεύγονται οι περιττές δοκιμές σε ζώα.

Στον παρόντα οδηγό παρέχεται μόνο μια συνοπτική περιγραφή της διαδικασίας κοινοχρησίας δεδομένων. Λεπτομερέστερη περιγραφή παρατίθεται στην [Καθοδήγηση σχετικά με την κοινοχρησία δεδομένων](#).

Πριν από την κοινή καταχώριση, οι καταχωρίζοντες πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο κοινοχρησίας δεδομένων για ουσίες οι οποίες παρασκευάζονται ή εισάγονται από περισσότερες της μίας επιχειρήσεις.

Προβλέπονται δύο μηχανισμοί κοινοχρησίας δεδομένων, ανεξαρτήτως του αν η ουσία έχει ήδη καταχωριστεί:

- Όσον αφορά σταδιακά εισαγόμενες (υφιστάμενες) ουσίες που έχουν προκαταχωριστεί: τα δεδομένα ανταλλάσσονται στο πλαίσιο φόρουμ ανταλλαγής πληροφοριών για τις ουσίες (ΦΑΠΟ)
- Όσον αφορά μη σταδιακά εισαγόμενες (νέες) ουσίες και σταδιακά εισαγόμενες (υφιστάμενες) ουσίες που δεν έχουν προκαταχωριστεί: τα δεδομένα ανταλλάσσονται κατόπιν διερεύνησης.

Πώς πρέπει να εφαρμόζεται;

Οι συν-καταχωρίζοντες της ίδιας ουσίας πρέπει να καταβάλλουν κάθε δυνατή προσπάθεια για να διασφαλίζουν ότι το κόστος κοινοχρησίας των πληροφοριών που απαιτούνται για την κοινή καταχώριση επιμερίζεται με δίκαιο, διαφανή και αμερόληπτο τρόπο. Όλα τα μέρη πρέπει να εκπληρώνουν τις υποχρεώσεις κοινοχρησίας δεδομένων και κοινής υποβολής εγκαίρως. Σε περίπτωση διαφωνίας των μερών, ο ECHA μπορεί να παρεμβαίνει για την επίλυση διαφορών σχετικά με την κοινοχρησία δεδομένων. Ωστόσο, η παρέμβαση του ECHA θα πρέπει να αποτελεί έσχατη λύση.

Στον δικτυακό τόπο του ECHA παρέχονται [Συμβουλές για τη συνεργασία με τους συν-καταχωρίζοντες](#).

Συμπληρωματικές συμβουλές

Οι καταχωρίζοντες ενδέχεται να επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν δεδομένα τα οποία δεν ανήκουν σε κάποιο μέλος του ΦΑΠΟ. Σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται η σύμφωνη γνώμη του κατόχου των δεδομένων. Συνιστάται μια τέτοια συμφωνία να ισχύει για όλους τους συν-καταχωρίζοντες, συμπεριλαμβανομένων και των μελλοντικών. Αυτό θα επιτρέψει στους συν-καταχωρίζοντες να χρησιμοποιούν τα δεδομένα χωρίς να χρειάζεται να διαπραγματεύονται

μεμονωμένα την πρόσβαση σε αυτά.

3.2.1 Απαλλαγή από την υποβολή δεδομένων

Τι είναι;

Ο κανονισμός REACH προβλέπει ότι η παραγωγή των πληροφοριών που απαιτούνται στα παραρτήματα VII έως X ενδέχεται να μην είναι απαραίτητη ή εφικτή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, επιτρέπεται να μην υποβάλετε τις τυπικές πληροφορίες για την παράμετρο (δηλαδή να απαλλαγείτε από τη σχετική υποχρέωση). Τα κριτήρια απαλλαγής περιγράφονται στη στήλη 2 των παραρτημάτων VII έως X του κανονισμού REACH, ενώ τα κριτήρια προσαρμογής των τυπικών απαιτήσεων πληροφοριών περιγράφονται στο παράρτημα XI.

Η προσεκτική χρήση αυτών των επιλογών σας παρέχει τη δυνατότητα να αποφύγετε τη διεξαγωγή περιττών δοκιμών σε ζώα. Είναι όμως σημαντικό να επισημανθεί ότι η μη διενέργεια δοκιμών σε ζώα δεν πρέπει να διακυβεύει την ασφαλή χρήση των ουσιών.

Ο ECHA έχει διαπιστώσει ότι η μη διενέργεια δοκιμών συχνά στηρίζεται σε άστοχα ή ανεπαρκώς τεκμηριωμένα επιστημονικά επιχειρήματα. Σύμφωνα με τον κανονισμό REACH, κάθε αξίωση απαλλαγής από τις τυπικές απαιτήσεις πληροφοριών πρέπει να πληροί τις συναφείς προϋποθέσεις που παρατίθενται είτε στη στήλη 2 των παραρτημάτων VII έως X είτε στο σχετικό σημείο του παραρτήματος XI. Επιπλέον, η απαλλαγή σας από την υποχρέωση διεξαγωγής δοκιμών για μια συγκεκριμένη παράμετρο πρέπει να στηρίζεται σε επιστημονική και έγκυρη αιτιολόγηση, καθώς και να τεκμηριώνεται με σαφήνεια στον τεχνικό φάκελο και, κατά περίπτωση, στην έκθεση χημικής ασφάλειας.

Εκτός από σαφή, άρτια τεκμηριωμένα και εκτεταμένα αιτιολόγηση, πρέπει να υποβάλετε και αποδεικτικά στοιχεία των οποίων την εγκυρότητα θα αξιολογήσει ανεξάρτητα ο ECHA. Η υποβολή αιτιολογήσεων που υστερούν σε ποιότητα ή δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένες μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω ενέργειες του ECHA ή των κρατών μελών, στις περιπτώσεις όπου ενδέχεται να διακυβεύεται η ασφαλής χρήση μιας ουσίας.

Συγκεκριμένοι κανόνες στη στήλη 2 των παραρτημάτων VII έως X

Για τις περισσότερες παραμέτρους ισχύουν συγκεκριμένες προϋποθέσεις, στο πλαίσιο της στήλης 2, υπό τις οποίες μια δοκιμή μπορεί:

- (i) να παραιτηθεί·
- (ii) να αντικατασταθεί από άλλες πληροφορίες (υφιστάμενες ή που πρόκειται να παραχθούν), π.χ. μια βραχυπρόθεσμη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 28 ημερών μπορεί να αντικατασταθεί με αξιόπιστη μελέτης υποχρόνιας τοξικότητας 90 ημερών
- (iii) να υποβληθεί σε μεταγενέστερο στάδιο ή
- (iv) να προσαρμοστεί με άλλο τρόπο (π.χ. στο σημείο 8.5 του παραρτήματος VIII, όσον αφορά τη δοκιμή της οξείας τοξικότητας, η επιλογή της δεύτερης οδού έκθεσης εξαρτάται από τη φύση της ουσίας και την πιθανή οδό έκθεσης του ανθρώπου).

Εάν μια δοκιμή δεν διατίθεται ήδη, ενδέχεται να μην είναι απαραίτητη εφόσον μπορεί να αποδειχθεί ότι ικανοποιούνται ορισμένα κριτήρια, δηλαδή ότι πληρούνται οι όροι της στήλης 2 ως προς την προσαρμογή των απαιτήσεων πληροφοριών. Ανάλογα με τις απαιτούμενες πληροφορίες, υπάρχουν διάφορες δυνατότητες:

- Για παράδειγμα, εάν παρέχεται αιτιολόγηση η οποία αποδεικνύει ότι η ουσία αναφλέγεται αυτομάτως στον αέρα σε θερμοκρασία δωματίου, οι δοκιμές για διάβρωση/ερεθισμό του δέρματος, σοβαρή οφθαλμική βλάβη/σοβαρό οφθαλμικό ερεθισμό (παραρτήματα VII και VIII, σημεία 8.1 και 8.2, αντιστοίχως) και για ευαισθητοποίηση του δέρματος (πάρτημα VII, σημείο 8.3) (*in vitro* και *in vivo*) είναι ενδεχομένως περιττές.

- Ένα ακόμη παράδειγμα είναι η περίπτωση στην οποία η μελέτη οξείας τοξικότητας (παράρτημα VIII, σημείο 8.5) μπορεί κατά κανόνα να παραλείπεται εάν η ουσία έχει ταξινομηθεί ως διαβρωτική για το δέρμα (κατηγορία 1). Η αναθεώρηση της απαίτησης ως προς τη διενέργεια μελέτης οξείας τοξικότητας διά του δέρματος (παράρτημα VIII, σημείο 8.5) είχε ως αποτέλεσμα, από τα μέσα του 2016, τον πολλαπλασιασμό των δυνατοτήτων προσαρμογής, π.χ. η διενέργεια δοκιμής διά της δερματικής οδού δεν είναι απαραίτητη εάν η ουσία δεν πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης σε κατηγορία οξείας τοξικότητας ή ως τοξική ειδικά για όργανα-στόχους ύστερα από μία εφάπαξ έκθεση (STOT SE) και εφόσον υποβάλλονται περαιτέρω υποστηρικτικές πληροφορίες.
- Η μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας (90 ημερών) δεν χρειάζεται να διενεργείται εάν υπάρχει αξιόπιστη μελέτη βραχυπρόθεσμης τοξικότητας (28 ημερών) που μαρτυρεί ότι υπάρχουν σοβαρές τοξικές επιπτώσεις βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης της ουσίας ως τοξικής ειδικά για όργανα-στόχους ύστερα από επανειλημμένη έκθεση (STOT RE), κατηγορία 1 ή 2, στην οποία το παρατηρούμενο NOAEL 28 ημερών, με την εφαρμογή του κατάλληλου συντελεστή αβεβαιότητας, επιτρέπει την παρέκταση των αποτελεσμάτων για το NOAEL 90 ημερών για την ίδια οδό έκθεσης.

Σε κάθε περίπτωση στην οποία γίνεται επίκληση των συγκεκριμένων κανόνων της στήλης 2 για την παράλειψη μιας δοκιμής, οι σχετικές προϋποθέσεις πρέπει να καταγράφονται στο IUCLID, στην καταχώριση που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη παράμετρο, και να επιλέγεται η κατάλληλη αιτιολόγηση από τους διαθέσιμους καταλόγους επιλογών.

Γενικοί κανόνες στο παράρτημα XI

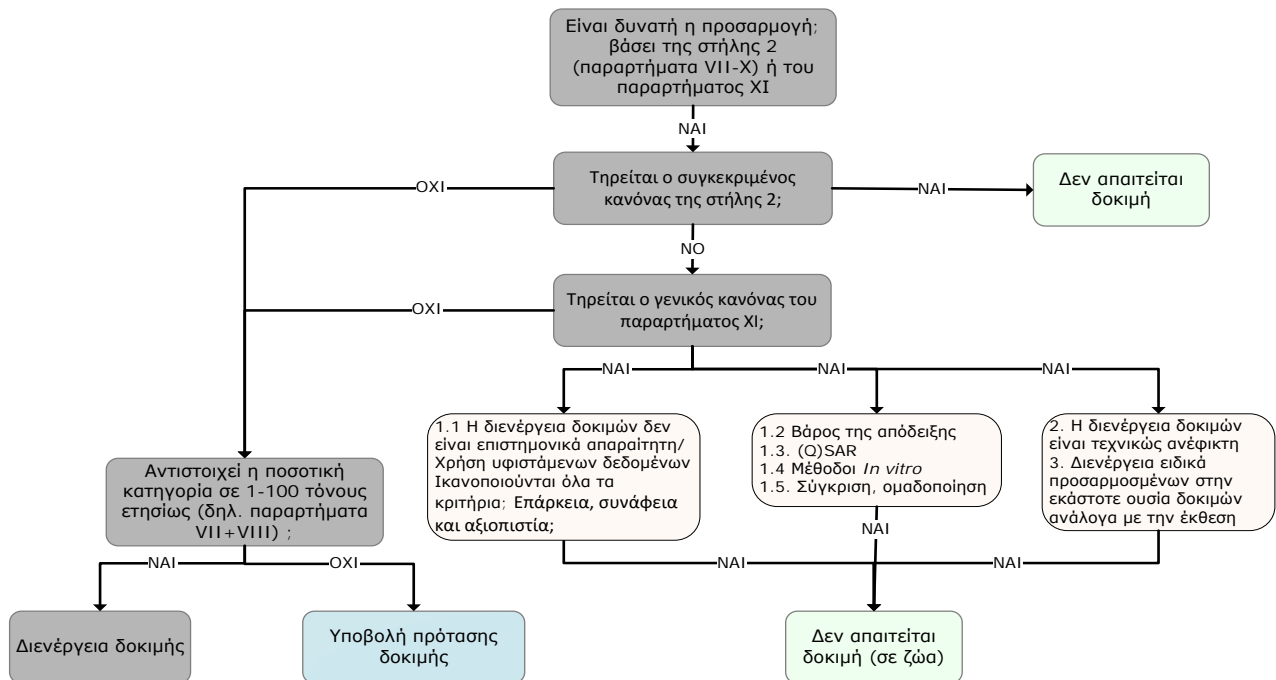
Στα υπομνήματα του παραρτήματος XI καθορίζονται γενικοί κανόνες οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιούνται:

- (i) οι κανόνες για την προσαρμογή των απαιτήσεων δοκιμών περιγράφονται στο σημείο 1 και θα εξεταστούν περαιτέρω στα κεφάλαια που ακολουθούν,
- (ii) οι γενικοί κανόνες για την παράλειψη των δοκιμών αναπτύσσονται στα σημεία 2 και 3.

Πότε πρέπει να εφαρμόζεται;

Στο διάγραμμα 3 περιγράφεται η διαδικασία με την οποία λαμβάνεται η απόφαση για χρήση των διαφόρων επιλογών απαλλαγής/προσαρμογής.

Διάγραμμα 3: Διάγραμμα αποφάσεων για την απαλλαγή / προσαρμογή τυπικής απαίτησης πληροφοριών



Πώς πρέπει να εφαρμόζεται;

Η διαδικασία των τεσσάρων ενεργειών για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών περιγράφεται στο κεφάλαιο 3 του παρόντος πρακτικού οδηγού. Επισημαίνεται ότι, βάσει του κανονισμού REACH, οι πληροφορίες τις οποίες είναι υποχρεωμένοι να υποβάλλουν οι καταχωρίζοντες για κάθε συγκεκριμένη παράμετρο δεν περιορίζονται σε έναν ελάχιστο όγκο (Ενέργεια 1). Μάλιστα, ο κανονισμός απαιτεί να υποβάλλονται «όλες» οι διαθέσιμες πληροφορίες «σχετικές» με την ουσία. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιούνται ως αιτιολόγηση της απαλλαγής από τις απαιτήσεις.

Για αναλυτικότερες οδηγίες σχετικά με τη χρήση της δυνατότητας προσαρμογής, ανατρέξτε στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.5](#), καθώς και στις ολοκληρωμένες στρατηγικές δοκιμών (ITS) που περιγράφονται για συγκεκριμένες παραμέτρους στο κεφάλαιο R.7 α-γ της Καθοδήγησης.

Για λεπτομερέστερες πληροφορίες σχετικά με τις επιμέρους δυνατότητες απαλλαγής από τις απαιτήσεις πληροφοριών, μπορείτε να ανατρέξετε στα κεφάλαια που ακολουθούν και στον [πρακτικό οδηγό για τον τρόπο χρήσης και υποβολής εκθέσεων δεδομένων Q\(SAR\)](#).

Για περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά τη σχετική καταγραφή στο IUCLID, συμβουλευτείτε το κεφάλαιο 9.7.2 του εγχειριδίου «[Κατάρτιση φακέλων καταχώρισης και PPOD](#)».

Γενικοί κανόνες των σημείων 2 και 3 του παραρτήματος XI του κανονισμού REACH

Σημείο 2: Η διενέργεια δοκιμών είναι τεχνικώς ανέφικτη

Στη νομοθεσία REACH αναγνωρίζεται ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, η διενέργεια δοκιμών για ορισμένες παραμέτρους ενδέχεται να μην είναι τεχνικώς εφικτή και ότι, στις περιπτώσεις αυτές, η δοκιμή μπορεί να παραλείπεται. Για παράδειγμα, η διενέργεια δοκιμής μπορεί να μην είναι εφικτή επειδή η ουσία δεν είναι επαρκώς διαλυτή στο νερό.

Ένας ακόμη λόγος για τον οποίο η διενέργεια δοκιμής μπορεί να μην είναι τεχνικώς εφικτή είναι

το ενδεχόμενο οι διαθέσιμες αναλυτικές μέθοδοι να μην είναι επαρκώς ευαίσθητες για τη διεξαγωγή της δοκιμής για μια συγκεκριμένη ουσία. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, οφείλτε να παρέχετε σαφή αιτιολόγηση και υποστηρικτική τεκμηρίωση των λόγων για τους οποίους η δοκιμή θεωρείται τεχνικώς ανέφικτη.

Σημείο 3: Διενέργεια ειδικά προσαρμοσμένων στην εκάστοτε ουσία δοκιμών ανάλογα με την έκθεση

Ο κανονισμός REACH επιτρέπει «απαλλαγή για έκθεση σε συγκεκριμένη ουσία» όσον αφορά τις δοκιμές στα σημεία 8.6 και 8.7 του παραρτήματος VIII και τις δοκιμές στα παραρτήματα IX και X.

Προκειμένου να πληρούνται τα κριτήρια απαλλαγής για έκθεση σε συγκεκριμένη ουσία, οφείλτε να υποβάλετε τα ακόλουθα:

- σενάρια έκθεσης για την ουσία σας, τα οποία συμπεριλαμβάνονται στην έκθεση χημικής ασφάλειας
- επαρκή και άρτια τεκμηριωμένη αξιολόγηση, σε συνδυασμό με υποστηρικτική τεκμηρίωση που πληροί όλους τους προβλεπόμενους όρους και βασίζεται σε διεξοδική και αυστηρή αξιολόγηση της έκθεσης
- τεκμηρίωση της εφαρμογής αυστηρά ελεγχόμενων συνθηκών για την ουσία [όπως περιγράφεται στο άρθρο 18 παράγραφος 4 στοιχεία α) έως στ)].

Στοιχεία για σταδιακά εισαγόμενες ουσίες χαμηλού κινδύνου οι οποίες παρασκευάζονται ή εισάγονται σε ποσότητες μεταξύ 1 και 10 τόνων ετησίως (παράρτημα III του κανονισμού REACH)

Εάν είστε σε θέση να αποδείξετε ότι η σταδιακά εισαγόμενη ουσία την οποία παρασκευάζετε ή εισάγετε σε ποσότητες 1-10 τόνων ετησίως μπορεί να θεωρηθεί «χαμηλού κινδύνου», έχετε ενδεχομένως τη δυνατότητα να την καταχωρίσετε υποβάλλοντας μειωμένο όγκο πληροφοριών οι οποίες καλύπτουν μόνο τις φυσικοχημικές ιδιότητες.

Αρχικά, πρέπει να επιβεβαιώσετε ότι η ουσία δεν εμπίπτει σε καμία από τις δύο περιπτώσεις που καθορίζονται στο παράρτημα III, και συγκεκριμένα ότι η ουσία:

- 1) δεν έχει, βάσει ενδείξεων, ιδιότητες που την καθιστούν καρκινογόνο, μεταλλαξιγόνο ή τοξική για την αναπαραγωγή (KMT) ή ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική (ABT) ή άκρως ανθεκτική και βιοσυσσωρεύσιμη (aAaB)
- 2) δεν είναι πιθανό να ταξινομείται ως επικίνδυνη δυνάμει του κανονισμού CLP (για οποιεσδήποτε ιδιότητες όσον αφορά την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον), να συνεπάγεται έκθεση του ευρύτερου κοινού ή να έχει διάχυτη χρήση.

Ο ECHA έχει δημοσιεύσει ένα ευρετήριο ουσιών οι οποίες είναι πιθανό να πληρούν τα κριτήρια ταξινόμησης ως επικίνδυνες και για τις οποίες απαιτείται, κατά συνέπεια, το πλήρες σύνολο των τυπικών πληροφοριών σύμφωνα με το παράρτημα VII.

Σκοπός του ευρετηρίου είναι να σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν έχετε ενδεχομένως τη δυνατότητα να καταχωρίσετε την ουσία που παρασκευάζετε ή εισάγετε σε ποσότητες από 1 έως 10 τόνους ετησίως υποβάλλοντας περιορισμένες πληροφορίες.

Μαζί με το ευρετήριο, ο ECHA έχει δημοσιεύσει έναν [«κατάλογο ελέγχου» πέντε ενεργειών](#) προκειμένου να σας βοηθήσει να διαπιστώσετε αν μπορείτε να κάνετε χρήση των μειωμένων απαιτήσεων πληροφοριών. Επιπλέον, παρέχονται συμβουλές σχετικά με τη [χρήση του ευρετηρίου](#), στις οποίες περιλαμβάνονται ενδεικτικά παραδείγματα.

Σε κάθε περίπτωση, εξακολουθεί να ισχύει η υποχρέωσή σας να υποβάλετε όλες τις πληροφορίες που έχετε στη διάθεσή σας σχετικά με την ουσία.

Απαιτούμενη εμπειρογνωμοσύνη

Διοικητική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν τα διαθέσιμα αποτελέσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν άμεσα ως στοιχείο στον φάκελο καταχώρισης.

Επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διενέργεια ή όχι δοκιμής, σύμφωνα με το διάγραμμα 3.

Εάν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα δοκιμής, αλλά χρειάζεται να ερμηνευθούν και να καθοριστεί συναφής τιμή για αξιολόγηση.

Προηγμένη επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη⁵

Για οποιαδήποτε από τις προσεγγίσεις που προτείνονται στα σημεία 1.2, 1.3, 1.4 και 1.5 του παραρτήματος XI και για να αξιολογείται η διαθεσιμότητα επιστημονικής αξιολόγησης και αξιόπιστης τεκμηρίωσης των εν λόγω δεδομένων και για την εκπλήρωση όλων των απαιτήσεων.

Εάν η ουσία σας συμπεριλαμβάνεται στο ευρετήριο του παραρτήματος III και είναι αναγκαία η υποβολή αιτιολόγησης για την πιθανή εξάλειψη των ανησυχιών που απαριθμούνται στο ευρετήριο.

Συμπληρωματικές συμβουλές

Στην ενότητα 14 του φακέλου σας στο IUCLID πρέπει να καταγράφονται τα επιχειρήματα που τεκμηριώνουν ότι δεν εμπίπτετε στα κριτήρια του παραρτήματος III. Για περισσότερες πληροφορίες, συμβουλευτείτε τα [παραδείγματα περιπτώσεων](#) του παραρτήματος III στον δικτυακό τόπο του ECHA.

⁵ [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας - Αξιολόγηση διαθέσιμων πληροφοριών - Κεφάλαιο R4](#)

3.3 Παραγωγή νέων δεδομένων και υποβολή προτάσεων δοκιμών

Κατόπιν ανασκόπησης όλων των διαθέσιμων πληροφοριών, μπορεί εντέλει να διαπιστώσετε ότι για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών είναι αναγκαία η παραγωγή νέων δεδομένων. Όσον αφορά τις ελλείψεις πληροφοριών ως προς τις τυπικές απαιτήσεις πληροφοριών που απαριθμούνται στα παραρτήματα VII και VIII, επιτρέπεται η παραγωγή νέων πληροφοριών, ενώ για τις ελλείψεις που αφορούν απαιτήσεις πληροφοριών των παραρτημάτων IX και X ή τις μελέτες σε συνέχεια ορισμένων μελετών του παραρτήματος VIII, πρέπει πρώτα να καταρτίζετε και να υποβάλλετε στον ECHA πρόταση διενέργειας δοκιμών μαζί με τον φάκελο της καταχώρισής σας⁶.

Προκειμένου να αποφύγετε τυχόν περιττές δοκιμές σε ζώα, πρέπει, προτού διενεργήσετε νέες δοκιμές για την εκπλήρωση των απαιτήσεων, να έχετε απαραίτητως αξιολογήσει όλα τα υφιστάμενα διαθέσιμα δεδομένα (βλ. κεφάλαιο 3.1). Στην πράξη, αυτό σημαίνει επίσης ότι θα πρέπει να έχετε ήδη λάβει διεξοδικά υπόψη τους κανόνες σχετικά με την απαλλαγή από τις απαιτήσεις πληροφοριών της στήλης 2 (βλ. κεφάλαιο 3.3), καθώς και τους γενικούς κανόνες προσαρμογής (βλ. παράρτημα XI του κανονισμού REACH και κεφάλαια 3.3 και 4) πριν από τη διεξαγωγή δοκιμών σε ζώα.

Μέχρις ότου καταστούν διαθέσιμα τα αποτελέσματα από τυχόν νέες δοκιμές, πρέπει επίσης να εφαρμόζετε τα κατάλληλα μέτρα διαχείρισης του κινδύνου, καθώς και να τεκμηριώνετε τα αντίστοιχα μέτρα τα οποία συνιστάτε στους μεταγενέστερους χρήστες.

Ανάγκη υποβολής του σκεπτικού της χρήσης εναλλακτικών μεθόδων μαζί με την υποβολή της πρότασης δοκιμής

Δεδομένου ότι οι δοκιμές σε σπονδυλωτά ζώα θα πρέπει να αποτελούν έσχατη λύση, από τον Σεπτέμβριο του 2015 είστε **υποχρεωμένοι** να υποβάλλετε το σκεπτικό χρήσης εναλλακτικών μεθόδων και τους λόγους για τους οποίους είναι απαραίτητη η διενέργεια δοκιμών σε ζώα.

Στο σκεπτικό αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνονται εύστοχες πληροφορίες σχετικά με καθεμία από τις δυνατότητες προσαρμογής που προβλέπονται στη στήλη 2 του εφαρμοστέου παραρτήματος (IX ή X) ή βάσει του παραρτήματος XI. Το σκεπτικό αυτό πρέπει να καταγράφεται στο υπόδειγμα (ελεύθερου κειμένου) του πεδίου <Justification for type of information> (Αιτιολόγηση για το είδος των πληροφοριών) στο IUCLID για κάθε παράμετρο για την οποία προτείνεται η διεξαγωγή δοκιμών σε σπονδυλωτά ζώα. Επισημαίνεται ότι οι πληροφορίες αυτές υποβάλλονται σε έλεγχο πληρότητας και δημοσιεύονται.

Στη συνέχεια, πρέπει να περιμένετε την απόφαση του ECHA σχετικά με την πρότασή σας προτού διενεργήσετε τη δοκιμή σε σπονδυλωτά ζώα. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση της πρότασης δοκιμής και τη λήψη απόφασης παρέχονται στον δικτυακό τόπο του ECHA και στον πρακτικό οδηγό: [Επικοινωνία με τον ECHA στο πλαίσιο της αξιολόγησης φακέλων](#).

⁶ Σύμφωνα με το άρθρο 10 στοιχείο α σημείο ix) και το άρθρο 12 παράγραφος 1 στοιχεία δ) και ε).

4. Εναλλακτικές μέθοδοι για την αποφυγή δοκιμών σε ζώα

Οι διάφορες δυνατότητες που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο αντιστοιχούν σε διάφορα σημεία του παραρτήματος XI: το βάρος της απόδειξης συνδέεται με το σημείο 1.2, η μέθοδος (Q)SAR συνδέεται με το σημείο 1.3, τα δεδομένα *in vitro* συνδέονται με το σημείο 1.4 και η συγκριτική προσέγγιση και η προσέγγιση κατηγορίας συνδέεται με το σημείο 1.5.

4.1 Βάρος της απόδειξης

Τι είναι;

Η προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης συνίσταται συνήθως στον συνδυασμό αποδεικτικών στοιχείων από πολλαπλές πηγές προκειμένου να αξιολογείται η υπό εξέταση ιδιότητα. Η τεχνική αυτή μπορεί, επομένως, να αποδειχθεί χρήσιμη στις περιπτώσεις όπου μια επιμέρους πηγή πληροφοριών ή δοκιμή δεν επαρκεί από μόνη της για την κάλυψη μιας τυπικής απαίτησης πληροφοριών, αλλά είναι πιθανό ότι η εξαγωγή συμπεράσματος για μια συγκεκριμένη ιδιότητα μπορεί να επιτευχθεί μέσω συνδυασμού των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των επιμέρους μελετών.

Ο όρος «βάρος της απόδειξης» δεν έχει παγιωθεί ως κοινά αποδεκτός όρος βάσει συγκεκριμένων εργαλείων και διαδικασιών, στερείται δε σαφούς επιστημονικού ορισμού⁷. Μπορεί, ωστόσο, να γίνει αντιληπτός ως μια προσέγγιση βασισμένη σε αποδεικτικά στοιχεία, η οποία συνίσταται στην εκτίμηση της σχετικής βαρύτητας (αποδεικτικής αξίας) των διαφόρων πληροφοριών που έχουν συγκεντρωθεί και είναι διαθέσιμες. Η προσέγγιση αυτή μπορεί να εφαρμόζεται είτε με αντικειμενικό τρόπο, με χρήση τυποποιημένης διαδικασίας, ή μέσω προσφυγής στη γνωμοδότηση εμπειρογνομόνων. Η βαρύτητα που αποδίδεται στα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ποιότητα των δεδομένων, η συνεκτικότητα των αποτελεσμάτων, η φύση και η σοβαρότητα των επιδράσεων, καθώς και η συνάφεια των πληροφοριών.

Στο πλαίσιο του κανονισμού REACH, η προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης αποτελεί μία από τις συνιστώσες της διαδικασίας λήψης αποφάσεων σχετικά με τις ιδιότητες μιας ουσίας και, κατ' επέκταση, σημαντικό σκέλος της αξιολόγησης χημικής ασφάλειας.

Η έννοια του βάρους της απόδειξης έχει χρησιμοποιηθεί επίσης για την ανάπτυξη ολοκληρωμένων στρατηγικών δοκιμών. Αναφέρεται ενδεικτικά ότι στο πλαίσιο των τυπικών απαιτήσεων πληροφοριών του κανονισμού REACH έχουν τυποποιηθεί στρατηγικές οι οποίες περιλαμβάνουν τη διενέργεια ακολουθίας καθορισμένων δοκιμών με σκοπό την τεκμηρίωση αποδεικτικού βάρους, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των δοκιμών για τον ερεθισμό/τη διάβρωση του δέρματος και των οφθαλμών και των δοκιμών μεταλλαξιογένεσης. Περαιτέρω παραδείγματα παρέχονται στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας](#), κεφάλαιο R7a του ECHA.

Τέλος, η έννοια του βάρους της απόδειξης βρίσκει συγκεκριμένη εφαρμογή και στο πλαίσιο του παραρτήματος XI του κανονισμού REACH ως μία από τις επιλογές για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών των παραρτημάτων VII έως X ως εξής:

*«Οι δοκιμές σε ζώα μπορούν να αποφευχθούν αν υπάρχει βάρος της απόδειξης που να υποδεικνύει τις πιθανές ιδιότητες μιας ουσίας. Η εν λόγω προσέγγιση μπορεί να εφαρμοστεί εφόσον υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από **διάφορες ανεξάρτητες πηγές** οι οποίες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι μια ουσία έχει (ή δεν έχει) μια επικίνδυνη ιδιότητα, ενώ οι πληροφορίες από καθεμία επιμέρους πηγή μεμονωμένα θεωρούνται ανεπαρκείς για τη στήριξη*

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

της παραδοχής αυτής [...].

Όταν το βάρος της απόδειξης για την παρουσία ή την απουσία μιας συγκεκριμένης επικίνδυνης ιδιότητας είναι επαρκές:

- οι περαιτέρω δοκιμές σε σπονδυλωτά ζώα για την εν λόγω ιδιότητα παραλείπονται,
- οι περαιτέρω δοκιμές που δεν χρησιμοποιούν σπονδυλωτά ζώα είναι δυνατόν να παραλείπονται.

Σε κάθε περίπτωση, παρέχεται επαρκής και αξιόπιστη τεκμηρίωση.»

Το κείμενο αναφέρεται συγκεκριμένα στη χρήση αποδεικτικών στοιχείων από *διάφορες πηγές*, όταν δεν θεωρούνται επαρκείς οι πληροφορίες που προέρχονται από καθεμία πηγή χωριστά.

Η προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης απαιτεί εκ των πραγμάτων τη χρήση επιστημονικής κρίσης και, ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να παρέχεται επαρκής και αξιόπιστη τεκμηρίωση ώστε να δικαιολογείται η εφαρμογή της προσέγγισης αυτής. Το βάρος της απόδειξης δεν αρκεί πάντα για την αποφυγή περαιτέρω δοκιμών, αλλά μπορεί να χρησιμεύσει στην ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης στρατηγικής δοκιμών (ITS), καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία που προκύπτουν μπορούν να συμβάλουν στον προσδιορισμό των επακόλουθων ενεργειών και της πλέον κατάλληλης δοκιμής.

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά οι πηγές πληροφοριών που μπορούν να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης.

Πότε πρέπει να εφαρμόζεται;

Αφού συγκεντρωθούν τα υφιστάμενα δεδομένα, η προσέγγιση του βάρους της απόδειξης παρέχει τη δυνατότητα:

- αξιοποίησης πληροφοριών ή μελετών κατώτερης αξιοπιστίας, οι οποίες μπορεί, μεμονωμένα, να μην είναι επαρκείς για χρήση ως βασικές μελέτες
- εξαγωγής συμπερασμάτων σχετικά με τις ιδιότητες μιας ουσίας και, κατ' επέκταση,
- εκπλήρωσης των απαιτήσεων πληροφοριών που σας αφορούν.

Είναι ένας τρόπος για να βελτιστοποιηθεί η χρήση όλων των διαθέσιμων πληροφοριών και των διαφόρων πηγών δεδομένων για μια παράμετρο. Έτσι μπορούν να προκύψουν επαρκείς πληροφορίες, όταν τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες μελέτες ώστε να μπορεί να πραγματοποιηθεί ανάλυση του βάρους της απόδειξης.

Είναι σημαντικό να παρέχεται τεκμηρίωση και επεξήγηση για το πώς η προσέγγιση βάσει αποδείξεων χρησιμοποιήθηκε με αξιόπιστο, έγκυρο και διαφανή τρόπο. Εάν υποβάλετε το σκεπτικό που καταδεικνύει ότι τα δεδομένα περιγράφουν επαρκώς την υπό εξέταση παράμετρο, αφού χρησιμοποιήθηκαν συνδυαστικά βάσει του αποδεικτικού τους βάρους, τότε μπορεί να μην είναι απαραίτητες περαιτέρω πληροφορίες.

Πώς πρέπει να εφαρμόζεται;

Το πρώτο βήμα στο πλαίσιο της προσέγγισης του βάρους της απόδειξης είναι η συγκέντρωση όλων των διαθέσιμων πληροφοριών: όσο περισσότερες πληροφορίες, τόσο το καλύτερο. Στη συνέχεια, οι πληροφορίες που συγκεντρώνονται πρέπει να υποβάλλονται στην κρίση εμπειρογνομόνων οι οποίοι τις αξιολογούν και εξετάζουν κατά πόσον μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προσέγγιση του βάρους της απόδειξης.

Συγκέντρωση όλων των σχετικών πληροφοριών

Για να ξεκινήσετε την εφαρμογή προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης, θα πρέπει να

συγκεντρώσετε όλες τις υπάρχουσες και σχετικές πληροφορίες, από όλες τις δυνατές πηγές. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση, τη βαθμολόγηση και την υποβολή των υπάρχουσών πληροφοριών παρέχονται στο κεφάλαιο 3.1.

Αξιολόγηση του συνόλου των πληροφοριών για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με μια ιδιότητα

Αθροιστικό βάρος: ενοποίηση πληροφοριών

Μπορεί να υπάρχουν διάφορες διαθέσιμες μελέτες για την ίδια υπό δοκιμή ουσία και για την ίδια παράμετρο, οι οποίες δεν θεωρούνται απόλυτα αξιόπιστες ούτε μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βασικές μελέτες. Όταν, όμως, χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά, μπορεί από τα αποτελέσματα των μελετών να προκύπτει η ίδια περίπου συγκέντρωση και ο ίδιος περίπου χρόνος επίδρασης. Στις περιπτώσεις αυτές, η συνδυαστική χρήση όλων των μελετών θα ήταν δικαιολογημένη, προκειμένου να εξαχθεί συμπέρασμα για μια συγκεκριμένη παράμετρο και να ικανοποιηθεί μια απαίτηση πληροφοριών.

Οι μελέτες που είναι ανεπαρκείς για χρήση ως βασικές μελέτες είναι, για παράδειγμα:

- Οι προβληματικές δοκιμές: εάν δεν είναι δυνατόν να προκύψει εύλογη εκτίμηση της συγκέντρωσης έκθεσης στην ουσία, τότε το αποτέλεσμα της δοκιμής θα πρέπει να εξετάζεται με επιφύλαξη, εκτός εάν χρησιμοποιηθεί προσέγγιση του βάρους της απόδειξης.
- Μελέτες με βαθμολογία 2, 3 & 4 στην κλίμακα Klimisch.
- Μελέτες που εκπονούνται σύμφωνα με μη τυπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Παράδειγμα (βραχυπρόθεσμη τοξικότητα σε ψάρια)

Για την εξέταση παραμέτρου βάσει του σημείου 9.1.3 του παραρτήματος VIII (βραχυπρόθεσμη τοξικότητα σε ψάρια), μπορεί να έχετε στη διάθεσή σας:

- έγκυρα δεδομένα τοξικότητας σε ψάρια, τα οποία είναι διαθέσιμα μόνο για σύντομη διάρκεια έκθεσης (π.χ. 24 ώρες)
- δοκιμές διάρκειας άνω των 96 ωρών, οι οποίες όμως δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστες (π.χ. λόγω ελλιπούς τεκμηρίωσης), παρότι υποδεικνύουν ότι η κύρια επίδραση εκδηλώνεται εντός του πρώτου 24ώρου. Σε αυτήν την περίπτωση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τιμή που αντιστοιχεί στον χρόνο των 24 ωρών
- δεδομένα τοξικότητας για διάφορες χρονικές στιγμές από δοκιμή διάρκειας 72 ωρών. Σε αυτή την περίπτωση, είναι δυνατόν να υπολογιστεί κατά παρέκβαση η τιμή στο χρονικό σημείο των 96 ωρών βάσει της καμπύλης χρόνου-επίδρασης.

Κατά την αξιολόγηση υφιστάμενων δεδομένων, συμβαίνει συχνά να μην είναι δυνατή η πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες μιας μελέτης, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η πλήρης αξιολόγηση όλων των προαναφερθέντων στοιχείων. Ενδέχεται, ωστόσο, η ποιότητα των μελετών να είναι επαρκής, με αποτέλεσμα να μπορούν να ληφθούν υπόψη στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης. Βεβαιωθείτε ότι έχετε στη διάθεσή σας βασικές πληροφορίες που εξασφαλίζουν, έως έναν βαθμό, ότι τα δεδομένα στα οποία στηρίζονται είναι καλής ποιότητας.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι σημαντικό να γνωρίζετε αν η δοκιμή διενεργήθηκε σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές δοκιμής. Θα πρέπει επίσης να αναφέρεται η μέθοδος μελέτης. Επιπλέον, θα πρέπει να παρέχονται βασικές πληροφορίες στον τεχνικό φάκελο. Αυτές οι πληροφορίες είναι:

- (i) ο προσδιορισμός της ουσίας της δοκιμής
- (ii) η καθαρότητα του δείγματος
- (iii) το είδος που χρησιμοποιείται στη δοκιμή και
- (iv) η διάρκεια της δοκιμής. Περισσότερες οδηγίες παρέχονται στην Καθοδήγηση σχετικά με την καταχώριση.

Τρόπος αντιμετώπισης αντικρουόμενων αποτελεσμάτων μελετών

Η προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης μπορεί να χρησιμοποιείται όταν είναι διαθέσιμες διάφορες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα: κάθε μελέτη αξιολογείται και της αποδίδεται κάποια βαρύτητα ανάλογα με τη μέθοδο δοκιμής, την ποιότητα των δεδομένων και την υπό εξέταση παράμετρο. Το τελικό συμπέρασμα εξάγεται κατόπιν στάθμισης της βαρύτητας της εκάστοτε μελέτης.

Επισημαίνεται ότι τα υψηλής ποιότητας *in vivo* (πληροφορίες σύγκρισης) και *in vitro* δεδομένα έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα στη λήψη απόφασης από ό,τι μια μέθοδος QSAR ή μια εσωτερική *in vitro* μέθοδος.

Γνωμοδοτήσεις εμπειρογνομώνων

Οι γνωμοδοτήσεις εμπειρογνομώνων είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση της προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης, ειδικά κατά την εξέταση της αξιοπιστίας, της συνάφειας και της επάρκειας, κατά την ενοποίηση και σύγκριση διαφορετικών πληροφοριών, καθώς και κατά την απόδοση βαρύτητας σε κάθε επιμέρους δεδομένο.

Οι εμπειρογνώμονες που παρέχουν αυτές τις επιστημονικές γνώμες πρέπει να διαθέτουν εξειδικευμένες γνώσεις όσον αφορά τις σχετικές παραμέτρους και μεθόδους μελέτης, καθώς θα χρειαστεί, αφενός, να αξιολογήσουν την αξιοπιστία, τη συνάφεια και την επάρκεια των διαθέσιμων δεδομένων και, αφετέρου, να κρίνουν κατά πόσον οι συνδυασμένες αποδείξεις επαρκούν για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τις ιδιότητες ή τις δυνητικές επιδράσεις της ουσίας.

Στις περιπτώσεις που δεν διατίθενται δεδομένα ή τα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή έγκυρου συμπεράσματος, η εξαγωγή συμπεράσματος μπορεί να βασιστεί στη χρήση άλλων πληροφοριών και σε γνωμοδοτήσεις εμπειρογνομώνων.

Για να είναι οι γνώμες των εμπειρογνομώνων διαφανείς και κατανοητές, είναι σημαντικό όλες οι πληροφορίες που χρησιμοποιούνται, όλες οι ενέργειες που εκτελούνται κατά τη διαδικασία αξιολόγησης και όλα τα συμπεράσματα που εξάγονται να τεκμηριώνονται πλήρως και να αιτιολογούνται επιστημονικά στον τεχνικό φάκελο.

Υποβολή και καταγραφή των σχετικών πληροφοριών

Για να εκπληρώσετε την απαίτηση πληροφοριών σχετικά με μια παράμετρο, πρέπει να υποβάλετε την προσέγγιση που εφαρμόζετε βάσει του βάρους της απόδειξης στην ενότητα των παραμέτρων του φακέλου του IUCLID. Για κάθε επιμέρους αποδεικτικό στοιχείο, θα πρέπει να δημιουργείτε χωριστό αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) και να επιλέγετε την τιμή «weight of evidence» (βάρος της απόδειξης) στο πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια μελέτης).

Στη συνέχεια, θα πρέπει να υποβάλετε τις πληροφορίες με τη μορφή ουσιαστικής περίληψης μελέτης: συμπληρώστε όλες τις σχετικές πληροφορίες στις επικεφαλίδες «Administrative data» (Διοικητικά δεδομένα) [για παράδειγμα «Type of information» (Είδος πληροφοριών) και «Reliability» (Αξιοπιστία)], «Data source» (Πηγή δεδομένων), «Materials and methods» (Υλικά και μέθοδοι) και «Results and discussion» (Αποτελέσματα και ανάλυση) των αρχείων μελέτης παραμέτρου (βλ. τις μελέτες περιπτώσεων στο τέλος του κεφαλαίου).

Κάθε αρχείο μελέτης παραμέτρου που υποβάλλεται στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης πρέπει να υποβάλλεται σε έλεγχο πληρότητας κατά τη διαδικασία καταχώρισης. Το ίδιο ισχύει και για τα αρχεία μελέτης παραμέτρου που υποβάλλονται ως βασικές μελέτες.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο πληρότητας και την κατάρτιση φακέλων καταχώρισης στο IUCLID συμβουλευθείτε το [εγχειρίδιο «Κατάρτιση των φακέλων καταχώρισης και PPORD»](#): κεφάλαιο 9.7.4 για παραδείγματα συμπλήρωσης των αρχείων μελέτης παραμέτρου και παράρτημα 2.

Συστάσεις

- 1 Συντάξτε περίληψη παραμέτρου βάσει των διαφόρων αρχείων μελέτης παραμέτρου, στην οποία θα συνοψίζετε τα ευρήματα για την παράμετρο και το σκεπτικό στο οποίο βασιστήκατε για να καταλήξετε στο συμπέρασμά σας.
- 2 Φροντίστε να παρέχετε επαρκή δεδομένα για κάθε σκέλος της προσέγγισης του βάρους της απόδειξης, ώστε να δοθεί στον ECHA η δυνατότητα να αξιολογήσει το σύνολο των αποδείξεων και να καταδειχθεί ότι οι συνδυασμένες πληροφορίες επιτρέπουν τη διαμόρφωση εύλογης κρίσης σχετικά με τις φυσικοχημικές, οικοτοξικολογικές και τοξικολογικές εγγενείς ιδιότητες μιας ουσίας.
- 3 Τεκμηριώστε με σαφήνεια και υποβάλετε τόσο τα επιστημονικά σας επιχειρήματα όσον αφορά τις αποδείξεις όσο και ένα γενικό πόρισμα, ώστε ο ECHA να έχει τη δυνατότητα να αξιολογήσει το σύνολο των αποδείξεων με αμερόληπτο τρόπο.
- 4 Όλα τα αρχεία μελέτης παραμέτρου που εντάσσονται στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης **πρέπει να επισημαίνονται** με σχετική ένδειξη στο πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια μελέτης).
- 5 Η χρήση προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης δεν πρέπει να επισημαίνεται όταν ο καταχωρίζων προτίθεται να απαλλαγεί από την υποχρέωση διενέργειας μελέτης βάσει της στήλης 2 των παραρτημάτων VII έως X του κανονισμού REACH.
- 6 Υποβάλετε **ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης** για κάθε μελέτη που χρησιμοποιείται στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης
- 7 Λαμβάνετε πάντα υπόψη την ποιότητα των διαθέσιμων δεδομένων, τη συνοχή των αποτελεσμάτων, τη σοβαρότητα και το είδος των επιδράσεων για τις οποίες υπάρχουν ανησυχίες, καθώς και τη συνάφεια των διαθέσιμων δεδομένων προς την ιδιότητα.

Απαιτούμενη εμπειρογνωμοσύνη

Όπως προαναφέρθηκε, απαιτείται επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη για κάθε παράμετρο, εκτός των περιπτώσεων στις οποίες τα διαθέσιμα δεδομένα καταχωρίζονται στο IUCLID. Κάθε περίπτωση είναι διαφορετική.

Διοικητική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν τα διαθέσιμα αποτελέσματα μιας δοκιμής, σε συνδυασμό με τη σχετική βαθμολογία κατά Klimisch, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άμεσα ως στοιχείο στον φάκελο καταχώρισης.

Επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν τα διαθέσιμα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν ή να βαθμολογηθούν με βάση την κλίμακα Klimisch προκειμένου να καθοριστεί συναφής τιμή για περαιτέρω αξιολόγηση.

Προηγμένη επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν μπορούν πολλαπλές πηγές τεκμηρίωσης, βάσει πειραματικών ή μη δεδομένων, να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικές μέθοδοι αντί των τυπικών δοκιμών, για την ανάπτυξη της προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης και για τη διασφάλιση της καταλληλότητας και της αξιοπιστίας της τεκμηρίωσης, για την αξιολόγηση του κατά πόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις του σημείου 1.2 του παραρτήματος XI.

Συμπληρωματικές συμβουλές

1 Ο φάκελος πρέπει πάντα να περιέχει επαρκώς τεκμηριωμένη και έγκυρη αιτιολόγηση της προσαρμογής των τυπικών απαιτήσεων πληροφοριών βάσει επιστημονικής επιχειρηματολογίας, καθώς και τεκμηρίωση των σχετικών αποδεικτικών στοιχείων.

2 Για να γίνει δεκτή από τον ECHA μια προσέγγιση βάσει του βάρους της απόδειξης, πρέπει οπωσδήποτε να έχει τεκμηριωθεί στο IUCLID με περισσότερα από ένα αρχεία μελέτης παραμέτρου σε συνδυασμό με κατάλληλη τεκμηρίωση των διαφόρων πηγών αποδεικτικών στοιχείων. Πρέπει να χρησιμοποιείτε τις σωστές ενδείξεις επισήμανσης στα αρχεία μελέτης παραμέτρου και να έχετε στη διάθεσή σας μια περίληψη παραμέτρων η οποία να καλύπτει το περιεχόμενο όλων των άλλων αρχείων μελέτης παραμέτρου που αφορούν καθένα από τα επιμέρους αποδεικτικά στοιχεία.

3 Ο ECHA έχει διαπιστώσει ότι οι καταχωρίζοντες ενίοτε χρησιμοποιούν την προσέγγιση του βάρους της απόδειξης με εσφαλμένο ή ανεπαρκή τρόπο, στην προσπάθειά τους να χρησιμοποιήσουν πολλαπλές πηγές υφιστάμενων πληροφοριών που υστερούν σε επάρκεια. Κατ' εξαίρεση, όταν μπορούν να χρησιμοποιηθούν βάσιμα επιχειρήματα για να μην διενεργηθεί μια δοκιμή λόγω του ότι δεν υφίσταται έκθεση, δεν πρέπει να επισημαίνετε το αρχείο μελέτης παραμέτρου με την ένδειξη «weight of evidence» (βάρος της απόδειξης), αλλά να επισημαίνετε ότι πρόκειται για περίπτωση απαλλαγής από την υποβολή δεδομένων (data waiving), επιλέγοντας τον λόγο «exposure considerations» (στοιχεία σχετικά με την έκθεση). Στη συνέχεια, πρέπει να παρέχετε επαρκή ποσοτική αιτιολόγηση με βάση τα σενάρια έκθεσης που εκπονούνται στο πλαίσιο της έκθεσης χημικής ασφάλειας (EXA).

4 Προηγμένες μεθοδολογίες, όπως η τοξικογονιδιωματική, μπορούν επίσης να παρέχουν πληροφορίες για την αξιολόγηση κινδύνου και να συμβάλουν στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον σχεδιασμό αποδοτικών και αποτελεσματικών στρατηγικών δοκιμής, περιγράφοντας τους μηχανισμούς που εξηγούν τον τρόπο δράσης, τη βιολογική σημασία των επιδράσεων που παρατηρούνται σε μελέτες *in vivo*, καθώς και τη σημασία τους για τον άνθρωπο.

Μελέτες περιπτώσεων

Μελέτη περίπτωσης 1: επαρκής εφαρμογή προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης για την παράμετρο «Υδατοδιαλυτότητα», βάσει δύο ειδών αποδεικτικών στοιχείων: της συγκριτικής προσέγγισης και της πρόβλεψης QSAR.

Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να υποβληθούν δύο αρχεία κύριας μελέτης παραμέτρου (ESR), τα οποία συνοδεύουν το αρχείο μελέτης παραμέτρου για την ουσία-πηγή. Τα συνοδευτικά αρχεία μελέτης παραμέτρου χρησιμεύουν ως βάση τεκμηρίωσης μόνο για τη συγκριτική προσέγγιση (και όχι για την προσέγγιση του βάρους της απόδειξης).

Το πρώτο αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) (α) αποτελεί τη βάση της συγκριτικής προσέγγισης. Είναι το πειραματικό αποτέλεσμα για μια ουσία με ανάλογη χημική δομή (ανάλογο, αφετηρία της σύγκρισης). Ως τιμή του πεδίου <Type of information> (Είδος πληροφοριών) ορίζεται η «experimental study» (πειραματική μελέτη), το πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια της μελέτης) συμπληρώνεται με την επιλογή «key study» (βασική μελέτη) και επιλέγεται το πλαίσιο της ουσιαστικής περίληψης μελέτης (robust study summary). Συμπληρώνονται όλα τα πεδία που σχετίζονται με την ουσιαστική περίληψη μελέτης (RSS), συμπεριλαμβανομένων και των πεδίων που αφορούν την ερμηνεία και το συμπέρασμα του καταχωρίζοντος. Ο καταχωρίζων μπορεί επίσης να επισυνάψει στο αρχείο μελέτης παραμέτρου υποστηρικτικό έγγραφο ή έκθεση.

Το δεύτερο αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) (β) είναι ο **στόχος** της σύγκρισης (αποτέλεσμα της σύγκρισης) και χρησιμεύει για τη σύγκριση με υποστηρικτική ουσία (δομικό ανάλογο ή υποκατάστατο). Το πεδίο <Type of information> (Είδος πληροφοριών) συμπληρώνεται με την επιλογή «read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)» [σύγκριση με υποστηρικτική ουσία (δομικό ανάλογο ή υποκατάστατο)], ενώ το πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια της μελέτης) συμπληρώνεται με την επιλογή «weight of evidence» (βάρος της απόδειξης). Στο πεδίο «Cross-reference» (Παραπομπή) γίνεται παραπομπή στο αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) (α) για τη μελέτη-πηγή. Στο πεδίο <Justification for type of information> (Αιτιολόγηση για το είδος των πληροφοριών) παρέχεται αιτιολόγηση της συγκριτικής προσέγγισης. Ο καταχωρίζων μπορεί επίσης να επισυνάψει στο αρχείο μελέτης παραμέτρου υποστηρικτικό έγγραφο ή έκθεση.

Στο τρίτο αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) (γ), το οποίο αφορά πρόβλεψη (Q)SAR, ως τιμή του πεδίου <Type of information> (Είδος πληροφοριών) ορίζεται η «(Q)SAR», το πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια της μελέτης) συμπληρώνεται με την επιλογή «weight of evidence» (βάρος της απόδειξης) και συμπληρώνονται όλα τα απαιτούμενα πεδία για την ουσιαστική περίληψη μελέτης. Στα πεδία <Justification for type of information> (Αιτιολόγηση για το είδος των πληροφοριών) και <Attached justification> (Συνημμένη αιτιολόγηση) υποβάλλεται η τεκμηρίωση για την πρόβλεψη QSAR.

Δημιουργείται περίληψη παραμέτρου η οποία καλύπτει τα βασικά ευρήματα των επιμέρους αρχείων μελέτης παραμέτρου. Επιπλέον, ο καταχωρίζων τεκμηριώνει περαιτέρω το πώς εξακρίβωσε την ιδιότητα της ουσίας χρησιμοποιώντας την προσέγγιση του βάρους της απόδειξης.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο κεφάλαιο 9.7.2 του [εγχειριδίου «Κατάρτιση των φακέλων καταχώρισης και PPORD»](#).

Μελέτη περίπτωσης 2: ανεπαρκής εφαρμογή της προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης

Υποβάλλεται ένα μόνον αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) με την ένδειξη «weight of evidence» (βάρος της απόδειξης) [στο πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια της μελέτης)], το οποίο περιέχει πειραματική μελέτη με βαθμολογία 4 της κλίμακας Klimisch.

Το αρχείο δεν επαρκεί για την αξιολόγηση και δεν ικανοποιεί την απαίτηση πληροφοριών. Επομένως, είναι σημαντικό ο καταχωρίζων να συγκεντρώσει ένα πιο έγκυρο σύνολο αποδείξεων που θα στηρίζεται σε πρόσθετες πηγές πληροφοριών, καθώς και να τεκμηριώσει τις αποδείξεις και το σκεπτικό στο οποίο βασίστηκε για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο.

4.2 (Q)SAR

Τι είναι;

Τα μοντέλα της σχέσης δομής-δραστικότητας (SAR) και της ποσοτικής σχέσης δομής-δραστικότητας (QSAR) –τα οποία αναφέρονται από κοινού ως (Q)SAR– είναι θεωρητικά μοντέλα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή για την πρόβλεψη, με ποσοτικό ή ποιοτικό τρόπο, των φυσικοχημικών και βιολογικών [π.χ. (οικο)τοξικολογικών παραμέτρων] ιδιοτήτων των ουσιών, καθώς και των ιδιοτήτων σε σχέση με την τύχη των ουσιών στο περιβάλλον, με βάση τις γνώσεις όσον αφορά τη χημική δομή τους. Τα μοντέλα αυτά περιλαμβάνονται σε πακέτα λογισμικού τα οποία διατίθενται δωρεάν αλλά και στο εμπόριο.

Η χρήση των μοντέλων (Q)SAR (γνωστή και ως προσέγγιση *in silico*) μπορεί να σας επιτρέψει να αποφύγετε τις περιττές δοκιμές, περιλαμβανομένων των δοκιμών σε ζώα, εάν οι πληροφορίες που προκύπτουν επαρκούν για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών. Ωστόσο, οι προβλέψεις αυτές θεωρούνται έγκυρες και μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνον εφόσον πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις.

Σκοπός της χρήσης της προσέγγισης βάσει των μοντέλων (Q)SAR είναι η πρόβλεψη των εγγενών ιδιοτήτων των χημικών προϊόντων μέσω της χρήσης διαφόρων βάσεων δεδομένων και θεωρητικών μοντέλων, αντί της διεξαγωγής δοκιμών. Τα μοντέλα QSAR συσχετίζουν ποσοτικά τα χαρακτηριστικά του χημικού προϊόντος βάσει των γνώσεων όσον αφορά τη χημική δομή του με τον δείκτη μιας συγκεκριμένης δράσης, ενώ τα μοντέλα SAR επιτρέπουν την εξαγωγή ποιοτικών συμπερασμάτων σχετικά με την παρουσία ή την απουσία μιας ιδιότητας σε μια ουσία, με βάση κάποιο δομικό χαρακτηριστικό της ουσίας.

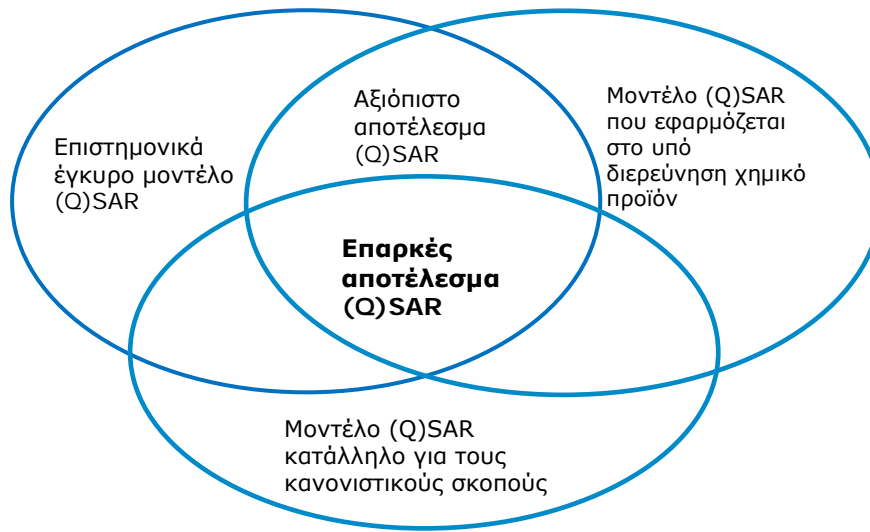
Όπως ισχύει και για κάθε άλλη μορφή δεδομένων, πρέπει να παρέχετε επαρκή τεκμηρίωση ώστε να είναι εφικτή η ανεξάρτητη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα μοντέλα (Q)SAR παρατίθενται στον πρακτικό οδηγό για τον τρόπο χρήσης και υποβολής εκθέσεων δεδομένων Q(SAR).

Πότε πρέπει να εφαρμόζεται;

Οι προβλέψεις (Q)SAR μπορούν να χρησιμοποιούνται ως αποδεκτή προσαρμογή αντί των δοκιμών μόνον εφόσον διατίθενται επαρκή αποτελέσματα (Q)SAR, δηλαδή εφόσον πληρούνται οι όροι του σημείου 1.3 του παραρτήματος XI του κανονισμού REACH, οι οποίοι είναι οι εξής:

- (i) η ουσία πρέπει να εμπίπτει στον τομέα εφαρμογής του μοντέλου (Q)SAR,
- (ii) τα αποτελέσματα πρέπει να προκύπτουν από ένα μοντέλο κατοχυρωμένης επιστημονικής εγκυρότητας,
- (iii) τα αποτελέσματα πρέπει να επαρκούν για την ταξινόμηση και επισήμανση και την αξιολόγηση κινδύνου, και
- (iv) θα πρέπει να παρέχεται επαρκής τεκμηρίωση των πληροφοριών.

Διάγραμμα 4: Διάγραμμα προσδιορισμού της επάρκειας ενός αποτελέσματος (Q)SAR



Η επιστημονική εγκυρότητα του μοντέλου αξιολογείται με βάση τις ακόλουθες αρχές:

- (i) μια καθορισμένη παράμετρο
- (ii) έναν σαφή αλγόριθμο
- (iii) έναν καθορισμένο τομέα εφαρμογής
- (iv) κατάλληλους δείκτες καλής προσαρμογής, ευστάθειας και προγνωστικότητας, και
- (v) μηχανιστική ερμηνεία, εάν είναι δυνατόν.

Τα μοντέλα (Q)SAR μπορούν να προβλέψουν με αξιοπιστία ορισμένες απλές ιδιότητες και παραμέτρους, εφόσον οι ουσίες εμπίπτουν εντός του τομέα εφαρμογής του μοντέλου. Όσον αφορά, όμως, παραμέτρους ανώτερης βαθμίδας, τα μοντέλα (Q)SAR περιορίζονται στο να παρέχουν προκαταρκτικές ενδείξεις σχετικά με το είδος της ενδεχόμενης τοξικότητας της ουσίας.

Για την επαλήθευση της αξιοπιστίας και της επάρκειας των προβλέψεων απαιτείται ενδελεχής κατανόηση και πείρα όσον αφορά τη χρήση των μοντέλων QSAR.

Πώς πρέπει να εφαρμόζεται;

Τα αποτελέσματα (Q)SAR θα πρέπει κατά κανόνα να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης (βλ. κεφάλαιο 4.1 του παρόντος οδηγού) ή ολοκληρωμένης στρατηγικής δοκιμών.

Η πείρα του ECHA από τη χρήση προσαρμογών για την εκπλήρωση των τυπικών απαιτήσεων πληροφοριών καταδεικνύει ότι η πρόβλεψη περίπλοκων παραμέτρων υγείας, όπως η τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης ή η τοξικότητα στην ανάπτυξη και την αναπαραγωγή εν γένει δεν είναι απλή υπόθεση, ακόμη και με τη χρήση μοντέλων (Q)SAR.

Κατά τη χρήση μοντέλων (Q)SAR, θα πρέπει να εφαρμόζετε όλα τα μοντέλα που είναι διαθέσιμα για την παράμετρο. Τα διαθέσιμα μοντέλα θα πρέπει να είναι ανεξάρτητα (να διαφέρουν ως προς τους κανόνες πρόβλεψης και τα δεδομένα εκκίνησης).

Πρέπει να επαληθεύετε ότι η ουσία (στόχος) σας εμπίπτει στον τομέα εφαρμογής του μοντέλου. Στην πράξη, πρέπει να ελέγχετε τα ακόλουθα στοιχεία:

- (i) τον τομέα περιγραφικών παραμέτρων
- (ii) τους τομείς της δομής, των μηχανισμών και του μεταβολισμού, εάν είναι δυνατόν.

Η ένταξη αναλόγων με μεγάλο βαθμό δομικής ομοιότητας στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης του μοντέλου ενισχύει την αξιοπιστία της πρόβλεψης, ειδικά όταν η πρόβλεψη των αναλόγων είναι ορθή ή εμπίπτει εντός του αποδεκτού περιθωρίου σφάλματος. Αναζήτηση αναλόγων μπορεί να πραγματοποιείται στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και/ή δοκιμής του μοντέλου, καθώς και σε διαθέσιμες βάσεις δεδομένων (π.χ. στη βάση δεδομένων της εργαλειοθήκης QSAR του ΟΟΣΑ).

Τέλος, η αιτιολόγησή σας πρέπει να συνοδεύεται από την υποβολή κατάλληλης τεκμηρίωσης:

- (i) από το υπόδειγμα έκθεσης πρόβλεψης (Q)SAR (QPRF) για την τεκμηρίωση της πρόβλεψης, και
- (ii) από το υπόδειγμα έκθεσης μοντέλου (Q)SAR (QMRF) για την τεκμηρίωση του μοντέλου.

Το υπόδειγμα QMRF αποτελεί μια γενική περιγραφή του μοντέλου και συνήθως παρέχεται από τον δημιουργό του προγράμματος λογισμικού, ενώ το υπόδειγμα QPRF διαφέρει ανάλογα με την πρόβλεψη και πρέπει να καταρτίζεται σε κάθε περίπτωση χωριστά.

Περισσότερες λεπτομέρειες και καθοδήγηση σχετικά με τη χρήση δεδομένων (Q)SAR παρέχονται στον [πρακτικό οδηγό για τον τρόπο χρήσης και υποβολής εκθέσεων δεδομένων](#)

[Q\(SAR\)](#) και στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.6.](#)

Απαιτούμενη εμπειρογνωμοσύνη

Προηγμένη επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Για την κατανόηση των υπολογιστικών μοντέλων (Q)SAR, καθώς η χρήση, η αιτιολόγηση και η τεκμηρίωση των σχετικών δεδομένων υπόκειται σε πολύ συγκεκριμένους κανόνες, και για την αξιολόγηση του κατά πόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις του σημείου 1.3 του παραρτήματος XI.

Συμπληρωματικές συμβουλές

- 1 Μην λαμβάνετε υπόψη τις προβλέψεις που πληρούν ορισμένες μόνον από τις προϋποθέσεις του σημείου 1.3 του παραρτήματος XI του κανονισμού REACH ή εξηγήστε τους λόγους για την υποβολή τέτοιου είδους προβλέψεων. Όσο εγγύτερα βρίσκεται το αποτέλεσμα της πρόβλεψης στο όριο που προβλέπεται από τη νομοθεσία, τόσο ακριβέστερη πρέπει να είναι η πρόβλεψη.
- 2 Το υπόδειγμα QMRF που περιγράφει την επιστημονική εγκυρότητα του μοντέλου μπορεί να επισυνάπτεται στο αρχείο μελέτης παραμέτρου, ενώ το υπόδειγμα QPRF για τη συγκεκριμένη πρόβλεψη θα πρέπει πάντα να επισυνάπτεται ή θα πρέπει να υποβάλλονται ισοδύναμες πληροφορίες στο πεδίο αυτόματης συμπλήρωσης <Justification for type of information> (Αιτιολόγηση για το είδος των πληροφοριών) του IUCLID.
- 3 Η χρήση της εργαλειοθήκης QSAR του ΟΟΣΑ δεν υποκαθιστά την υποχρέωση κατάρτισης QPRF για την περιγραφή της επιστημονικής αιτιολόγησης ούτε την υποχρέωση υποβολής στοιχείων τεκμηρίωσης της πρόβλεψης.
- 4 Λάβετε υπόψη τη συγκεκριμένη χημική συμπεριφορά της ουσίας σας για να καθορίσετε αν η ουσία εμπίπτει στον τομέα εφαρμογής του μοντέλου ή αν ενδεχομένως οι ιδιότητές της είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Για παράδειγμα, από πληροφορίες σχετικά με την αντιδραστικότητα ή συγκεκριμένους τρόπους δράσης μπορούν να προκύψουν ενδείξεις υπερβολικής τοξικότητας οι οποίες συνοδεύονται από πιθανότητα μειωμένης ακρίβειας πρόβλεψης για ορισμένες ουσίες.

4.3 Δεδομένα *in vitro*

Τι είναι;

Μια δοκιμή που πραγματοποιείται *in vitro* (λατινικά: στο γυαλί) διεξάγεται σε ελεγχόμενο περιβάλλον, όπως σε έναν δοκιμαστικό σωλήνα ή τρυβλίο Petri, και όχι σε ζωντανό οργανισμό. Αντιθέτως, μια δοκιμή που διεξάγεται *in vivo* (λατινικά: σε ζωντανό οργανισμό) χρησιμοποιεί ζωντανό οργανισμό, π.χ. ένα σπονδυλωτό ζώο.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από κατάλληλες μεθόδους *in vitro* ενδέχεται να μαρτυρούν την παρουσία μιας συγκεκριμένης ιδιότητας ή να έχουν σημασία για την κατανόηση του τρόπου δράσης της ουσίας. Σε αυτό το πλαίσιο, ο όρος «κατάλληλες» σημαίνει επαρκώς καλά ανεπτυγμένες σύμφωνα με διεθνώς συμφωνημένα κριτήρια ανάπτυξης δοκιμών [π.χ. κριτήρια προ-επικύρωσης του Ευρωπαϊκού Κέντρου Επικύρωσης Εναλλακτικών Μεθόδων (ECVAM)]. Η επικύρωση είναι η διαδικασία με την οποία αποδεικνύεται η αξιοπιστία και η χρησιμότητα μιας διαδικασίας σε σχέση με συγκεκριμένο σκοπό.

Στο πλαίσιο της προαγωγής εναλλακτικών μεθόδων, αρκετές μέθοδοι δοκιμής *in vitro* έχουν λάβει διεθνή επικύρωση και έχουν εγκριθεί για κανονιστική χρήση.

Εάν τα αποτελέσματα μιας *in vitro* δοκιμής που χρησιμοποιείται για σκοπούς προσαρμογής υποδεικνύουν την απουσία μιας εγγενούς ιδιότητας, δεν αποκλείεται να εξακολουθεί να είναι υποχρεωτική η διενέργεια τυπικής δοκιμής προκειμένου να επιβεβαιωθεί η απουσία της ιδιότητας. Κατ' εξαίρεση, γίνονται αποδεκτά τα αρνητικά αποτελέσματα των δοκιμών *in vitro* που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο ολοκληρωμένης προσέγγισης. Αυτές είναι, για παράδειγμα, οι περιπτώσεις δοκιμών *in vitro* που έχουν καταστεί ήδη αποδεκτές ως τυπικές απαιτήσεις πληροφοριών (π.χ. για τις παραμέτρους «διάβρωση/ερεθισμός του δέρματος» και «σοβαρή ζημία/ερεθισμός των ματιών») ή που αποτελούν βασικά στάδια μιας τυπικής ολοκληρωμένης στρατηγικής δοκιμών (π.χ. στην περίπτωση μεταλλαξιγένεσης).

Σε κάθε περίπτωση, τα δεδομένα που παράγονται με τη χρήση μεθόδων *in vitro* πρέπει να λαμβάνονται μέσω επιστημονικά έγκυρης μεθόδου και να είναι επαρκή για τους σκοπούς της ταξινόμησης και της επισήμανσης και/ή της αξιολόγησης κινδύνου. Όπως ισχύει και για κάθε άλλη μορφή δεδομένων, πρέπει να παρέχετε επαρκή τεκμηρίωση ώστε να είναι εφικτή η ανεξάρτητη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Εντός της ΕΕ, υπεύθυνο για τον συντονισμό της επιστημονικής επικύρωσης των νέων εναλλακτικών μεθόδων δοκιμών είναι το ECVAM. Οι νέες μέθοδοι δοκιμής εξελίσσονται σε πέντε βασικά στάδια: την ανάπτυξη της δοκιμής, τη φάση προ-επικύρωσης, τη φάση επικύρωσης, την ανεξάρτητη αξιολόγηση και, εντέλει, την πορεία προς την κανονιστική έγκριση.

Η διαδικασία προ-επικύρωσης είναι απαραίτητη ώστε να διασφαλίζεται ότι κάθε μέθοδος που περιλαμβάνεται σε επίσημη μελέτη επικύρωσης πληροί τα κριτήρια για να ενταχθεί στη μελέτη. Οι αρχές και τα κριτήρια προ-επικύρωσης και επικύρωσης που καθορίζουν τον τρόπο διεξαγωγής των μελετών επικύρωσης νέων ή επικαιροποιημένων μεθόδων δοκιμής περιγράφονται στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.4](#) και βασίζονται στο έγγραφο καθοδήγησης αριθ. 34 του ΟΟΣΑ. Λεπτομερέστερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των εν λόγω μεθόδων *in vitro* παρέχονται στο έγγραφο καθοδήγησης και στη διεύθυνση <http://ecvam.jrc.it/>.

Κατηγορίες μεθόδων και δεδομένων *in vitro*

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες μεθόδων και δεδομένων *in vitro* που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σκοπούς καταχώρισης ουσιών στο πλαίσιο του κανονισμού REACH.

- (i) Επικυρωμένες μέθοδοι *in vitro*

Οι επικυρωμένες μέθοδοι *in vitro* που έχουν συμφωνηθεί σε επιστημονικό επίπεδο σύμφωνα με

διεθνώς αποδεκτές αρχές επικύρωσης παρατίθενται συνήθως στον κανονισμό για τις μεθόδους δοκιμής και/ή στις κατευθυντήριες γραμμές του ΟΟΣΑ για τις δοκιμές και μπορούν να αντικαταστήσουν πλήρως ή εν μέρει μια δοκιμή *in vivo* ανάλογα με τον σκοπό για τον οποίο επικυρώθηκε και εγκρίθηκε η μέθοδος.

Ορισμένες μέθοδοι δοκιμής *in vitro* συγκαταλέγονται στις τυπικές πληροφορίες που απαιτούνται για διάφορες ποσοτικές κατηγορίες (π.χ. δοκιμασίες *in vitro* για τον ερεθισμό του δέρματος και των ματιών και την ευαισθητοποίηση του δέρματος, δοκιμασίες *in vitro* για την αξιολόγηση μεταλλαξιγένεσης). Πρόκειται για επικυρωμένες μεθόδους οι οποίες έχουν αποδειχθεί επαρκείς και κατάλληλες για την παροχή πληροφοριών για τους σκοπούς της ταξινόμησης και επισήμανσης και/ή της αξιολόγησης κινδύνου.

(ii) Προ-επικυρωμένες μέθοδοι *in vitro*

Κατάλληλες για χρήση στο πλαίσιο του REACH θεωρούνται και ορισμένες δοκιμές *in vitro* που υποδεικνύουν την ύπαρξη μιας ορισμένης επικίνδυνης ιδιότητας και οι οποίες πληρούν τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια προ-επικύρωσης. Εάν, ωστόσο, τα αποτελέσματα των προ-επικυρωμένων μεθόδων δεν υποδεικνύουν επικίνδυνη ιδιότητα (αρνητικά αποτελέσματα), τότε θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από τη σχετική δοκιμή που καθορίζεται στα παραρτήματα VII έως X για την αντίστοιχη παράμετρο (παραρτήματα XI, σημείο 1.4). Εναλλακτικά, τα αποτελέσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης.

Όταν χρησιμοποιούνται δεδομένα από προ-επικυρωμένες μεθόδους *in vitro*, στον φάκελο καταχώρισης πρέπει να αναφέρονται τα κριτήρια του ECVAM για την έναρξη της φάσης προ-επικύρωσης, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων που αποδεικνύουν την αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου, τη συνάφειά της προς τον εξεταζόμενο μηχανισμό δράσης και την προγνωστική της ικανότητα.

(iii) Μη προ-επικυρωμένες μέθοδοι *in vitro*

Επιπλέον, για τη συγκέντρωση πληροφοριών μπορούν να χρησιμοποιούνται προ-επικυρωμένες μέθοδοι και άλλα δεδομένα *in vitro* (μη προ-επικυρωμένα), έτσι ώστε να παρέχονται πρόσθετα δεδομένα για την αξιολόγηση και ερμηνεία των δεδομένων *in vivo* ή *in vitro* στο πλαίσιο του μηχανισμού δράσης (π.χ. δεδομένα κινητικής *in vitro*, τοξικογονιδιοματική, μεταβολομική), καθώς και για τη στήριξη της προσαρμογής του τυπικού συστήματος δοκιμών που καθορίζεται στο παράρτημα XI (χρήση υφιστάμενων δεδομένων, συγκριτική προσέγγιση και ομαδοποίηση χημικών ουσιών και/ή βάρους της απόδειξης).

Ωστόσο, πρέπει πάντα να ορίζετε τον σκοπό της χρήσης τέτοιων μεθόδων με σαφή και επαρκώς τεκμηριωμένη επιστημονική αιτιολόγηση. Ανάλογα με την περίπτωση (π.χ. χρήση προ-επικυρωμένων μεθόδων ως υποστηρικτικών στοιχείων), θα πρέπει να αναφέρονται τα κριτήρια καταλληλότητας.

Πότε πρέπει να χρησιμοποιείται;

Σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφοι 1 και 3, οι δοκιμές *in vitro* είναι κατάλληλες για την παραγωγή πληροφοριών σχετικά με τις εγγενείς ιδιότητες προτού εξεταστεί το ενδεχόμενο διεξαγωγής *in vivo* δοκιμών σε ζώα. Επιπλέον, στο σημείο 1.2 του παραρτήματος XI αναφέρεται ότι «μέθοδοι οι οποίες αναπτύχθηκαν πρόσφατα και οι οποίες δεν έχουν ακόμη περιληφθεί στις μεθόδους δοκιμών που αναφέρονται στο άρθρο 13 παράγραφος 3» και εξακολουθούν ενδεχομένως να βρίσκονται στο στάδιο προ-επικύρωσης μπορούν να ληφθούν υπόψη στο πλαίσιο προσέγγισης του βάρους της απόδειξης.

Στα παραρτήματα του κανονισμού REACH έχουν επέλθει τροποποιήσεις υπέρ των εναλλακτικών μεθόδων δοκιμών, περιλαμβανομένων των μεθόδων *in vitro*. Η έναρξη ισχύος των τροποποιήσεων αυτών πραγματοποιείται σε δύο στάδια: πρώτα για τον ερεθισμό του δέρματος και των ματιών και για την οξεία τοξικότητα του δέρματος και, εν συνεχεία, για την ευαισθητοποίηση του δέρματος.

Βάσει των νέων απαιτήσεων για τη διάβρωση/τον ερεθισμό του δέρματος, τη σοβαρή ζημία/ερεθισμό των ματιών και την ευαισθητοποίηση του δέρματος, οι δοκιμές χωρίς ζώα αποτελούν τη βασική επιλογή, ενώ μια άλλη τροποποίηση προβλέπει επιπλέον δυνατότητες προσαρμογής όσον αφορά την οξεία τοξικότητα για το δέρμα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι πληροφορίες που απαιτούνται για την ταξινόμηση ή την αξιολόγηση του κινδύνου μιας ουσίας θα λαμβάνονται πλέον αποκλειστικά μέσω μελετών *in vitro*.

Τα δεδομένα *in vitro* μπορούν, επομένως, να χρησιμοποιούνται είτε για την ολική είτε για τη μερική αντικατάσταση των απαιτήσεων πληροφοριών που σε διαφορετική περίπτωση θα έπρεπε να παραχθούν με δεδομένα *in vivo*. Ωστόσο, τα δεδομένα *in vitro*, συμπεριλαμβανομένων και όσων παράγονται με μεθόδους που δεν πληρούν διεθνώς αποδεκτά κριτήρια επικύρωσης (επάρκεια και καταλληλότητα) για μια συγκεκριμένη παράμετρο, πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη και να υποβάλλονται στον φάκελο καταχώρισης, στο πλαίσιο της συγκέντρωσης όλων των διαθέσιμων πληροφοριών, καθώς και να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο προσέγγισης του βάρους της απόδειξης (παράρτημα XI, σημείο 1.2), ή προς υποστήριξη της ομαδοποίησης ουσιών (παράρτημα XI, σημείο 1.5).

Πώς πρέπει να χρησιμοποιείται;

Αξιολόγηση και υποβολή στοιχείων επάρκειας και καταλληλότητας

Προτού υποβάλετε επικυρωμένη μέθοδο δοκιμής *in vitro* στον φάκελο της καταχώρισής σας, πρέπει να αξιολογήσετε τα κριτήρια ποιότητας για την αντίστοιχη παράμετρο και να τα υποβάλετε στο σχετικό αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) στο IUCLID. Εφόσον η μέθοδος παρατίθεται στον κανονισμό της ΕΕ για τις μεθόδους δοκιμής ή στις κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών του ΟΟΣΑ, η επάρκεια της χρήσης μιας συγκεκριμένης παραμέτρου έχει ήδη αξιολογηθεί σε διεθνές επίπεδο και η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μερική ή ολική αντικατάσταση των δοκιμών σε ζώα.

Τυχόν περιορισμοί που περιγράφονται στο πρωτόκολλο μεθόδου δοκιμής ή στα έγγραφα τεχνικής καθοδήγησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Για παράδειγμα, ορισμένες μέθοδοι *in vitro* επαρκούν μόνο για την πρόβλεψη θετικών αποτελεσμάτων (ένδειξη της επικινδυνότητας μιας ουσίας), αλλά όχι για την πρόβλεψη αρνητικών αποτελεσμάτων.

Πρέπει επίσης να εξακριβώνετε αν η ουσία σας είναι κατάλληλη για δοκιμή βάσει του *in vitro* μοντέλου που επιλέγετε, καθώς ενδέχεται να υπάρχουν περιορισμοί ως προς τον τομέα εφαρμογής της δοκιμής.

Εάν επιθυμείτε να χρησιμοποιήσετε προ-επικυρωμένες μεθόδους *in vitro* για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών του κανονισμού REACH, πρέπει να πληρούνται οι προϋποθέσεις που καθορίζονται στο σημείο 1.4 του παραρτήματος XI. Πρέπει επίσης να αξιολογήσετε την καταλληλότητα της μεθόδου βάσει των κριτηρίων του ECVAM προτού υποβάλετε τα αποτελέσματα στον φάκελο IUCLID. Εάν επιθυμείτε να χρησιμοποιήσετε κάποια άλλη μέθοδο *in vitro* στο πλαίσιο προσέγγισης του βάρους της απόδειξης, πρέπει πρώτα να αξιολογήσετε την ποιότητα της μεθόδου και τα πρότυπα ποιότητας (αναπαραγωγιμότητα αποτελεσμάτων δοκιμής), προτού συμπεριλάβετε το σκεπτικό σας στον φάκελο IUCLID και συγκεκριμένα στο αρχείο μελέτης παραμέτρου.

Χρήση για σκοπούς ταξινόμησης και επισήμανσης και/ή αξιολόγησης κινδύνου

Για τους σκοπούς της ταξινόμησης και επισήμανσης και/ή της αξιολόγησης κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνο επικυρωμένες και προ-επικυρωμένες μέθοδοι *in vitro* υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Εάν χρησιμοποιείτε κάποια από τις επικυρωμένες μεθόδους *in vitro* που απαριθμούνται στα παραρτήματα VII έως X ή κάποια προ-επικυρωμένη μέθοδο δοκιμής που υποδεικνύει τις επικίνδυνες ιδιότητες μιας ουσίας, τα αποτελέσματα μπορούν να θεωρηθούν επαρκή για σκοπούς ταξινόμησης και επισήμανσης και/ή αξιολόγησης κινδύνου. Άλλα δεδομένα *in vitro* μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνο στο πλαίσιο της προσέγγισης του βάρους της απόδειξης προς υποστήριξη της λήψης αποφάσεων.

Όσον αφορά τη σοβαρή ζημία/ερεθισμό των ματιών (παράρτημα VII, σημείο 8.2), πρέπει να συγκεντρώνετε ή να παράγετε πληροφορίες σχετικά με την ταξινόμηση και την αξιολόγηση του κινδύνου μιας ουσίας μέσω μελετών *in vitro*. Σε ορισμένες περιπτώσεις, επιτρέπεται και θεωρείται επαρκής η χρήση συνδυασμών μελετών *in vitro*. Σε άλλες περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ταξινόμηση και την επισήμανση, μπορεί να εξακολουθεί να απαιτείται η διεξαγωγή *in vivo* μελετών για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών σύμφωνα με τη στήλη 2 του σημείου 8.2 του παραρτήματος VIII. Η ίδια αρχή ισχύει και για την ιδιότητα «διάβρωση/ερεθισμός του δέρματος».

Όσον αφορά την ευαισθητοποίηση του δέρματος (παράρτημα VII, σημείο 8.3), κατόπιν των τροποποιήσεων στα παραρτήματα του REACH, εάν δεν είναι εφικτή η εξαγωγή συμπεράσματος βάσει αυτών των δοκιμών ή εάν οι διαθέσιμες μέθοδοι δοκιμών *in vitro/in chemico* δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν στην ουσία (βλ. σενάριο 2), μπορεί να επιτραπεί η διεξαγωγή δοκιμής *in vivo* (παράρτημα VII, σημείο 8.3.2).

Συστάσεις

- 1 Δεδομένα που παράχθηκαν μέσω μεθόδων δοκιμών *in vitro* (επικυρωμένων και προ-επικυρωμένων) μπορούν να χρησιμοποιηθούν βάσει του REACH, υπό την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες που αφορούν την παράμετρο επικινδυνότητας είναι επαρκείς για τον σκοπό της ταξινόμησης και επισήμανσης και/ή της αξιολόγησης κινδύνου.
- 2 Πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης των ουσιών μπορούν να προκύψουν από προηγμένες τεχνολογίες δοκιμών *in vitro* οι οποίες μπορούν να συμπεριληφθούν σε αιτιολόγηση βάσει συγκριτικής προσέγγισης και προσέγγισης κατηγορίας.
- 3 Τα δεδομένα *in vitro* που παράγονται με άλλες (μη) προ-επικυρωμένες μεθόδους μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνον ως υποστηρικτικές πληροφορίες (π.χ. στο πλαίσιο αιτιολόγησης βάσει βάρους της απόδειξης).
- 4 Στον φάκελο της καταχώρισής σας θα πρέπει πάντα να παρέχετε αναλυτική και σαφή περιγραφή των αποτελεσμάτων, περιλαμβανομένων των συνθηκών διεξαγωγής των δοκιμών και της ερμηνείας της χρησιμότητας των αποτελεσμάτων. Αυτό είναι απαραίτητο όταν η μελέτη χρησιμοποιείται ως βασική μελέτη ή στο πλαίσιο προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης.
- 5 Οι περιορισμοί της μεθόδου θα πρέπει να κοινοποιούνται με σαφήνεια. Για παράδειγμα, οι μέθοδοι δοκιμών *in vitro* ενδέχεται να μην αναπαράγουν όλες τις διεργασίες μεταβολισμού που πιθανώς σχετίζονται με τη χημική τοξικότητα και λαμβάνουν χώρα *in vivo*.
- 6 Πρέπει να πληρούνται οι όροι που καθορίζονται στο σημείο 1.4 του παραρτήματος XI του κανονισμού REACH.

Απαιτούμενη εμπειρογνωμοσύνη

Διοικητική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν τα διαθέσιμα αποτελέσματα μιας δοκιμής, περιλαμβανομένης της σχετικής βαθμολογίας κατά Klimisch, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άμεσα ως στοιχείο στον φάκελο καταχώρισης.

Επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν τα διαθέσιμα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν ή να βαθμολογηθούν με βάση την κλίμακα Klimisch προκειμένου να καθοριστεί συναφής τιμή για περαιτέρω αξιολόγηση.

Προηγμένη επιστημονική εμπειρογνωμοσύνη

Εάν μπορούν πολλαπλές πηγές τεκμηρίωσης, βάσει πειραματικών ή μη δεδομένων, να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικές μέθοδοι αντί των τυπικών δοκιμών, για την ανάπτυξη της προσέγγισης βάσει του βάρους της απόδειξης

και για τη διασφάλιση της καταλληλότητας και της αξιοπιστίας της τεκμηρίωσης, για την αξιολόγηση του κατά πόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις του σημείου 1.4 του παραρτήματος XI.

Συμπληρωματικές συμβουλές

Πως υποβάλλονται οι μέθοδοι in vitro στο IUCLID ανάλογα με την κατάσταση της επικύρωσής τους⁸

Όταν χρησιμοποιείτε αποτελέσματα επικυρωμένης μεθόδου *in vitro* στον φάκελο της καταχώρισής σας για την εκπλήρωση των απαιτήσεων του κανονισμού REACH, πρέπει να παρέχετε την ουσιαστική περίληψη μελέτης ή την περίληψη μελέτης στον φάκελο της καταχώρισής σας στο IUCLID. Θα χρειαστεί να υποβάλετε επαρκή περιγραφή των συνθηκών, των αποτελεσμάτων και των ερμηνειών των αποτελεσμάτων της δοκιμής για σκοπούς λήψης αποφάσεων σχετικά με την ταξινόμηση και επισήμανση και/ή την αξιολόγηση κινδύνου.

Εάν υποβάλετε τα αποτελέσματα μιας προ-επικυρωμένης μεθόδου *in vitro* ως αποτελέσματα βασικής μελέτης με σκοπό την εκπλήρωση των απαιτήσεων δεδομένων για μια συγκεκριμένη παράμετρο, πρέπει να καθίσταται σαφής η καταλληλότητα της μεθόδου. Εκτός από τις απαιτήσεις σχετικά με τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης, πρέπει να συμπεριλάβετε στον φάκελο καταχώρισης τεκμηρίωση η οποία αποδεικνύει ότι η μέθοδος πληροί τα κριτήρια αξιολόγησης της καταλληλότητας σύμφωνα με τα κριτήρια του ECVAM, έτσι ώστε να αξιολογηθεί η καταλληλότητα της μεθόδου και οι πιθανότητες έγκρισής της για σκοπούς ταξινόμησης και επισήμανσης και/ή αξιολόγησης κινδύνου.

Υπενθυμίζεται ότι, εάν τα αποτελέσματα των μεθόδων αυτών δεν υποδεικνύουν την ύπαρξη ορισμένων επικίνδυνων ιδιοτήτων για την υπό εξέταση παράμετρο, τότε πρέπει να διενεργήσετε την απαιτούμενη δοκιμή προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αρνητικά αποτελέσματα, εκτός εάν η δοκιμή μπορεί να παραλειφθεί σύμφωνα με άλλους συγκεκριμένους και γενικούς κανόνες για την προσαρμογή της τυπικής απαίτησης πληροφοριών.

Εάν υποβάλετε τα αποτελέσματα προ-επικυρωμένης ή μη προ-επικυρωμένης μεθόδου *in vitro* ως αποτελέσματα υποστηρικτικής μελέτης ή στο πλαίσιο προσέγγισης του βάρους της απόδειξης ή ως μελέτες που δεν λαμβάνονται υπόψη, αυτό θα πρέπει να υποδεικνύεται με σαφήνεια και να συνοδεύεται από επαρκώς τεκμηριωμένη αιτιολόγηση στον φάκελο καταχώρισής σας, μέσω των σχετικών πεδίων του IUCLID στο αρχείο μελέτης παραμέτρου.

Εάν χρησιμοποιούνται *in vitro* πληροφορίες στο πλαίσιο προσέγγισης του βάρους της απόδειξης, πρέπει να παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με τη μέθοδο στο υπόδειγμα IUCLID για ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης. Επιπλέον, πρέπει να τεκμηριώνεται λεπτομερώς η συνάφεια των ευρημάτων των μελετών προς τα συμπεράσματα που συνάγονται από το γενικό σύνολο δεδομένων. Επιπροσθέτως, εάν ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν σφάλματα αλλά υποδεικνύουν κρίσιμα αποτελέσματα, πρέπει επίσης να εκπονείτε ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης στις οποίες επισημαίνονται οι αδυναμίες των μελετών.

Οι μελέτες αυτές μπορούν να επισημαίνονται με την ένδειξη «disregarded due to major methodological deficiencies» (παραβλέπεται λόγω σοβαρών μεθοδολογικών ελλείψεων) στο πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια μελέτης) του IUCLID.

⁸ [Πρακτικός οδηγός «Υποβολή ουσιαστικών περιλήψεων μελέτης», εγχειρίδιο για την «Κατάρτιση των φακέλων καταχώρισης και PPORD»](#) και σύστημα βοήθειας του IUCLID στο οποίο αποκτάτε πρόσβαση πατώντας F1 ενδσω είστε συνδεδεμένοι στην [εφαρμογή IUCLID](#).

Πώς υποβάλλεται στο IUCLID η χρήση δεδομένων in vitro για την εκπλήρωση τυπικής απαίτησης πληροφοριών

Κάθε φορά που υποβάλλετε αποτελέσματα στον φάκελο της καταχώρισής σας στο IUCLID, πρέπει να παρέχετε αιτιολόγηση για τυχόν προσαρμογή του τυπικού συστήματος δοκιμών.

Σενάριο 1: Έχετε στη διάθεσή σας in vitro πληροφορίες όταν η υποβολή αποτελεσμάτων in vitro έχει καταστεί η τυπική απαίτηση πληροφοριών

Όσον αφορά την ευαισθητοποίηση του δέρματος, οι μέθοδοι in chemico/in vitro αναμένεται να καταστούν η τυπική απαίτηση πληροφοριών έως το τέλος του 2016 (παράρτημα VII, σημείο 8.3.1), οπότε θα είναι ενδεχομένως επικτός ο προσδιορισμός της ικανότητας μιας ουσίας να ευαισθητοποιεί το δέρμα στο πλαίσιο στρατηγικής δοκιμής με χρήση συνδυασμού μεθόδων in chemico/in vitro.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τρία βασικά συμβάντα ευαισθητοποίησης του δέρματος, εκτός εάν η ορθή ταξινόμηση της ουσίας ως ευαισθητοποιητικής ή μη ευαισθητοποιητικής του δέρματος μπορεί να επιτευχθεί και με λιγότερες πληροφορίες. Εάν η ουσία είναι ευαισθητοποιητική του δέρματος, θα πρέπει να αξιολογείται η ικανότητα ευαισθητοποίησης του δέρματος και να γίνεται διαφοροποίηση μεταξύ των υποκατηγοριών 1A και 1B.

Θα χρειαστεί να υποβάλετε τα αποτελέσματα in chemico/in vitro στον φάκελο της καταχώρισής σας ως βάρος της απόδειξης με την κατάλληλη αιτιολόγηση.

Πρέπει να δημιουργήσετε χωριστό αρχείο μελέτης παραμέτρου για κάθε μέθοδο in chemico/in vitro που πραγματοποιήσατε, ώστε να συναχθεί το τελικό συμπέρασμα σχετικά με την ταξινόμηση της ουσίας σας: μπορεί να χρειαστεί να δημιουργήσετε από ένα έως τρία διαφορετικά αρχεία μελέτης παραμέτρου, εάν η ταξινόμηση προκύψει μετά την πρώτη ή τη δεύτερη δοκιμή.

Στη συνέχεια, πρέπει για κάθε επιμέρους διαθέσιμο αποδεικτικό στοιχείο να συμπληρώσετε σε κάθε αρχείο μελέτης παραμέτρου το πεδίο <Adequacy of study> (Επάρκεια μελέτης) επιλέγοντας από τον κατάλογο επιλογής την τιμή «weight of evidence» (βάρος της απόδειξης) ή «supporting study» (υποστηρικτική μελέτη) (βλ. κεφάλαιο 4.1). Υπενθυμίζεται ότι δεν επαρκεί η υποβολή μόνο υποστηρικτικών μελετών.

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο κεφάλαιο 9.7.2 του [εγχειριδίου «Κατάρτιση των φακέλων καταχώρισης και PPOD»](#).

Έλεγχος τεχνικής πληρότητας (TCC)

Όλες οι μελέτες με την ένδειξη «Key study» (Βασική μελέτη) και «Weight of evidence» (Βάρος της απόδειξης) υποβάλλονται στον [έλεγχο πληρότητας](#), ο οποίος αποτελεί απαραίτητο στάδιο για την επιτυχή υποβολή του φακέλου της καταχώρισής σας.

Σενάριο 2: έχετε στη διάθεσή σας in vivo πληροφορίες όταν η υποβολή in vitro αποτελεσμάτων έχει καταστεί απαίτηση

Λόγω των αλλαγών στα παραρτήματα του κανονισμού REACH, ορισμένες δοκιμές in vivo δεν αποτελούν πλέον τη βασική απαίτηση πληροφοριών για ορισμένες παραμέτρους (για παράδειγμα, για την ευαισθητοποίηση ή τον ερεθισμό του δέρματος).

Σε περίπτωση που έχετε στη διάθεσή σας μόνο δοκιμές in vivo (για παράδειγμα, επειδή η ουσία δεν εμπίπτει στον τομέα εφαρμογής της δοκιμής in vitro), μπορείτε να υποβάλετε την in vivo μελέτη, σε συνδυασμό με δήλωση απαλλαγής από την απαίτηση δοκιμών in vitro (π.χ. αιτιολόγηση προσαρμογής). Επισημαίνεται ότι στο IUCLID διατίθεται τυποποιημένη φράση απαλλαγής.

Στο πρώτο αρχείο μελέτης παραμέτρου (*in vitro*) πρέπει να υποδείξετε ότι παραλείπετε τη δοκιμή *in vitro*, σύμφωνα με τον (ειδικό ή γενικό) κανόνα που θέλετε να εφαρμόσετε, επιλέγοντας την κατάλληλη τιμή από τον κατάλογο επιλογής <Justification for data waiving> (Αιτιολόγηση για την απαλλαγή από την υποβολή δεδομένων), καθώς έχετε ήδη στη διάθεσή σας πληροφορίες *in vivo*.

Διοικητικά δεδομένα	
Παράμετρος	Ερεθισμός του δέρματος: <i>in vitro/ex vivo</i>
Απαλλαγή από την υποβολή δεδομένων	Μη αναγκαία μελέτη από επιστημονική άποψη/άλλες διαθέσιμες πληροφορίες
Αιτιολόγηση για την απαλλαγή από την υποβολή δεδομένων	Επιλέξτε την κατάλληλη αιτιολόγηση: Δεν είναι απαραίτητη η διενέργεια <i>in vitro</i> μελέτης ερεθισμού του δέρματος διότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα από <i>in vivo</i> μελέτη ερεθισμού του δέρματος
Παραπομπή	<Σύνδεσμος που παραπέμπει σε αρχείο μελέτης παραμέτρου του σημείου 7.3.1 (αρχεία βασικής μελέτης ή βάρους της απόδειξης) για ερεθισμό του δέρματος: <i>in vivo</i> .>

Σημείωση: Μπορείτε επίσης να υποβάλετε ως αιτιολόγηση το ότι οι *in vitro* μέθοδοι δεν είναι κατάλληλες για την ουσία σας, εάν όντως ισχύει κάτι τέτοιο.

Στο δεύτερο αρχείο μελέτης παραμέτρου (*in vivo*) μπορείτε να υποβάλετε τις πλήρεις πληροφορίες της ουσιαστικής περίληψης μελέτης συμπληρώνοντας όλα τα κατάλληλα πεδία.

Όσον αφορά τον ερεθισμό του δέρματος ή των ματιών (παράρτημα VII, σημεία 8.1 και 8.2), εάν δεν είναι δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ταξινόμηση και την επισήμανση, μπορεί να εξακολουθεί να είναι υποχρεωτική η διεξαγωγή *in vivo* μελετών. Θα χρειαστεί να υποβάλετε αρχείο μελέτης παραμέτρου για *in vivo* μελέτη, μαζί με τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών [με την αιτιολόγηση <cannot be used for classification> (δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ταξινόμηση)].

4.4 Συγκριτική προσέγγιση και προσέγγιση κατηγορίας

Τι είναι;

Η συγκριτική προσέγγιση στον κανονισμό REACH είναι μια τεχνική για την πρόβλεψη πληροφοριών σχετικά με τις παραμέτρους μιας ουσίας (ουσία-στόχος), με τη χρήση δεδομένων για την ίδια παράμετρο τα οποία προέρχονται από άλλη ή άλλες χημικές ουσίες (ουσία-πηγή). Για να καλυφθεί η περιπλοκότητα κάθε παραμέτρου, πρέπει να καθίσταται σαφής ο τρόπος με τον οποίο εξετάζεται η εκάστοτε παράμετρος ή ιδιότητα στο πλαίσιο της συγκριτικής προσέγγισης.

Οι ουσίες, των οποίων οι φυσικοχημικές, τοξικολογικές και οικοτοξικολογικές ιδιότητες είναι πιθανό να είναι παρεμφερείς ή εμφανίζουν κανονικότητα στις ιδιότητες αυτές λόγω ανάλογης χημικής δομής, μπορούν να θεωρούνται ως ομάδα ή ως «κατηγορία» ουσιών. Ο όρος «προσέγγιση αναλόγου» χρησιμοποιείται όταν η συγκριτική προσέγγιση εφαρμόζεται σε μια μικρή ομάδα ουσιών με δομικές ομοιότητες. Επειδή ο αριθμός των ουσιών είναι μικρός, είναι πιθανό να μην παρατηρούνται τάσεις. Λόγω της δομικής ομοιότητας, μια δεδομένη τοξικολογική ιδιότητα μιας ουσίας (πηγή) χρησιμοποιείται για να προβλεφθεί η ίδια ιδιότητα σε άλλη ουσία (στόχος), προκειμένου να εκπληρωθεί κάποια απαίτηση πληροφοριών στο πλαίσιο του κανονισμού REACH.

Επομένως, είναι συνήθως σημαντικό να υπάρχει για την υπό εξέταση παράμετρο ή ιδιότητα τουλάχιστον μία αποδεκτή μελέτη με ικανοποιητικό επίπεδο ποιότητας. Εάν διατίθενται κατάλληλα δεδομένα για πολλές ανάλογες ουσίες, για τους σκοπούς της πρόβλεψης μπορεί να χρησιμοποιείται προσέγγιση χειρότερης περίπτωσης. Εν προκειμένω, για να αιτιολογηθεί η χειρότερη περίπτωση, η αξιολόγηση της σύγκρισης επαναλαμβάνεται για κάθε ζεύγος ουσίας-πηγής και ουσίας-στόχου.

Η «προσέγγιση κατηγορίας» χρησιμοποιείται όταν γίνεται σύγκριση μεταξύ πολλών ουσιών οι οποίες ομαδοποιούνται βάσει καθορισμένης δομικής ομοιότητας και επιτρεπτών διαφορών μεταξύ των ουσιών. Λόγω της δομικής ομοιότητας, τα αποτελέσματα είτε είναι παρόμοια είτε εμφανίζουν κανονικότητα. Η βάση πρόβλεψης για την ουσία-στόχο εντός της ομάδας πρέπει να είναι σαφής (π.χ. «χειρότερη περίπτωση», ή ανάλυση τάσεων).

Επισημαίνεται ότι, στο πλαίσιο του κανονισμού REACH, η δομική ομοιότητα και μόνο δεν θεωρείται ότι επαρκεί για την αιτιολόγηση της πρόβλεψης της ιδιότητας ή των ιδιοτήτων μιας ουσίας μέσω σύγκρισης. Θα πρέπει επίσης να επεξηγούνται οι διαφορές ως προς τη δομή, δηλαδή οι λόγοι για τους οποίους οι δομικές διαφορές ή οι αποκλίσεις εντός της ομάδας δεν θεωρείται ότι επηρεάζουν την ιδιότητα που αποτελεί αντικείμενο της πρόβλεψης.

Το [πλαίσιο αξιολόγησης της σύγκρισης](#) (RAAF) μπορεί να σας βοηθήσει να αξιολογήσετε και, εάν είναι απαραίτητο, να βελτιώσετε τη συγκριτική σας προσέγγιση. Ο ECHA ανέπτυξε το RAAF βάσει των συνηθέστερων τύπων συγκριτικής προσέγγισης, οι οποίοι περιγράφονται με σενάρια. Κάθε σενάριο χαρακτηρίζεται από πλήθος επιστημονικών παραμέτρων που έχουν κρίσιμη σημασία για την αξιολόγηση της σύγκρισης. Αυτές είναι τα λεγόμενα στοιχεία αξιολόγησης και περιλαμβάνουν μια λογική σειρά ερωτήσεων και πιθανών συμπερασμάτων (που αποκαλούνται επιλογές αξιολόγησης), καθώς και παραδείγματα.

Βάσει των απαντήσεων σε αυτές τις ερωτήσεις καθορίζεται το επίπεδο εμπιστοσύνης και ο συνολικός βαθμός στον οποίο μπορεί να γίνει αποδεκτή η συγκριτική προσέγγιση. Το RAAF αναπτύχθηκε για μονοσυστατικές ουσίες και για την τοξικολογία της ανθρώπινης υγείας. Ωστόσο, οι αρχές του μπορούν να εφαρμοστούν κατ' αναλογία σε περιβαλλοντικές παραμέτρους, πολυσυστατικές ουσίες και ουσίες UVCB (άγνωστης ή ασταθούς σύνθεσης, προϊόντα πολύπλοκων αντιδράσεων ή βιολογικά υλικά).

Ομοιότητα ουσιών

Θα πρέπει να καθορίσετε τη βάση ομαδοποίησης των χημικών ουσιών (με κριτήριο την

ομοιοτήτά τους) σύμφωνα με τους κανόνες που ορίζονται στο σημείο 1.5 του παραρτήματος XI και αναλύονται περαιτέρω στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.6: \(Q\)SAR και ομαδοποίηση χημικών προϊόντων](#).

Ο ορισμός της προσέγγισης κατηγορίας δεν αποκλείει την προσέγγιση αναλόγου, η οποία περιλαμβάνει, στην απλούστερη μορφή της, μία ουσία-πηγή και μία ουσία-στόχο. Πλην όμως, η αιτιολόγηση της κατηγορίας θεωρείται ισχυρότερη όταν συγκεντρώνονται περισσότερα ανάλογα και όταν υπάρχουν αρκετά δεδομένα κάλυψης των κενών μεταξύ των μελών της κατηγορίας τα οποία υποδεικνύουν επαρκή ομοιότητα ή σταθερή τάση (μη) τοξικότητας.

Οι ομοιότητες αυτές μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες:

- (i) κοινή λειτουργική ομάδα,
- (ii) κοινές πρόδρομες ουσίες ή προϊόντα αποδόμησης,
- (iii) σταθερή τάση της μεταβολής του μεγέθους των ιδιοτήτων και
- (iv) κοινά συστατικά ή κοινή χημική τάξη.

Οι συγκεκριμένοι κανόνες «ομοιότητας» μπορούν να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα. Εάν, ωστόσο, η κατηγορία (και η ομοιότητα) στηρίζεται σε περισσότερες από μία βάσεις αιτιολόγησης, για παράδειγμα στο μήκος αλυσίδας ως τη μόνη «επιτρεπτή» διαφορά και την κοινή μεταβολική οδό, ο βαθμός εμπιστοσύνης στην κατηγορία θα μπορούσε να αυξηθεί.

Η υπόθεση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τόσο τις οδούς έκθεσης όσο και τη διάρκεια των επιδράσεων.

Πότε πρέπει να χρησιμοποιείται;

Εάν εντοπίσετε ελλείψεις στο σύνολο των δεδομένων σας και είναι διαθέσιμες υφιστάμενες δοκιμές για ανάλογες ουσίες, είναι σκόπιμο να εξετάσετε το ενδεχόμενο χρήσης συγκριτικής προσέγγισης για την πρόβλεψη των εγγενών ιδιοτήτων της καταχωρισμένης ουσίας σας, βάσει των κανόνων «ομοιότητας». Μπορείτε επίσης να εντοπίσετε ανάλογες ουσίες ανατρέχοντας σε διεθνείς αξιολογήσεις (π.χ. τις προσεγγίσεις κατηγορίας του προγράμματος του ΟΟΣΑ για τα παραγόμενα σε μεγάλες ποσότητες χημικά) ή μέσω εξειδικευμένων εργαλείων όπως η [εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ](#).

Εάν προκύπτει ότι μια πιθανή ομαδοποίηση και συγκριτική προσέγγιση χρειάζεται επιβεβαίωση ή ενίσχυση, μπορείτε να εξετάσετε το ενδεχόμενο διενέργειας ή πρότασης δοκιμών προς υποστήριξη της κατηγορίας.

Πώς πρέπει να χρησιμοποιείται;

Για να αναπτύξετε μια προσέγγιση ομαδοποίησης και σύγκρισης, θα πρέπει να ακολουθήσετε τις ενέργειες που περιγράφονται στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.6: \(Q\)SAR και ομαδοποίηση χημικών προϊόντων](#). Μπορείτε επίσης να ανατρέξετε στην καθοδήγηση του ΟΟΣΑ για την ομαδοποίηση ουσιών ([OECD Guidance on grouping of substances](#)).

Πώς θα πρέπει να χαρακτηρίζεται η ομαδοποίηση και η σύγκριση ουσιών;

Πρέπει να αξιολογήσετε τη δομική ομοιότητα της ουσίας-στόχου και της ουσίας-πηγής, καθώς και τις επιπτώσεις που έχουν οι δομικές διαφορές μεταξύ των ουσιών στις υπό εξέταση παραμέτρους.

Οι τοξικοκινητικές πληροφορίες σχετικά με τις υπό εξέταση ουσίες, όπως οι πληροφορίες σχετικά με τη μεταβολική τύχη, μπορούν να ενισχύσουν σημαντικά την αξιοπιστία μιας υπόθεσης σύγκρισης. Στην αιτιολόγηση της συγκριτικής προσέγγισης μπορεί να συμβάλει και η σαφής περιγραφή του φυσικοχημικού προφίλ της ουσίας-πηγής και της ουσίας-στόχου.

Ο ορισμός ομάδας/κατηγορίας θα πρέπει να τεκμηριώνει τις χημικές ομοιότητες και τάσεις στις

ιδιότητες και/ή δράσεις που συνδέουν τα μέλη της κατηγορίας μεταξύ τους. Θα πρέπει να γνωρίζετε τα όρια (π.χ. τον τομέα εφαρμογής) και τη δομική σχέση μεταξύ των μελών της κατηγορίας και να καθορίσετε σαφή κριτήρια για την ένταξη στην κατηγορία. Θα πρέπει να περιγράψετε την ουσία-πηγή και την ουσία-στόχο όσο το δυνατόν πληρέστερα, χρησιμοποιώντας αναγνωριστικά, το προφίλ καθαρότητας/προσμείξεων και τις επιπτώσεις των ουσιών στις υπό εξέταση παραμέτρους.

Στην αιτιολόγηση που υποβάλετε θα πρέπει να επεξηγούνται από επιστημονική άποψη οι λόγοι για τους οποίους είναι εφικτή η σύγκριση. Εάν η σύγκριση δεν περιέχει επαρκείς, συναφείς και αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με την ουσία-πηγή και την ουσία-στόχο ώστε να τεκμηριωθεί η υπόθεση σύγκρισης, μπορεί να είναι απαραίτητη η διενέργεια ή η πρόταση περαιτέρω δοκιμών προς ενίσχυση της αιτιολόγησης της σύγκρισης. Η αιτιολόγηση θα πρέπει επίσης να καλύπτει τις δομικές διαφορές μεταξύ των ουσιών, ώστε να καταδεικνύεται ότι οι επιτρεπτές διαφορές δεν επηρεάζουν σημαντικά την πρόβλεψη τοξικότητας.

Τέλος, θα πρέπει να δημιουργήσετε έναν πίνακα με τα διαθέσιμα δεδομένα ταξινομημένα σε κατάλληλη σειρά, στον οποίο θα πρέπει να αποτυπώνονται τυχόν τάσεις ή εξελίξεις εντός της ομάδας. Στον πίνακα θα πρέπει να υποδεικνύεται αν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα και αξιόπιστα αποτελέσματα από βασικές δοκιμές.

Συμβουλευτείτε τις ιστοσελίδες του ECHA σχετικά με την [Ομαδοποίηση ουσιών και συγκριτική προσέγγιση](#), στις οποίες παρουσιάζεται το RAAF, ένα παράδειγμα και σχετικά έγγραφα. Εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης του εγγράφου RAAF για την αξιολόγηση της σύγκρισής σας.

Η [εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ](#) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της συνοχής της εκάστοτε κατηγορίας με βάση διάφορες μεθόδους εφαρμογής προφίλ (γνώσεις σε κωδικοποιημένη πληροφοριακή μορφή, συνήθως σε μορφή διαγράμματος αποφάσεων). Αυτές περιλαμβάνουν:

- την προκαθορισμένη κατηγοριοποίηση ουσιών (π.χ. όπως ορίζεται από τον Οργανισμό Προστασίας Περιβάλλοντος των ΗΠΑ ή σύμφωνα με τα έγγραφα κατηγορίας του ΟΟΣΑ).
- μεθόδους εμπειρικής (δομικής) εφαρμογής προφίλ, όπως οι οργανικές λειτουργικές ομάδες.
- τη δομική ομοιότητα ανάλογα με την παράμετρο (π.χ. για τον ερεθισμό/τη διάβρωση του δέρματος και των ματιών, για τη μεταλλαξιογένεση *in vitro* κ.λπ.) και
- μεθόδους εφαρμογής προφίλ μηχανισμού (π.χ. πρόσδεση στο DNA, πρόσδεση σε πρωτεΐνες) και τοξικολογικού προφίλ.

Η πρόβλεψη βάσει σύγκρισης επαρκεί για την ταξινόμηση και επισήμανση και/ή την αξιολόγηση κινδύνου;

Η πρόβλεψη βάσει σύγκρισης θα πρέπει να επαρκεί για την ταξινόμηση και επισήμανση και/ή την αξιολόγηση κινδύνου. Για παράδειγμα, η επιλογή των ουσιών-πηγών και των σχετικών μελετών θα πρέπει να είναι αμερόληπτη, ειδάλλως υπάρχει ενδεχόμενο υποτίμησης του κινδύνου. Η επάρκεια της πρόβλεψης για τους σκοπούς της ταξινόμησης και επισήμανσης και/ή της αξιολόγησης κινδύνου στο πλαίσιο του κανονισμού REACH μπορεί να διαφέρει από την επάρκεια που απαιτείται σε άλλα πλαίσια, π.χ. για σκοπούς ανάπτυξης προϊόντων ή ιεράρχησης κινδύνων. Σε αυτή την περίπτωση, ενδέχεται να απαιτούνται επιπλέον πληροφορίες ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η διενεργηθείσα πρόβλεψη είναι επαρκής σε κανονιστικό πλαίσιο. Λόγω, επίσης, των διαφόρων παραγόντων περιπλοκότητας κάθε παραμέτρου (π.χ. βασικές παράμετροι, βιολογικοί στόχοι), πρέπει να καθίσταται σαφής ο τρόπος με τον οποίο η πρόβλεψη καλύπτει κάθε υπό εξέταση παράμετρο. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να εξεταστεί το κατά πόσον επαρκεί η πρόβλεψη για την εξαγωγή συμπεράσματος σύμφωνα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για σκοπούς ταξινόμησης, π.χ. αν καλύπτει η πρόβλεψη τους τύπους των επιδράσεων και τη σχέση

απόκρισης-δόσης. Επιπλέον, χρήσιμες για την κατανόηση των κινδύνων και της επικινδυνότητας μιας ουσίας μπορεί να είναι και άλλες επικίνδυνες ιδιότητες της ουσίας οι οποίες καλύπτονται εν μέρει ή δεν καλύπτονται καθόλου από τις τυπικές απαιτήσεις πληροφοριών (π.χ. η ανοσοτοξικότητα).

Πότε θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένη μια ομαδοποίηση και συγκριτική προσέγγιση;

Είναι σημαντικό να παρουσιάζεται με σαφήνεια η αιτιολόγηση της συγκριτικής προσέγγισης. Μια σύγκριση θα πρέπει να περιλαμβάνει ικανοποιητικό προσδιορισμό όλων των ουσιών-πηγών και των ουσιών-στόχων, συμπεριλαμβανομένων των συστατικών και των προφίλ καθαρότητας/προσμείξεων. Η τεκμηρίωση θα πρέπει επίσης να περιέχει λεπτομερή περιγραφή της υπόθεσης για την ομαδοποίηση και τη σύγκριση, συμπεριλαμβανομένων τοξικοκινητικών θεμάτων όταν χρησιμοποιείται για τοξικολογικές παραμέτρους. Η αιτιολόγηση της σύγκρισης θα πρέπει να περιλαμβάνει τη σύγκριση των πειραματικών δεδομένων για την ουσία-πηγή και την ουσία-στόχο και έναν σαφή πίνακα δεδομένων, όπου επισημαίνονται τυχόν τάσεις μεταξύ των δεδομένων. Είναι σημαντικό να τεκμηριώνεται ικανοποιητικά μια σύγκριση ώστε να καθίσταται εφικτή η κατάλληλη εκτίμησή της από αξιολογητή.

Παράλληλα με την επαρκή αξιολόγηση, η εγκυρότητα μιας προσέγγισης κατηγορίας ή σύγκρισης με βάση ένα ανάλογο εξαρτάται από την εγκυρότητα της υπόθεσης σύγκρισης και από την επιστημονική της βάση, καθώς και από τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβάλλονται.

Οδηγίες σχετικά με την τεκμηρίωση παρέχονται στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.6](#): (Q)SAR και ομαδοποίηση χημικών προϊόντων.

Χαρακτηρισμός ουσιών

Είναι πολύ σημαντικό να ορίζετε με σαφήνεια τις χημικές δομές και τα προφίλ καθαρότητας όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται στη συγκριτική προσέγγιση, διότι οι διαφορές στις προσμείξεις ή στη στερεοχημεία μπορούν να επηρεάσουν τη δράση και τις χημικές ιδιότητες. Η αναλυτική περιγραφή της σύνθεσης της ουσίας-πηγής και της ουσίας-στόχου παρέχει δυνατότητα καλύτερης χρήσης των διαθέσιμων δεδομένων. Για όλες τις ουσίες που χρησιμοποιούνται στη σύγκριση συνιστάται να ανατρέχετε στην [Καθοδήγηση σχετικά με τον προσδιορισμό και την ονοματοδοσία ουσιών δυνάμει των κανονισμών REACH και CLP](#). Οι ουσίες UVCB θα πρέπει επίσης να χαρακτηρίζονται με σαφήνεια.

Πώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα in vitro στη συγκριτική προσέγγιση και στην ανάπτυξη κατηγοριών;

Τα δεδομένα που παράγονται με δοκιμές *in vitro* μπορούν να χρησιμοποιούνται για σκοπούς κάλυψης κενών μεταξύ της ουσίας-πηγής και της ουσίας-στόχου, ανάλογα με την περίπτωση. Τα δεδομένα *in vitro* ή *ex vivo* μπορούν να διευκρινίζουν θέματα μηχανισμών (τοξικοδυναμική ομοιότητα) και να ενισχύουν την αξιοπιστία της υπόθεσης σύγκρισης σε ό,τι αφορά κοινά μεταβολικά προϊόντα από παρόμοιες ουσίες ή την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση εν γένει (τοξικοκινητική ομοιότητα).

Επιπλέον, τα δεδομένα *in vitro* μπορούν να χρησιμοποιούνται για την απόδειξη της βιολογικής αξίας της «μηχανιστικής ορολογίας» που χρησιμοποιείται στα μοντέλα (Q)SAR, π.χ. συμβάλλοντας στον ορισμό του τομέα εφαρμογής μιας ομάδας ουσιών.

Απαιτούμενη εμπειρογνωμοσύνη

**Προηγμένη
επιστημονική
εμπειρογνωμοσύνη**

Εάν μπορούν πειραματικά δεδομένα από μία ή περισσότερες ανάλογες ουσίες (σύγκριση/ομαδοποίηση) να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικές μέθοδοι αντί των τυπικών δοκιμών, για την

ανάπτυξη της συγκριτικής προσέγγισης/ προσέγγισης κατηγορίας και για τη διασφάλιση της καταλληλότητας και της αξιοπιστίας της τεκμηρίωσης, για την αξιολόγηση του κατά πόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις του σημείου 1.5 του παραρτήματος XI.

Η χρήση, η αιτιολόγηση και η τεκμηρίωση τέτοιων δεδομένων υπόκειται σε πολύ συγκεκριμένους κανόνες.

Συμπληρωματικές συμβουλές

- 1 Πρέπει να τεκμηριώνετε όλους τους ισχυρισμούς με υποστηρικτικά δεδομένα. Στον φάκελο καταχώρισης πρέπει πάντοτε να διατίθενται αντικειμενικά αποδεικτικά στοιχεία, όπως ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης, τα οποία πρέπει να υποβάλλονται χωριστά σε αρχείο μελέτης παραμέτρου. Ως εκ τούτου, η απλή παραπομπή σε άλλες αξιολογήσεις (π.χ. οι οποίες περιέχονται σε άλλους φακέλους καταχώρισης ή σε άλλους δικτυακούς τόπους ή οι οποίες διενεργήθηκαν δυνάμει διαφορετικού νομοθετικού πλαισίου) δεν θα γίνεται αποδεκτή από τον ECHA. Στον φάκελο μπορούν να επισυνάπτονται εκθέσεις ή άλλες υποστηρικτικές πληροφορίες.
- 2 Για να είναι αποδεκτή η αιτιολόγηση μιας σύγκρισης, πρέπει συνήθως να βασίζεται σε πολλαπλά επίπεδα δεδομένων. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη διαφορετικές οδοί έκθεσης και μορφές της ουσίας. Η αξιοπιστία μιας υπόθεσης σύγκρισης μπορεί επίσης να ενισχυθεί εάν στην υπόθεση λαμβάνονται υπόψη πληροφορίες από μελέτες τοξικοκινητικής.
- 3 Στην τεκμηρίωση πρέπει να αναλύονται λεπτομερώς οι παράμετροι κινδύνου που καλύπτονται από τη σύγκριση και να προσδιορίζεται το χημικό προϊόν που χρησιμοποιείται ως πηγή για τη σύγκριση. Είναι επίσης σημαντικό να διασφαλίζεται ότι οι βαθμολογίες αξιοπιστίας αποτυπώνουν τις *παραδοχές* ομοιότητας. Κατά συνέπεια, η βαθμολογία 1 στην κλίμακα Klimisch (αξιόπιστη χωρίς περιορισμούς) δεν θα πρέπει κατά κανόνα να χρησιμοποιείται για αποτελέσματα που προκύπτουν από σύγκριση.
- 4 Συνιστάται η σύγκριση πειραματικών δεδομένων σχετικά με παραμέτρους κινδύνου για όλα τα μέλη μιας κατηγορίας (επίσης με παρουσίαση σε μορφή πίνακα δεδομένων), σε συνδυασμό, κατά προτίμηση, με επισήμανση των τάσεων εντός της κατηγορίας.
- 5 Πρέπει να διευκρινίζετε σε κάθε αρχείο μελέτης παραμέτρου (ESR) στο IUCLID αν η ταυτότητα της ουσίας δοκιμής διαφέρει από την ταυτότητα που καθορίζεται στην ενότητα 1 του φακέλου (δηλαδή από την καταχωρισμένη ουσία). Περισσότερες οδηγίες σχετικά με την υποβολή της συγκριτικής προσέγγισης στο IUCLID παρέχονται στο [εγχειρίδιο «Κατάρτιση φακέλων καταχώρισης και PPOD»](#).
- 6 Η σύγκριση με πληροφορίες σχετικά με ανάλογη ουσία οι οποίες δεν έχουν ακόμη παραχθεί (π.χ. μετά την υποβολή πρότασης δοκιμής) δεν αποτελεί έγκυρη προσαρμογή. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να επισημάνετε ότι δρομολογείται η διενέργεια πειραματικής μελέτης και να αναφέρετε την ανάλογη ουσία για την οποία προτείνεται η διεξαγωγή δοκιμής.
- 7 Όταν οι ουσίες έχουν γίνει δεκτές ως μέλη κατηγοριών άλλων κανονιστικών προγραμμάτων (π.χ. των κατηγοριών του προγράμματος του ΟΟΣΑ για τα παραγόμενα σε μεγάλες ποσότητες χημικά), θα πρέπει να γίνεται μνεία των κατηγοριών αυτών στον φάκελο. Πρέπει πάντως να συμπεριλάβετε όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες (μεταξύ αυτών και πληροφορίες που κατέστησαν διαθέσιμες μετά την αξιολόγηση βάσει του άλλου κανονιστικού προγράμματος) και να αξιολογήσετε εκ νέου την εγκυρότητα της κατηγορίας βάσει των απαιτήσεων πληροφοριών του κανονισμού REACH.

Χρήσιμοι σύνδεσμοι

Σύστημα παρακολούθησης για την επισκόπηση εναλλακτικών μεθόδων δοκιμής ([TSAR](#)) του Κοινού Κέντρου Ερευνών (JRC):

Το TSAR είναι ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται για την εξασφάλιση διαφάνειας όσον αφορά το καθεστώς των εναλλακτικών μεθόδων δοκιμής κατά την εξέλιξή τους από αμιγώς επιστημονικά πρωτόκολλα που υποβάλλονται για προ-επικύρωση σε έμπρακτα εφαρμοζόμενες μεθόδους που χρησιμοποιούνται σε κανονιστικό πλαίσιο.

Ευρωπαϊκό Κέντρο Επικύρωσης Εναλλακτικών Μεθόδων ([ECVAM](#))

[ΟΟΣΑ](#): Οργανισμός που εκδίδει κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών για την αξιολόγηση των χημικών προϊόντων

[Κανονισμός της ΕΚ για τις μεθόδους δοκιμής](#) (κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 440/2008 του Συμβουλίου)

Περαιτέρω πηγές από τον δικτυακό τόπο του ECHA

[Κατάρτιση φακέλων καταχώρισης και PPORD](#)

[Πρακτικός οδηγός για τον τρόπο χρήσης και υποβολής εκθέσεων δεδομένων \(Q\)SAR](#)

[Πρακτικός οδηγός για διευθυντές ΜΜΕ και συντονιστές στο πλαίσιο του REACH](#)

[Καθοδήγηση σχετικά με την καταχώριση](#)

[Καθοδήγηση σχετικά με την κοινοχρησία δεδομένων](#)

[Ομαδοποίηση ουσιών και συγκριτική προσέγγιση](#), περιλαμβανομένου του RAAF

[Διαδικτυακά σεμινάρια του ECHA](#) σχετικά με τον τρόπο χρήσης δεδομένων *in vitro*, συγκριτικής προσέγγισης, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU