

Gwida Prattika

Kif tuża alternattivi għall-ittestjar fuq l-
annimali biex tissodisfa r-rekwiziti tiegħek
ta' informazzjoni għar-registrazzjoni ta'
REACH

Verżjoni 2.0 - Lulju 2016

ABC

Verżjoni	Bidliet
Verżjoni 1.0	L-ewwel verżjonijiet tal-gwidi prattiċi 1, 2, 4, 5, 6 u 10
Verżjoni 2.0	Kompilazzjoni tal-gwidi prattiċi preċedenti (PGs), li jkopru d-diversi oqsma. L-aġġornament jinkludi dawn li ġejjin: Kapitolu 2: (PG10) Kif tevita ttestjar bla bżonn fuq l-animali. Kapitolu 3.3: (PG4) Kif tirrapporta rinunzja għad-data Kapitolu 3.1 u 4.1: (PG2) Kif tirrapporta Piż tal-Evidenza: Kapitolu 4.2: Aġġornament separat ta' PG5: Kif tirrapporta QSAR; imsejjaħ "Kif tuża u tirrapporta (Q)SARs" Kapitolu 4.3: (PG1) Kif tirrapporta data <i>in vitro</i> Kapitolu 4.4: (PG6) Kif tirrapporta read-across u kategoriji

**Gwida Prattika: Kif tuża alternattivi għall-ittestjar fuq l-animali
biex tissodisfa r-rekwiżiti ta' informazzjoni għar-registrazzjoni ta' REACH**

Referenza: ECHA-16-B-25-MT
Cat. Numru: ED-AE-16-114-MT-N
ISBN: 978-92-9495-191-5
ISSN: 1831-662X
DOI: 10.2823/087670
Data tal-pubblikazzjoni: 19 ta' Lulju 2016
Lingwa: MT

© L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi, 2016
Qoxra © L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi

Ir-riproduzzjoni hija awtorizzata sakemm is-sors ikun kompletament rikonoxxut fil-formola "Sors: L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi, <http://echa.europa.eu/>", u sakemm issir notifika bil-miktub lill-Unità tal-Komunikazzjoni tal-ECHA (publications@echa.europa.eu).

F'każ li għandek xi mistoqsijiet jew kummenti fir-rigward ta' dan id-dokument, jekk jogħġbok ibgħathom (ikkwota r-referenza u d-data tal-ħruġ) billi tuża l-formola għal talba għal informazzjoni. Il-formola biex titlob l-informazzjoni jista' jkollok aċċess għaliha permezz tal-paġna ta' Kuntatt tal-ECHA fuq: <http://echa.europa.eu/contact>

Ĉaħda ta' reponsabbiltà: Din hija traduzzjoni tax-xogħol ta' dokument ippubblikat oriġinarjament bl-Ingliż. Id-dokument oriġinali huwa disponibbli fuq il-websajt tal-ECHA.

L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi

Indirizz postali: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland
Indirizz għaž-żjarat: Annankatu 18, Helsinki, Finland

Werrej

1. INTRODUEZZJONI	4
1.1 Min għandu jaqra din il-gwida?	4
1.2 Affarijiet essenzjali	4
2. L-OBBLIGI ĠENERALI TIEGHEK	6
3. ISSODISFA R-REKWIŻITI TA' INFORMAZZJONI TIEGHEK - PROĊESS TA' ERBA' STADJI	8
3.1 L-użu ta' informazzjoni eżistenti	10
3.2 Il-kondiviżjoni tad-data	15
3.3 Rinunzja tad-data	16
3.4 Tiġi ġġenerata data ġdida u jiġu ppreżentati proposti għall-ittestjar	20
4. ALTERNATTIVI GĦALL-EVITAR TA' TTESTJAR FUQ L-ANIMALI	21
4.1 Il-piż tal-evidenza	21
4.2 (Q)SAR	27
4.3 Data <i>in vitro</i>	30
4.4 Read-across u kategoriji	36

Werrej tal-Figuri

Figura 1: Relazzjoni bejn ir-rekwiżiti tal-informazzjoni standard (IRs) u alternattivi possibbli għall-ittestjar (fuq l-annimali)	5
Figura 2: Farsa ġenerali tal-proċess iterattiv tal-ġbir ta' informazzjoni, biex jiġi evitat l-ittestjar bla bżonn fuq l-annimali	9
Figura 3: Skema ta' deċiżjoni għar-rinunzja/adattament ta' rekwiżit tal-informazzjoni standard	17
Figura 4: L-iskema dwar kif jiġi identifikat riżultat (Q)SAR adegwat.	27

1. Introduzzjoni

Ir-Regolament ta' REACH¹ jeħtieġ li tiġi ġġenerata informazzjoni ġdida dwar il-karatteristiċi perikolużi biex fejn possibbli jiġi evitat ittestjar bla bżonn fuq l-annimali.

L-għan ta' din il-gwida prattika huwa li tinformak dwar l-obbligi tiegħek biex tevita ttestjar bla bżonn fuq l-annimali vertebrati, iżda xorta waħda tassigura li għandek biżżejjed informazzjoni dwar il-karatteristiċi tas-sustanzi tiegħek għall-klassifikazzjoni u l-valutazzjoni tar-riskju. Għal dan l-għan, din tispjega l-opportunitajiet li qed jiżdedu biex jintużaw alternattivi għall-ittestjar fuq l-annimali u kif dawn jiġu rrapportati b'mod korrett.

Din il-gwida prattika tipprovdi wkoll rakkomandazzjonijiet fuq il-bażi tal-esperjenza tal-ECHA s'issa bir-reġistrazzjoni u bil-proċessi tal-valutazzjoni tad-dossiers. Innota li l-informazzjoni mogħtija f'din il-gwida ma tiddiskrevix ir-rekwiżiti biex jgħaddi l-kontroll tal-kompletezza tar-reġistrazzjoni tiegħek. Dan huwa deskritt fl-Anness 2 tal-[Manwal "Kif tipprepara reġistrazzjoni u dossiers PPORD"](#).

Taf tkun tixtieq tikkonsulta wkoll il-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika](#) (inklużi l-Kapitoli R2, R3, R4, R5, R6 and R7). Dawn id-dokumenti ta' gwida aktar dettaljati jipprovdu eżempji u spjegazzjonijiet tal-kunċetti introdotti hawnhekk.

Finalment, l-ECHA tipprovdi wkoll informazzjoni fil-[Gwida prattika għall-Maniġers tal-SME u l-koordinaturi ta' REACH](#) tagħha (Kapitolu 2.2).

1.1 Min għandu jaqra din il-gwida?

Din il-gwida hija mmirata b'mod speċjali lejn il-manifatturi u l-importaturi tas-sustanzi (u r-rappreżentanti uniċi tagħhom) u għandha tkun b'mod speċjali utli għal intrapriżi żgħira u medji ([SMEs](#)) li għandhom responsabbiltajiet taħt ir-Regolamenti REACH u CLP.

Hija wkoll utli għal organizzazzjonijiet ta' riċerka kuntrattwali u konsulenti li jipprovdu servizzi lir-reġistranti. Tista' tgħinek tagħmel deċiżjonijiet dwar ir-reġistrazzjonijiet tiegħek u tivvaluta l-pariri li jistgħu jingħatawlek minn partijiet oħra. Barra minn hekk, il-kumpaniji barra l-Unjoni Ewropea (UE) li jesportaw sustanzi kimiċi lejn l-UE jistgħu wkoll isibu d-dokument utli.

1.2 Affarijiet essenzjali

Il-gwida prattika preżenti tista' tingabar fil-qosor bi ftit messagġi prinċipali:

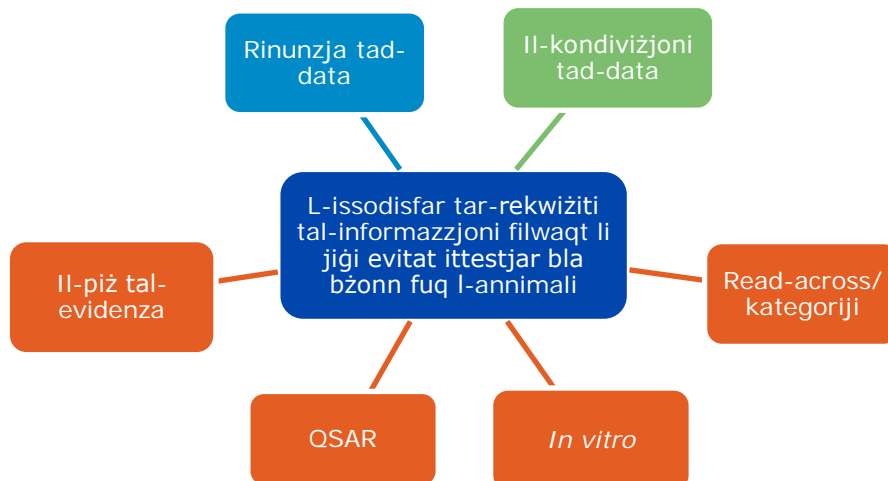
1. Segwi l-"erba' stadji" biex jiġu sodisfatti r-rekwiżiti tal-informazzjoni:
 - (i) Iġbor u aqsam l-informazzjoni eżistenti;
 - (ii) Ikkunsidra r-rekwiżiti tal-informazzjoni;
 - (iii) Identifika lakuni fl-informazzjoni; u
 - (iv) Iġġenera data ġdida jew ipproponi strateġija tal-ittestjar.
2. Aqsam data ma' reġistranti (potenzjali) oħrajn (f'SIEFs għal sustanzi ta' introduzzjoni gradwali) jew reġistranti preċedenti. Itlob l-informazzjoni eżistenti li tinvolvi testijiet fuq annimali vertebrati minn reġistranti preċedenti.

¹ Ir-Regolament (KE) Nru 1907/2006 dwar ir-Reġistrazzjoni, il-Valutazzjoni, l-Awtorizzazzjoni u r-Restrizzjoni ta' sustanzi kimiċi (REACH);

3. F'xi każijiet, tista' tiddependi fuq ir-rinunzja tad-data jekk dan ikun iġġustifikat skont ir-rekwiżiti ta' REACH (Annessi VII-X, it-tieni kolonna u/jew Anness XI).
4. Jekk teħtieġ li tiġi ġġenerata data ġdida, l-ittestjar fuq l-animali għandu jkun l-aħħar alternattiva. F'xi każijiet, l-ittestjar fuq l-animali jkun jeħtieġ approvazzjoni minn qabel mill-ECHA. Peress li inti obbligat li tikkunsidra metodi alternattivi, huwa meħtieġ li żżomm rekords tal-kunsiderazzjonijiet tiegħek biex tappoġġa l-konklużjoni tiegħek rigward għala huwa neċessarju li tiġġenera informazzjoni bl-użu ta' animali vertebrati. Tista' tintalab tissottometti l-konsiderazzjoni tiegħek ta' metodi alternattivi.
5. Jistgħu jintużaw metodi alternattivi minflok l-ittestjar dirett, sabiex jintlaħqu konklużjonijiet għal diversi rekwiżiti tal-informazzjoni. Il-metodi alternattivi mniżżla f'REACH huma approċċ tal-piż tal-evidenza, metodi *in vitro*, mudelli ta' relazzjoni kwantitattiva bejn l-istruttura u l-attività (QSAR) u read-across/kategoriji. Madankollu, ir-rekwiżiti legali jvarjaw skont il-punti ta' tmiem speċifiċi. Il-livell ta' informazzjoni għandu jkun ekwivalenti għal dak prodott mit-testijiet standard.
6. Iddokumenta li l-prekondizzjonijiet formali għall-użu ta' data alternattivi huma sodisfatti, inkluż li ġew miksuba b'metodi validati u li r-riżultati huma adegwati għall-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u/jew għall-istima tar-riskji.
7. Huma meħtieġa dossiers ta' kwalità tajba. Innota li jekk l-ECHA tidentifika data mhux adegwata, l-informazzjoni nieqsa tista' tintalab fi stadju aktar tard.

Hija disponibbli aktar informazzjoni dettaljata dwar strateġiji tal-ittestjar integrati biex jiġu sodisfatti r-rekwiżiti tal-informazzjoni (ara [Gwida dwar ir-rekwiżiti tal-informazzjoni u l-valutazzjoni tas-sigurtà kimika. Kapitolu R.7a: Gwida speċifika dwar il-punti ta' tmiem](#)).

Figura 1: Relazzjoni bejn ir-rekwiżiti tal-informazzjoni standard (IRs) u alternattivi possibbli għall-ittestjar (fuq l-animali)



2. L-obbligi ġenerali tiegħek

Valutazzjoni tal-perikli u r-riskji tas-sustanzi tiegħek: L-iskop ġenerali kemm tar-regolamenti REACH kif ukoll tas-CLP² hu li jiġi żgurat livell għoli ta' protezzjoni għas-saħħa tal-bniedem u għall-ambjent.

Sabiex jintlaħaq dan, hija meħtieġa informazzjoni adegwata dwar il-karatteristiċi ta' sustanzi kimiċi biex tiġi deċiża l-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u l-valutazzjoni tar-riskju tagħhom. Għalhekk, REACH jitolbok tirreġistra s-sustanzi tiegħek u tissodisfa r-rekwiżiti tal-informazzjoni kif stipulat fl-Artikoli 10 u 12 flimkien mal-Annessi VI sa XI tar-Regolament REACH.

Ir-Regolament CLP ma jeħtieġx studji ġodda³. Minflok, inti għandek tikseb u tivvaluta l-informazzjoni kollha rilevanti disponibbli biex tikklassifika s-sustanzi u t-taħlitiet tiegħek. Fil-prattika, dan ifisser li ħafna sustanzi jistgħu jiġu kklassifikati fuq il-bażi tad-data miksuba matul il-preparazzjonijiet għal reġistrazzjoni taħt REACH.

Il-Qsim ta' riżultati ta' testijiet li jinvolvu l-annimali vertebrati: bħala mezz primarju ta' kif jiġi evitat ittestjar bla bżonn fuq l-annimali, ir-reġistranti huma obbligati taħt REACH li jaqsmu r-riżultati ta' testijiet li jinvolvu annimali vertebrati mal-koreġistranti tagħhom tal-istess sustanza u biex joħolqu sottomissjoni kongunta.

REACH jitlob lir-reġistranti biex l-ewwel jiġbru u jaqsmu l-informazzjoni eżistenti, iquisu l-ħtiġijiet tal-informazzjoni, u mbagħad jidentifikaw id-diskrepanzi fl-informazzjoni u, biss wara dan, jiġġeneraw data ġdida jew jipproponu strateġija tal-ittestjar.

Skont is-sustanza u l-punt ta' tmiem, il-konklużjoni tista' tkun li l-informazzjoni eżistenti dwar il-perikli għas-saħħa tal-bniedem u l-ambjent hija inadegwata u li teħtieġ li tiġi ġġenerata informazzjoni ġdida.

L-informazzjoni dwar il-karatteristiċi tas-sustanzi tista' tiġi ġġenerata b'mezzi oħrajn għajr it-testijiet, diment li jintlaħqu l-kundizzjonijiet stipulati fl-Anness XI. Madankollu, f'ħafna każijiet, l-ittestjar addizzjonali huwa l-uniku mod biex jimtlew d-diskrepanzi fl-informazzjoni.

Ittestjar fuq annimali vertebrati bħala l-aħħar alternattiva biss: REACH jirrikjedi b'mod speċifiku li l-informazzjoni tiġi ġġenerata kull meta jkun possibbli b'mezzi oħrajn għajr b'testijiet fuq annimali vertebrati. Fi kliem ieħor, l-ittestjar fuq l-annimali huwa permess biss bħala l-aħħar alternattiva meta s-sorsi l-oħrajn kollha tad-data jkun għew eżawriti.

Metodi tal-ittestjar alternattivi bħat-testijiet *in vitro* qed jiġu żviluppati b'mod kontinwu u r-rekwiżiti ta' informazzjoni standard ta' REACH qegħdin konsegwentement jiġu adattati. Madankollu, ħafna mir-rekwiżiti tal-informazzjoni, speċjalment għas-sustanzi kimiċi rreġistrati f'tunnellaġġi għolja, jistrieħu fuq metodi tal-ittestjar standard li jużaw annimali vertebrati bħala mudell biex jiġu previsti l-effetti tas-sustanzi kimiċi fuq il-bnedmin u l-ambjent. Madankollu, m'hemmx mezz oħrajn biex jiġu vvalutati l-karatteristiċi tas-sustanzi anki għal dawn il-punti ta' tmiem, bħar-read-across u r-raggruppament.

Fejn ikun meħtieġ test ġdid fuq l-annimali, il-leġiżlazzjoni tirrikjedi li jintużaw approċċi tajbin xjentifikament għall-implimentazzjoni tal-prinċipju tat-tliet Rs - tnaqqis, raffinament jew sostituzzjoni tal-użu tal-annimali.

² Regolament (KE) Nru 1272/2008 dwar il-klassifikazzjoni, l-ittikkettar u l-imballaġġ tas-sustanzi u t-taħlitiet

³ Hlief għal proprjetajiet fizikokimiċi li jaqgħu barra l-ambitu ta' dan id-dokument.

L-inqas test sever li juża l-inqas animali jeħtieġ li jithaddem u jitmexxa b'tali mod li jikkawża l-inqas uġiġh, tbatija, tensjoni u ħsara dejjiema. It-test għandu jsir f'konformità mad-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2010/63/UE dwar il-protezzjoni tal-animali li jintużaw għal skopijiet xjentifiċi u bl-użu ta' metodi rikonoxxuti stabbiliti fir-Regolament tal-Metodi tat-Test (KE Nru 440/2008).

Innota li għall-istudji kollha meħtieġa biex jiġu ssodisfati r-rekwiżiti tal-Anness IX jew X ta' REACH u għal ċerti studji li jsegwu r-rekwiżiti tal-Anness VIII, għandek tissottometti proposti għall-itestjar u tircievi approvazzjoni mill-ECHA qabel ma tkun tista' twettaq it-test.

Taħt il-proċessi tal-valutazzjoni ta' REACH, l-ECHA teżamina kwalunkwe proposta tal-itestjar u tista' wkoll tagħzel id-dossier tiegħek għal kontroll ta' konformità. Jekk l-ECHA tidentifika tħassib li l-metodi alternattivi disponibbli jidhru li ma gewx użati waqt li kont qed teżamina d-dossier tiegħek, l-Aġenzija tista' titolbok tiċċara l-kwistjoni. Jekk it-tħassib ma jiġix indirizzat, l-ECHA tista' tinforma lill-awtoritajiet tal-Istati Membri bin-nuqqas ta' konformità potenzjali. Inti għandek għalhekk tiddokumenta l-ġustifikazzjonijiet tiegħek rigward għaliex kien meħtieġ li tiġġenera studji godda fuq l-animali.

Fl-aħħar nett, inti obligat li taggorna d-dossier tiegħek, mingħajr dewmien żejjed, b'informazzjoni ġdida u bi studji li saru disponibbli.

3. Issodisfa r-rekwiżiti ta' informazzjoni tiegħek - proċess ta' erba' stadji

Bhala reġistrant, int għandek tikseb data fuq is-sustanzi tiegħek kif speċifikat fl-Annessi VI-X għar-REACH. L-Anness VI ta' REACH jipprovdi proċedura bażika ta' erba' stadji biex jiġu sodisfatti r-rekwiżiti tal-informazzjoni. Għandek tkun taf li dawn l-istadji mhumiex neċessarjament konsekuttivi. F

il-prattika, dan huwa proċess iterattiv li huwa wkoll illustrat fil-Figura 2 hawn taħt. Din hija ħarsa ġenerali tal-istadji rakkomandati biex tiġi definita strateġija korretta u biex jiġi żgurat li l-ittestjar bla bżonn fuq l-animali u t-testijiet ripetuti jiġu evitati.

Proċess paragunabbli jista' jintuża għall-klassifikazzjoni ta' sustanzi, għalkemm taħt ir-Regolament CLP, inti m'intix obligat li twettaq studji ġodda.

Stadju 1 – Iġbor u aqsam informazzjoni eżistenti

Il-ġbir u l-qsim tal-informazzjoni kollha eżistenti huma l-ewwel stadju fil-proċess tal-issodisfar tar-rekwiżiti tal-informazzjoni tiegħek. Dan ikompli jiġi spjegat fil-Kapitoli 3.1 u 3.2 hawn taħt.

Stadju 2 – Ikkunsidra r-rekwiżiti tal-informazzjoni

Mill-Annessi VII-X għar-REACH, jeħtieġ li inti tidentifika r-rekwiżiti tal-informazzjoni standard dwar il-karatteristiċi intrinziċi tas-sustanza tiegħek, li japplikaw għat-tunnellaġġ li timmanifattura jew timporta, għaliex jeħtieġ li inti tikkonforma ma' dawn ir-rekwiżiti ta' informazzjoni. Teħtieġ ukoll li tidentifika mill-Anness VI l-informazzjoni kollha meħtieġa dwar l-identità tas-sustanza.

Inti f'dan l-istadju għandek ukoll tkun ikkunsidrajt diġà kwalunkwe għażla potenzjali għall-adattament jew għar-rinunzja tar-rekwiżiti tal-informazzjoni kif inhu ddettaljat fil-Kolonna 2 tal-Annessi VII-X (regoli speċifiċi għal kull punt ta' tmiem), u fit-taqsimiet tal-Anness XI (kriterji ġenerali għall-adattament tal-informazzjoni mitluba). Dawn se jkunu diskussi aktar 'l isfel (ara l-Kapitoli 3.3 u 4).

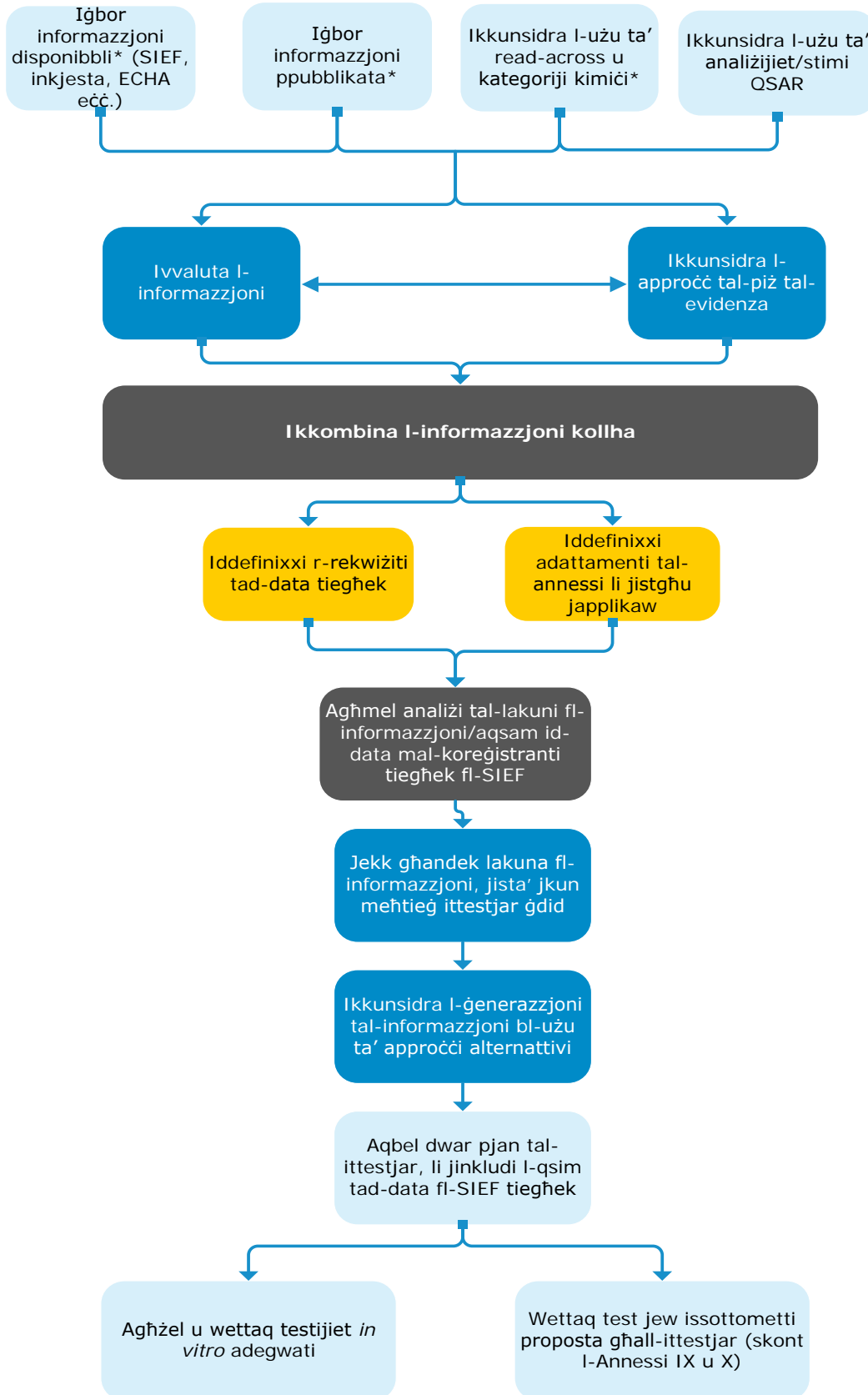
Stadju 3 – Identifika d-diskrepanza fl-informazzjoni

Wara li tiġbor l-informazzjoni kollha rilevanti u affidabbli fl-Istadju 1, jeħtieġ li inti tqabbel il-ħtiġijiet tal-informazzjoni għas-sustanza tiegħek identifikata fl-Istadju 2, biex tara jekk hemmx xi diskrepanzi fid-data meħtieġa.

Stadju 4 – Iġġenera data ġdida jew ipproponi strateġija tal-ittestjar

Jekk fl-Istadju 3 tiġi identifikata diskrepanza fid-data, inti allura għandek tiġġenera informazzjoni ġdida. Dan ikompli jiġi spjegat fil-Kapitolu 3.4 hawn taħt.

Figura 2: **Fl-istruttura ġenerali tal-proċess iterattiv tal-ġbir ta' informazzjoni, biex jiġi evitat l-ittestjar bla bżonn fuq l-animali**



* Irid ikollok id-dritt li tuża l-informazzjoni.

3.1 L-użu ta' informazzjoni eżistenti

Int għandek tiġbor l-informazzjoni kollha rilevanti disponibbli dwar il-karatteristiċi intrinziċi tas-sustanza tiegħek bħall-karatteristiċi fiżikokimiċi, id-destin u t-tossiċità ambjentali u t-tossiċità mammifera, kif ukoll l-użu u l-esponiment, irrispettivament minn jekk l-informazzjoni fuq punt ta' tmiem partikolari tkunx meħtieġa fil-livell tat-tunnellaġġ speċifiku.

Dan jinkludi kwalunkwe informazzjoni disponibbli, adegwata u affidabbli, mingħandek jew minn sidien tad-data u sorsi oħrajn:

- Data eżistenti dwar is-sustanza kemm jekk mill-ittestjar jew minn sorsi oħrajn (eż. pubblikazzjonijiet xjentifiċi);
- Il-manifattura u l-użi kollha tas-sustanza, informazzjoni dwar l-esponiment għall-bnedmin u għall-ambjent u kwalunkwe miżura tal-ġestjoni tar-riskju relatata;
- Data dwar sustanzi analogi jekk huma possibbli "read-across" jew inserzjoni f'"kategorija kimika" (ikkunsidra li tikkuntattja SIEFs b'sustanzi relatati);
- Riżultati stmati ta' (Q)SAR jekk huma disponibbli mudelli adattati;
- Kwalunkwe informazzjoni oħra, li tista' tappoġġja l-approċċ tal-piż tal-evidenza biex jitneħħew id-diskrepanzi fid-data għal punti ta' tmiem partikolari, jekk dan ikun xieraq.

REACH jirrikjedi li inti tinkludi l-informazzjoni kollha li hija rilevanti u li hija disponibbli għalik fid-dossier tekniku. Bħala minimu, jeħtieġ li inti tipprovdi l-informazzjoni standard meħtieġa fl-Annessi VII sa X ta' REACH, kif rilevanti għat-tunnellaġġ tar-registrazzjoni tiegħek.

Fil-prattika, wara l-ġbir u l-valutazzjoni tal-informazzjoni kollha eżistenti, jeħtieġ li inti tagħzel l-informazzjoni li hija **rilevanti, adegwata u affidabbli**. Skont din il-valutazzjoni, jeħtieġ li inti tissottometti kwalunkwe informazzjoni li kienet utli fl-issodisfar tar-rekwiżiti tiegħek għal kull punt ta' tmiem speċifiku tas-sustanza u tirrapporta d-data kollha li kienet neċessarja biex turi l-użu sigur tagħha. Għalkemm punt ta' tmiem ta' data wieħed minn studju rilevanti, adegwat u ta' kwalità għolja huwa fil-prinċipju suffiċjenti biex jissodisfa rekwiżiti tal-informazzjoni, iżjed ma tiġi pprovduta data, iżjed ikunu robusti l-konklużjonijiet.

Fl-Anness XI ta' REACH Taqsima 1.1, l-użu ta' data eżistenti jista' jitqies bħala ġustifikazzjoni valida li l-ittestjar mhuwiex ġustifikat xjentifikament fejn il-kundizzjonijiet stipulati huma sodisfatti. Billi tuża u tirrapporta b'mod korrett id-data eżistenti, inti se tkun qed tagħti kontribut biex jiġi evitat ittestjar bla bżonn fuq l-animalli. Ir-rappurtar xieraq dwar l-informazzjoni eżistenti huwa wkoll il-bażi għall-użu ta' alternattivi bħall-piż tal-evidenza (ara l-Kapitolu 4.1) u r-read-across u r-raggruppament (ara l-Kapitolu 4.4).

Kif għandu jsir?

Kriterji ġenerali biex jingħata punteġġ lill-informazzjoni

- Il-kriterji ġenerali biex jingħata punteġġ lill-informazzjoni huma l-affidabbiltà, ir-rilevanza u l-adeqwatezza, u huma deskritti b'mod komprensiv fil-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.4](#). Fil-qosor, dawn it-termini ġew definiti minn Klimisch et al. (1997)⁴ kif ġej:

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

- **Rilevanza** – tkopri l-firxa sa fejn id-data u t-testijiet huma xierqa għal identifikazzjoni tal-perikolu partikolari jew karatterizzazzjoni tar-riskju.
- **Affidabbiltà** – il-valutazzjoni tal-kwalità inerenti ta' rapport tat-test jew publikazzjoni li jirrelataw għal metodoloġija preferibbilment standardizzata u l-mod li bih huma deskritti l-proċedura sperimentali u r-riżultati biex tingħata evidenza taċ-ċarezza u tal-plawsibbiltà tar-riżultati. L-affidabbiltà tad-data hija marbuta mill-qrib mal-affidabbiltà tal-metodu tat-test użat biex tiġi ġenerata d-data (ara t-Taqsima R.4.2 tal-Gwida).
- **Adegwatezza** – id-definizzjoni tal-utilità tad-data għal skopijiet tal-istima tal-perikolu/tar-riskju. Meta jkun hemm iżjed minn studju wieħed għal kull punt ta' tmiem, l-akbar piż jingħata lill-istudji li huma l-iżjed rilevanti u affidabbli. Għal kull punt ta' tmiem, jeħtieġ li jithejjew sommarji robusti għall-istudji prinċipali.

Ir-rilevanza tal-informazzjoni biex jiġu identifikati l-perikoli u r-riskji

Ir-rilevanza tal-informazzjoni tfisser il-grad sa fejn id-data u t-testijiet huma xierqa għal identifikazzjoni tal-perikolu partikolari jew karatterizzazzjoni tar-riskju. Mhijiex limitata għad-data tat-test attwali, iżda tista' tkopri tipi oħrajn ta' informazzjoni.

Meta tivvaluta r-rilevanza, inti għandek tqis:

- ir-rilevanza tal-punt ta' tmiem: l-effetti investigati fi studju għandhom ikunu relatati b'mod ċar mat-tossicità tas-sustanza (eż. effetti fiżiċi, effetti dovuti għal fatturi ta' kumplikazzjoni mhumiex rilevanti);
- ir-rilevanza tal-materjal tat-test: il-materjal tat-test għandu jkun ekwivalenti għas-sustanza reġistrata;
- ir-rilevanza tal-metodu tat-test u l-kundizzjonijiet: il-kundizzjonijiet użati ma għandhomx ivarjaw ħafna minn dawk tal-linji gwida tat-test approvati b'mod internazzjonali;
- ir-rilevanza tad-data alternattiva: eż. meta jintużaw approċċi ta' (Q)SAR, read-across, kategoriji jew *in vitro*, għandek tivverifika jekk humiex applikabbli għas-sustanza (eż. il-qasam ta' applikabbiltà tal-mudelli (Q)SAR, il-konsistenza tal-kategorija, ir-rilevanza tal-effetti *in vitro*).

L-affidabbiltà tal-informazzjoni biex jiġu identifikati l-perikli u r-riskji

L-informazzjoni rilevanti għandha tkun affidabbli biżżejjed biex titqies meta jiġu identifikati l-perikli u r-riskji kif indikat fil-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.4](#). Int għandek tissottometti biss informazzjoni jekk ikollok evidenza li l-kontenut tagħha huwa rilevanti, affidabbli u adegwat.

Għalhekk l-affidabbiltà titqies mill-kwalità tal-istudju, il-metodu użat, ir-rappurtaġġ tar-riżultati u l-konklużjoni. Għalhekk, l-affidabbiltà ta' test tista' tirriżulta mill-kwalità ta' rapport ta' test, mill-użu ta' metodoloġija standardizzata u mill-mod li bih huma deskritti l-proċedura sperimentali u r-riżultati.

Biex tikkomunika dwar l-affidabbiltà ta' studju partikolari, jeħtieġ li inti tassenja, għall-informazzjoni kollha li tipprovi fid-dossier tekniku, punteġġ skont is-sistema ta' punteġġ ta' Klimisch:

- 1 = affidabbli mingħajr restrizzjonijiet;
- 2 = affidabbli b'restrizzjoni;
- 3 = mhux affidabbli;
- 4 = mhux attribwibbli.

L-adeqwatezza tal-informazzjoni għall-identifikazzjoni tal-perikli u tar-riskji

L-adeqwatezza hija essenzjalment l-utilità ta' informazzjoni għall-iskop tal-valutazzjoni tal-periklu u tar-riskju.

L-informazzjoni li tissottometti wkoll teħtieg li tkun xierqa għal identifikazzjoni ta' periklu partikolari jew għal karatterizzazzjoni ta' riskju; din għandha tippermetti teħid tad-deċiżjoni ċar dwar jekk is-sustanza tissodisfax il-kriterji għall-klassifikazzjoni u tippermetti li l-valuri DNEL/PNEC xierqa jiġu derivati għall-valutazzjoni tar-riskju.

Kwantità

Minbarra dak li ntqal hawn fuq, il-quantità hija kriterju li jrid jitqies meta jiġi vvalutat il-piż tal-evidenza, speċjalment meta jkunu disponibbli ħafna sorsi ta' informazzjoni biex jinbena l-piż tal-evidenza u biex jiġi adattat l-istudju tal-punt ta' tmiem mitlub. Il-piż generali tal-evidenza jitlob iżjed minn biċċa informazzjoni waħda. Kif huwa indikat hawn fuq, iktar ma jkun hemm biċċiet ta' evidenza disponibbli, b'mod partikolari jekk jiltaqgħu biċċiet kontradittorji ta' informazzjoni, aktar ikun aħjar.

Sorsi ta' data komuni u l-puntegġ tagħhom

Is-sorsi li ġejjin jistgħu jagħtu informazzjoni utli:

- Informazzjoni tal-manwal u bażijiet tad-data
- Studji eżistenti – data antika
- Studji epidemjoloġiċi u data oħra dwar il-bniedem
- Tbassir (Q)SAR
- Metodi tal-ittejtjar *in vitro* u żviluppanti godda
- Read-across

Int għandek tivverifika li għandek id-dritt li tuża din id-data għall-iskop tar-reġistrazzjoni (ara wkoll il-[Gwida dwar il-Qsim tad-Data](#)).

Informazzjoni tal-manwal u bażijiet tad-data

Għal sustanzi kimiċi studjati tajjeb, jista' jkun aċċettabbli li jintużaw valuri għal parametri fiżikokimiċi, tossikoloġiċi u ekotossikoloġiċi miksubin minn data "riveduta minn pari". Huwa xieraq li dawn is-sorsi ta' data riveduta minn pari jiġu assenjati b'puntegġ ta' affidabbiltà ta' 2, "validi b'restrizzjonijiet", meta tiġi kkunsidrata l-affidabbiltà, minħabba li wieħed jassumi li għet ikkonsultata varjetà ta' sorsi tad-data, li l-metodoloġija tat-test u l-identità tas-sustanza tat-test kienu ġew vvalutati, u li kien intgħażel valur affidabbli u rappreżentattiv għall-punt ta' tmiem. Għandu jiġi ddikjarat jekk dan il-proċess ta' reviżjoni jkunx twettaq fl-introduzzjoni għall-manwal jew ikunx jinsab fl-informazzjoni fil-qosor għal bażi tad-data onlajn.

Kotba ta' referenza u kompilazzjonijiet tad-data utli li jkun fihom data fiżikokimika riveduta minn pari jingħataw fil-[Gwida għar-rekwiżiti tal-informazzjoni u l-valutazzjoni tas-sigurtà kimika Kapitolu R7a](#) (Tabella R.7.1-2).

Bażijiet tad-data onlajn bħall-[bażijiet tad-data partecipanti](#) fl-eChemPortal tal-OECD, huma sorsi utli ta' data, b'mod partikolari jekk jipprovdu referenza għall-valur magħżul, u jservu bħala sors biex jenfasizzaw fejn tkun disponibbli aktar data. Ftakar li s-sors tad-data originali għandu jiġi kkontrollat u referenzjat, pjuttost milli tiġi ċċitata b'mod dirett il-bażi tad-data (jew sors ta' data sekondarja mingħajr tiġi rkuprata) minħabba li dawn is-sorsi tal-bażi tad-data normalment ikunu sorsi ta' data sekondarja huma stess.

Meta tintuża biss data minn ħafna sorsi sekondarji, huwa essenzjali li jinbena approċċ tal-piż tal-evidenza (ara iżjed dettalji fil-Kapitolu 4.1) sabiex jiġi stabbilit li ntgħażel valur xieraq għall-punt ta' tmiem tal-interess. Ġeneralment, mhuwiex aċċettabbli li jintuża sors sekondarju singolu, rivedut minn pari, mingħajr ebda evidenza ta' sostenn ulterjuri.

Id-dossier tekniku għandu jippreżenta valuri meħuda minn sorsi ta' data multipli awtorevoli, minbarra d-data ta' sostenn bħal data ta' manifattura, previżjonijiet QSAR affidabbli, u/jew data minn sorsi li jistgħu ma kinux riveduti minn pari.

Valuri għal karatteristiċi fiżikokimiċi meħuda minn skedi ta' data ta' sigurtà materjali (MSDSs) u d-data teknika l-oħra kollha tal-kumpanija tista' tiġi attribwita biss punteġġ ta' affidabbiltà ta' 4, (jiġifieri mhux attribwibbli), sakemm ma tkunx ipprovduta informazzjoni dettaljata bħall-metodoloġija sperimentali u s-sustanza tat-test biex tkun possibbli t-thejjija ta' sommarju tal-istudju (robust) u valutazzjoni indipendenti tal-affidabbiltà tal-istudju.

Huwa diffiċli li jintlaħqu konklużjonijiet ġenerali rigward l-affidabbiltà ta' kull sors ta' data għal parametru individwali. Jeħtieġ li r-reviżuri jiżguraw li l-identità tas-sustanza tat-test, il-metodu tat-test u r-riżultat huma affidabbli.

Studji eżistenti – data antika

M'hemm l-ebda definizzjoni għal "studju antik" iżda jistgħu jsiru żewġ distinzjonijiet:

(i) jekk l-istudji twettaqx f'konformità mal-prinċipji ta' prattika tajba tal-laboratorju (GLP) pprovduti fid-Direttiva 2004/10/KE u studji li kienu twettqu qabel it-twaqqif tal-iskema GLP (1987). L-affidabbiltà ta' studji mhux-GLP għandha tiġi stmata fuq bażi ta' każ b'każ bis-sistema tal-punteġġ ta' Klimisch, u tkun tiddependi ħafna fuq il-kwalità tar-rapport tal-istudju;

(ii) jekk l-istudji twettqux skont l-aktar Regolament tal-Kummissjoni riċenti jew il-linji gwida tal-OECD. L-ekwivalenza għall-aktar linja l-gwida riċenti għandha tiġi kkunsidrata fuq bażi ta' każ b'każ.

Minkejja li l-Anness XI ta' REACH jippermetti b'mod ċar l-użu ta' studji eżistenti, id-data minn studji qodma li ma twettqux skont il-linji gwida tat-test attwali jaf ikunu anqas affidabbli jew relevanti, peress li l-linja gwida segwita taf ma tkunx f'konformità ma' daww l-aktar riċenti. B'mod partikolari, jekk tkeġlu anqas parametri (jew parametri differenti), ir-rappurtar u l-assigurazzjoni tal-kwalità jistgħu jkunu neqsin. Għalhekk, l-affidabbiltà ta' dawn l-istudji tista' tkun iżjed baxxa u bħala riżultat tagħmilhom inadegwati biex jiġu kkunsidrati bħala studji prinċipali.

Madankollu, dawn l-istudji jistgħu jkunu adegwati fi ħdan approċċ ta' piż tal-evidenza jew bħala studji ta' sostenn. Sabiex l-ECHA tkun tista' tivvaluta din id-data mhux standard, int għandek tipprovdidi kemm jista' jkun dokumentazzjoni, li għandha tinkludi deskrizzjoni dettaljata tal-istudju, il-metodu tat-test u l-materjal tat-test tiegħu u kwalunkwe devjazzjoni jew abnormalità. Jekk ma jkunx hemm biżżejjed informazzjoni biex jiġi ddokumentat sommarju robust tal-istudju komplet f'IUCLID, ikun aħjar li l-istudju jiġi ppreżentat bħala studju ta' sostenn.

data storika dwar il-bniedem

Skont l-Anness XI, Taqsima 1.1.3 data storika dwar il-bniedem tista' tintuża biex tiġi ġustifika li l-ittestjar mhuwiex ġustifikat xjentifikament meta huma sodisfatti l-kundizzjonijiet stipulati.

Data epidemjoloġika u esperjenza oħra ta' esponiment tal-bniedem, bħall-avvelenament incidentali jew esponiment fuq ix-xogħol, studji kliniċi jew rapporti ta' każijiet jistgħu jkunu utli biex jiġu inkluzi f'approċċ ta' piż tal-evidenza. Għandha tiġi pprovduta dokumentazzjoni adegwata u affidabbli li tikkonċerna l-kriterji tal-Anness XI Taqsima 1.1.3 għall-valutazzjoni tal-adeqwatezza tad-data.

Previżjoni (Q)SAR

Il-kunsiderazzjoni ta' previżjoni (Q)SAR valida tista' tipprovdi aktar evidenza. Huma disponibbli aktar dettalji u gwida fuq l-użu tad-data (Q)SAR fil-[Gwida prattika dwar "Kif tuża u tirrapporta \(Q\)SARs"](#) u fil-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.6](#).

Metodi tal-ittestjar *in vitro* u żviluppati godda

Testijiet *in vitro* jistgħu jkunu sors ta' evidenza. Aktar dettalji huma mogħtija fil-Kapitolu 4.3 hawn taħt.

It-taqsima 1.2 tal-Anness XI għar-REACH issemmi li "metodi tal-ittestjar żviluppati godda, li għadhom mhux inkluzi fil-metodi tal-ittestjar imsemmija fl-Artikolu 13(3)", u li jistgħu jkunu għadhom fl-istadju pre-validat, jistgħu jitqiesu fi ħdan approċċ ta' piż tal-evidenza. Informazzjoni ġġenerata bl-użu ta' metodi *in vitro* tista' tkun utli biex tipprovdi evidenza addizzjonali li tassisti fl-ispjegazzjoni tar-riżultati minn testijiet *in vivo*. B'mod partikolari data metabolika u kinetika ġġenerata *in vitro* tista' tgħin fl-identifikazzjoni tal-mezz ta' azzjoni meta kkombinata ma' data minn testijiet *in vivo*; it-tali data tista' wkoll tassisti fl-iżvilupp ta' mudelli kinetiċi. Ftakar li fid-dossier tar-reġistrazzjoni d-data *in vitro* għandha tiġi rrapportata f'biżżejjed dettal sabiex tkun tista' tiġi evalwata r-rilevanza fil-valutazzjoni tar-riskju.

Read-across

Tista' tingħata kunsiderazzjoni għall-użu tal-informazzjoni ġġenerata b'kimika analoga jew bħala parti minn kategorija kimika (ara l-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.6](#) u l-Kapitolu 4.4 hawn taħt).

Kompetenza meħtieġa

Kompetenza amministrattiva

Jekk ir-riżultati disponibbli ta' test, inkluz bil-puntegġ ta' Klimish rilevanti, jistgħu jintużaw b'mod dirett bħala input fid-dossier ta' reġistrazzjoni.

Kompetenza xjentifika

Jekk ir-riżultati disponibbli jeħtieġu l-puntegġi ta' Klimisch biex jitwaqqfu jew interpretazzjoni, biex tintlaħaq konklużjoni dwar il-valur rilevanti għal valutazzjoni ulterjuri.

Kompetenza xjentifika avvanzata

Jekk ħafna sorsi ta' evidenza, eżempju minn data sperimentali, jistgħu jintużaw bħala alternattivi għall-ittestjar standard. L-użu ta', ġustifikazzjoni xjentifika, u dokumentazzjoni affidabbli tat-tali data huma soġġetti għal regoli speċifiċi ħafna. Jekk data xjentifika oħra teħtieġ li tiġi nnegożjata ma' reġistranti oħra skont ir-riżultati xjentifiċi ta' data sperimentali jew data oħra.

3.2 II-kondiviżjoni tad-data

Il-qsim tad-dejta hija obbligu taht REACH għar-registranti tal-istess sustanza. Hija l-mezz ewlieni tal-evitar tat-testijiet bla bżonn fuq l-animali. Għalhekk, kwalunkwe studju eżistenti li juża l-animali vertebrati mwettaq minn registrant wieħed għandu jiġi kondiviż għall-użu mill-koregistranti kollha li jeħtieġu dik l-informazzjoni. Dan ifisser ukoll li kull studju ġdid fuq l-animali li huwa meħtieġ għar-registrazzjoni tiegħu stess għandu jiġi miftiehem u kondiviż fost il-koregistranti biex jiġi evitat li t-test jiġi ripetut.

Studji li ma jinvolvu ittestjar fuq l-animali vertebrati għandhom jiġu kondiviżi wkoll biex jitnaqqsu l-ispejjeż tar-registrazzjoni.

Il-qsim tad-data hija wkoll imħeġġa b'saħħa fost ir-registranti tas-sustanzi analogiċi (mhux parti mill-SIEF tiegħek) biex jiġi evitat ittestjar bla bżonn fuq l-animali.

Hawnhekk il-proċess tal-qsim tad-data huwa biss introdott fil-qosor, peress li deskrizzjoni iżjed dettaljata hija disponibbli fil-[Gwida dwar il-qsim tad-data](#).

Qabel jirreġistraw b'mod kongunt, ir-registranti għandhom jiddiskutu l-qsim tad-data meta sustanza tkun manifatturata jew importata minn iżjed minn kumpanija waħda.

Hemm żewġ tipi ta' mekkaniżmi għall-qsim tad-data, indipendenti minn jekk is-sustanza tkunx diġà giet irreġistrata jew le:

- Għal sustanza (eżistenti) ta' introduzzjoni gradwali li giet irreġistrata minn qabel: il-qsim tad-data jseħh fi f'dan il-Forums ta' Skambju ta' Informazzjoni dwar Sustanza (SIEFs);
- Għal sustanza (ġdida) li mhux se tiġi introdotta b'mod gradwali u għal sustanza ta' introduzzjoni gradwali li ma gietx irreġistrata minn qabel: il-qsim tad-data jseħh wara inkjesta.

Kif għandu jsir?

Ir-registranti tal-istess sustanza għandhom jagħmlu kull sforz biex jiżguraw li l-ispejjeż tal-qsim tal-informazzjoni meħtieġa għal registrazzjoni kongunta jkunu determinati b'mod ġust, trasparenti u mhux diskriminatorju. Il-partijiet kollha għandhom jissodisfaw l-obbligi tagħhom ta' kondiviżjoni tad-data u sottomissjoni kongunta tad-data fi żmien xieraq. Jekk il-partijiet ma jkunux jistgħu jilhqqu ftehim, l-ECHA tista' tgħin issolvi tilwim rigward kondiviżjoni ta' data. Dan però, għandu jseħh bhala l-aħħar alternattiva.

[Parir dwar il-hidma mal-koregistranti](#) huwa pprovdut fuq is-sit web tal-ECHA.

Pariri addizzjonali

Ir-registranti jistgħu jkunu jridu jużaw data li mhijiex proprjetà ta' membru tas-SIEF. F'dan il-każ, huwa meħtieġ ftehim mis-sid tad-data. Huwa rrakkomandat li ftehim bħal dan ikun validu għall-koregistranti kollha inklużi dawk futuri. Dan jippermetti lill-koregistranti jużaw id-data mingħajr ma jkollhom jinnegożjaw b'mod individwali l-aċċess għaliha.

3.3 Rinunzja tad-data

X'inhi?

Ir-Regolament REACH jipprevedi li l-ġenerazzjoni tal-informazzjoni meħtieġa fl-Annessi VII-X tista' ma tkunx neċessarja jew possibbli. F'każijiet bħal dawn, inti ma tistax ma tipprovdix (jiġifieri rinunzja) l-informazzjoni standard għall-punt ta' tmiem. Il-kriterji għar-rinunzja huma elenkati f'REACH fil-Kolonna 2 tal-Annessi VII-X, filwaqt li l-kriterji għall-adattament tar-rekwiżiti tal-informazzjoni standard huma deskritti fl-Anness XI.

L-użu b'attenzjoni ta' dawn l-għażliet jippermettilek tevita ttestjar bla bżonn fuq l-animali. B'mod importanti, li jithalla barra ttestjar fuq l-animali m'għandux jikkomprometti l-użu sigur ta' sustanzi.

L-ECHA innutat li l-ittestjar spiss thalla barra fuq bażi ta' argumenti xjentifiċi mhux xierqa jew mhux ġustifikati biżżejjed. Skont REACH, kull rinunzja għar-rekwiżiti tal-informazzjoni standard li tikklejmja, għandha tissodisfa l-kundizzjonijiet rilevanti stabbiliti jew fil-kolonna 2 tal-Annessi VII-X, jew fit-taqsimi rilevanti tal-Anness XI. Barra minn hekk, jeħtieġ li inti tipprovdix ġustifikazzjoni xjentifika u valida li tappoġġja r-rinunzja tiegħek tal-ittestjar għal punt ta' tmiem speċifiku, u għandek tiddokumentaha b'mod ċar fid-dossier tekniku u, fejn applikabbli, fir-rapport tas-sigurtà kimika.

Minbarra l-ġustifikazzjoni ċara, dokumentata sew u robusta, inti teħtieġ tissottometti l-evidenza ta' sostenn sabiex l-ECHA tista' tevalwa b'mod indipendenti l-validità tagħhom. Ġustifikazzjoni ta' kwalità hażina jew li mhix dokumentata biżżejjed tista' twassal għal azzjoni ta' segwitu mill-ECHA jew mill-Istati Membri f'każijiet fejn l-użu sigur tas-sustanza jista' jiġi kompromess.

Regoli speċifiċi fil-kolonna 2 tal-Annessi VII-X

Ħafna mill-punti ta' tmiem għandhom settijiet speċifiċi ta' kundizzjonijiet, parti minn kolonna 2, li taħthom it-test jista':

- (i) ma jsirx;
- (ii) jiġi sostitwit minn informazzjoni oħra (eżistenti jew li se tiġi ġġenerata), eż. studju ta' tossiċità b'doża ripetuta għal żmien qasir ta' 28 jum jista' jiġi sostitwit bi studju ta' tossiċità affidabbli sub-kroniku ta' 90 jum;
- (iii) jiġi pprovdut fi stadju iżjed tard; jew
- (iv) jiġi adattat b'mod ieħor (eż. fl-Anness VIII, Taqsima 8.5, għal ittestjar ta' tossiċità akuta l-għażla tat-tieni rotta ta' esponiment tkun tiddependi fuq in-natura tas-sustanza u r-rotta probabbli ta' esponiment tal-bniedem).

Test li mhuwiex diġà disponibbli jaf ma jkunx meħtieġ jekk jista' jintwera li ċerti kriterji huma sodisfati, jiġifieri jekk il-kundizzjonijiet speċifiċi f'Kolonna 2 li se jadattaw ir-rekwiżit tal-informazzjoni jiġu sodisfati. Hemm numru ta' possibbiltajiet differenti li jiddependu fuq l-informazzjoni meħtieġa:

- Pereżempju, jekk tiġi pprovduta ġustifikazzjoni li turi li s-sustanza hija f'ammabbli b'mod spontanju fl-arja f'temperatura ambjentali, l-ittestjar għall-korrużjoni/irritazzjoni tal-ġilda, ħsara serja lill-għajnejn/irritazzjoni fl-għajnejn (l-Annessi VII u VIII, it-Taqsimiet 8.1 u 8.2, rispettivament) u sensitizzazzjoni tal-ġilda (Anness VII, Taqsima 8.3) (*in vitro* u *in vivo*) jista' ma jkunx meħtieġ.
- Eżempju ieħor huwa l-każ meta studju ta' tossiċità akuta (Anness VII Taqsima 8.5) jista' ġeneralment ma jsirx jekk sustanza tkun klassifikata bħala korrożiva għall-ġilda (Kategorija 1). Minn nofs is-sena 2016, reviżjoni għall-ħtieġa li jsir studju tat-tossiċità akuta tal-ġilda (Anness VII, Taqsima 8.5) introduċiet possibbiltajiet ta' adattament addizzjonali, eż. ma jeħtieġx li jitwettagħ ittestjar bir-rotta tal-ġilda jekk is-sustanza ma

tissodisfax il-kriterji għall-klassifikazzjoni għal tossiċità akuta jew STOT SE u hija pprovduta aktar informazzjoni ta' sostenn.

- M'għandekx bżonn li twettaq studju ta' tossiċità sub-kronika (90 jum) jekk huwa disponibbli studju affidabbli ta' tossiċità għal żmien qasir (28 jum) u juri effetti ta' tossiċità severa skont il-kriterji biex tiġi kklassifikata s-sustanza, bħala STOT RE, Kategorija 1 jew 2, u li għaliha, in-NOAEL osservat-28 jum, mal-applikazzjoni ta' fattur ta' incertezza xieraq, jippermetti l-esplorazzjoni lejn in-NOAEL-90 jum għall-istess rotta ta' esponiment.

Fil-każijiet kollha fejn jintużaw regoli speċifiċi ta' Kolonna 2 biex jithalla barra test, il-kundizzjonijiet għandhom jiġu rrekordjati f'IUCLID, taħt l-entrata tal-punt ta' tmiem speċifika u bl-użu ta' raġuni xierqa mil-lista tal-għażla pprovduta.

Regoli ġenerali fl-Anness XI

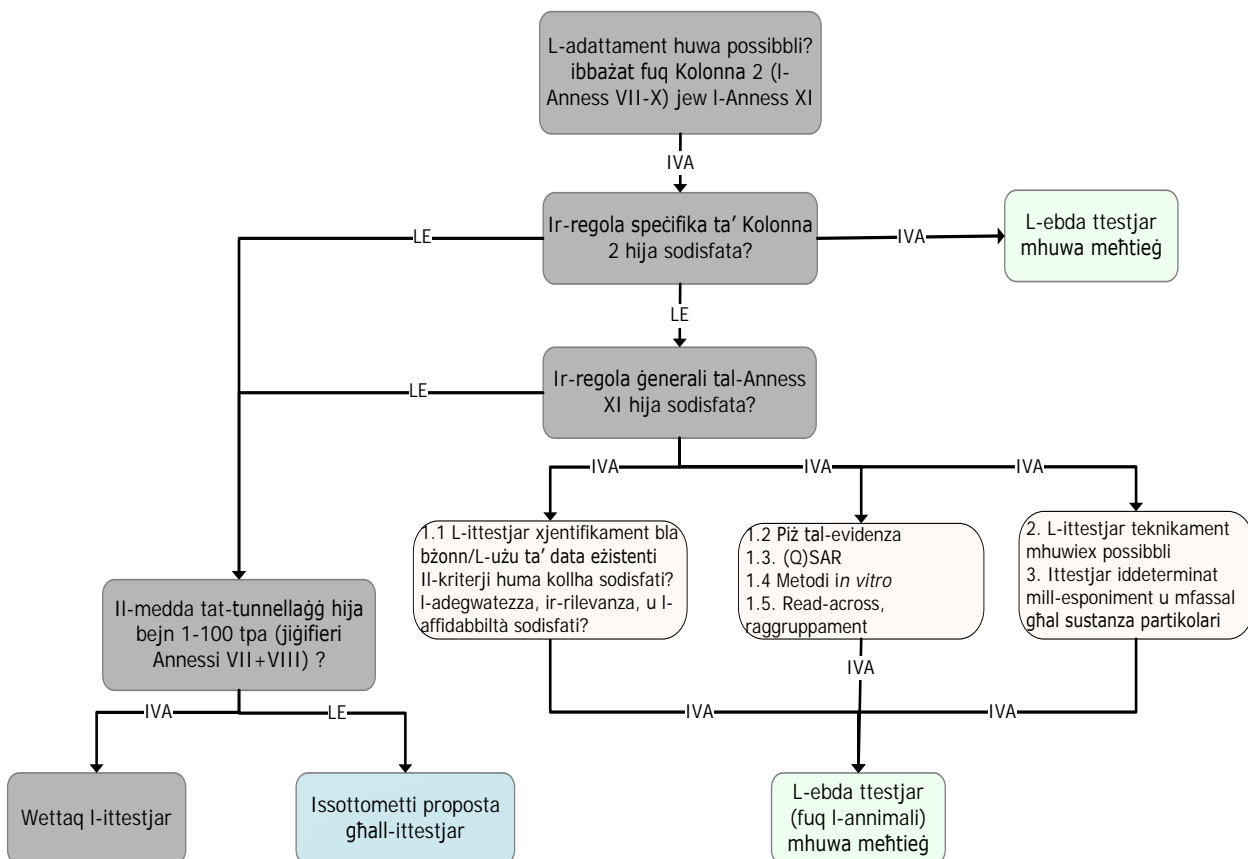
Is-sottotaqsimiet tal-Anness XI jistabbilixxu regoli ġenerali li jistgħu jintużaw:

- f'taqsimi 1, huma deskritti r-regoli biex jadattaw r-rekwiżiti tal-ittestjar u se jkomplu jiġu diskussi fil-kapitoli li ġejjin;
- f'taqsimiet 2 u 3, huma żviluppata r-regoli ġenerali għat-thallija barra tat-testijiet.

Meta għandu jsir

Il-Figura 3 turi l-proċess għat-teħid tad-deċiżjonijiet għall-użu tal-għażliet differenti ta' rinunzja/adattament.

Figura 3: Skema ta' deċiżjoni għar-rinunzja/adattament ta' rekwiżit tal-informazzjoni standard



Kif għandu jsir?

Il-proċess tal-erba' stadji tal-issodisfar tar-rekwiżiti tal-informazzjoni huwa deskritt fil-Kapitolu 3 ta' din il-gwida prattika. Innota li taħt REACH, ir-registranti huma obbligati li jipprovdu aktar minn informazzjoni minima fir-rigward ta' kull punt ta' tmiem speċifiku (Stadju 1). Teħtiegħ, infatti, il-preżentazzjoni tal-informazzjoni "kollha" jew ta' "kwalunkwe" informazzjoni disponibbli li tkun "rilevanti". Dan jista' jservi l-użu ta' argumentazzjoni ta' rinunzja.

Għal aktar gwida dettaljata dwar l-użu ta' adattamenti, jekk jogħġbok ikkonsulta il-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika tal-ECHA, Kapitolu R.5](#), u fl-istrategiji tal-ittestjar integrati (ITSs) għal punti ta' tmiem speċifiċi f'R.7 a-c.

Tista' ssib aktar informazzjoni dettaljata dwar l-għażliet individwali għar-rinunzja tal-informazzjoni fil-kapitoli t'hawn taħt u fil-[Gwida prattika dwar Kif tuża u tirrapporta \(Q\)SARs](#).

Għal aktar informazzjoni dwar kif tniżżilha f'IUCILD, ikkonsulta l-Kapitolu 9.7.2 tal-Manwal "[Kif tipprepara dossier ta' reġstrazzjoni u PPOD](#)".

Regoli ġenerali għat-Taqsimiet 2 u 3 tal-Anness XI għar-REACH

Taqsim 2: L-ittestjar mhuwiex teknikament possibbli

Il-leġiżlazzjoni ta' REACH tirrikonoxxi li f'xi każijiet, l-ittestjar għal ċerti punti ta' tmiem jista' ma jkunx teknikament possibbli, u f'dawn il-każijiet l-ittestjar jista' jiġi rinunzjat. Pereżempju l-ittestjar jista' ma jkunx possibbli minħabba li s-sustanza mhijiex solubbli biżżejjed fl-ilma.

Barra minn hekk, l-ittestjar jista' ma jkunx teknikament possibbli jekk il-metodi analitiċi disponibbli mhuwiex sensittivi biżżejjed biex jitwettaq it-test għal sustanza partikolari. F'dawn il-każijiet kollha, għandek tipprovi ġustifikazzjoni ċara, u dokumentazzjoni ta' sostenn, rigward għaliex it-test huwa kkunsidrat bħala teknikament mhux possibbli.

Taqsim 3: Ittestjar iddeterminat mill-esponiment u mfassal għal sustanza partikolari

Il-leġiżlazzjoni ta' REACH tippermetti "rinunzja bbażata fuq l-esponiment" għat-testijiet f'Taqsimiet 8.6 u 8.7 tal-Anness VIII u għat-testijiet fl-Anness IX u X.

Biex tikkwalifika għal rinunzja bbażata fuq l-esponiment, jeħtiegħ li inti tipprovi dan li ġej:

- xenarji ta' esponiment żviluppatti għas-sustanza tiegħek fir-rapport tas-sigurtà kimika;
- ġustifikazzjoni adegwata u dokumentata sew, b'dokumentazzjoni ta' sostenn li tissodisfa l-kundizzjonijiet kollha elenkati u tkun ibbażata fuq valutazzjoni tal-esponiment dettaljata u rigoruża;
- Dimostrazzjoni tal-kundizzjonijiet ikkontrollati b'mod strett (kif deskritt fl-Artikolu 18(4)(a) sa (f) japplikaw għas-sustanza).

Speċifitajiet għal sustanzi ta' introduzzjonijiet grawali ta' riskju baxx, li minnhom jiġu manifatturati jew importati bejn 1-10 tunnelli kull sena (Anness III għar-REACH)

Jekk tkun tista' turi li s-sustanza tiegħek ta' introduzzjoni gradwali, li minnha jiġu manifatturati jew importati bejn 1-10 tunnelli kull sena, tista' titqies bħala waħda ta' "riskju baxx", inti tkun tista' tirreġistraha billi tipprovi sett imnaqqas ta' informazzjoni, li jkopri biss il-karatteristiċi fiżikokimiċi.

Inti l-ewwel teħtieġ li tikkonferma li s-sustanza ma tissodisfa l-ebda waħda miż-żewġ kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness III:

- a) ikun hemm indikazzjoni li s-sustanza jista' jkollha karatteristiċi CMR jew PBT/vPvB;
- b) is-sustanza x'aktarx li se tiġi klassifikata bħala perikoluża taħt is-CLP (għal kwalunkwe waħda mill-karatteristiċi tas-saħħa tal-bniedem u l-ambjent), u jkollha uzi dispersivi jew diffużi.

L-ECHA ppubblikat inventarju tas-sustanzi, li x'aktarx jissodisfaw il-kriterji li juru li huma perikolużi, u għalhekk x'aktarx li jeħtieġu s-sett sħiħ tal-informazzjoni standard tal-Anness VII.

L-inventarju huwa maħsub biex jgħinek tiddeċiedi dwar jekk tkunx tista' tirreġistra s-sustanza tiegħek, li minnha jiġu manifatturati jew importati bejn 1-10 tunnelli kull sena, b'informazzjoni limitata.

Flimkien mal-inventarju, l-ECHA ppubblikat "[lista ta' kontroll](#)" ta' hames stadji biex tgħinek tikkonkludi dwar jekk tistax tibbenefika mis-sottomissjoni ta' numru mnaqqas ta' rekwiżiti ta' informazzjoni. Barra minn hekk, aħna nipprovdu parir fuq [kif tuża l-inventarju](#), inklużi eżempji illustrattivi.

Fi kwalunkwe każ, inti xorta tibqa' obligat li tipprovi kwalunkwe, u kull, informazzjoni rilevanti disponibbli li għandek għas-sustanza.

Kompetenza meħtieġa

Kompetenza amministrattiva

Jekk ir-riżultati disponibbli jistgħu jintużaw b'mod dirett bħala input fid-dossier ta' reġistrazzjoni.

Kompetenza xjentifika

Jekk ikun hemm bżonn li tittieħed deċiżjoni dwar jekk għandux jitwettaq test jew le, skont il-Figura 3.

Jekk ir-riżultati ta' test ikunu disponibbli iżda jkun hemm bżonn li r-riżultati jiġu interpretati u ssir konkluzjoni fuq valur rilevanti għall-valutazzjoni.

Kompetenza xjentifika avvanzata⁵

Għal kwalunkwe waħda mill-approċċi proposti taħt it-Taqsimiet 1.2, 1.3, 1.4 u 1.5 tal-Anness XI, u biex jiġi vvalutat jekk tistax tiġi pprovduta ġustifikazzjoni xjentifika u dokumentazzjoni affidabbli tat-tali data, u li l-kundizzjonijiet kollha ġew issodisfati.

Jekk is-sustanza tiegħek tkun fuq l-inventarju tal-Anness III u jkun hemm bżonn li tiġi pprovduta ġustifikazzjoni biex possibilment jiġi annullat it-tħassib elenkat fl-inventarju.

Pariri addizzjonali

Inti għandek tiddokumenta il-kunsiderazzjonijiet għall-applikazzjoni tal-eżenzjoni tal-Anness III, fid-dossier tal-IUCLID, taqsima 14. Għal aktar dettalji, ikkonsulta [l-każijiet ta' eżempju](#) tal-Anness III fuq is-sit web tal-ECHA.

⁵ [Gwida dwar ir-rekwiżiti tal-informazzjoni u l-valutazzjoni tas-sigurtà kimika - Evalwazzjoni ta' informazzjoni disponibbli - Kapitolu R4](#)

3.4 Tiġi ġġenerata data ġdida u jiġu ppreżentati proposti għall-ittejtjar

Ir-reviżjoni tal-informazzjoni kollha disponibbli tista' madankollu tirriżulta f'konklużjoni li tistqarr li hemm bżonn li tiġi ġġenerata data ġdida biex ir-rekwiżiti tal-informazzjoni jiġu ssodisfati. Għad-diskrepanzi fl-informazzjoni li jirreferu għar-rekwiżiti tal-informazzjoni standard elenkati fl-Annessi VII u VIII, inti għandek permess li tiġġenera informazzjoni ġdida, filwaqt li għad-diskrepanzi fl-informazzjoni li jirreferu għar-rekwiżiti tal-informazzjoni elenkati fl-Annessi IX u X jew studji li jsegwu ċerti studji tal-Anness VIII, inti l-ewwel teħtieġ li tipprepara u tissottometti proposta għall-ittejtjar lill-ECHA fid-dossier tiegħek ta' reġistazzjoni⁶.

Biex jiġi evitat kwalunkwe ttejtjar bla bżonn fuq l-annimali, bħala prekondizzjoni qabel ma jitwettag kwalunkwe test ġdid biex jiġu ssodisfati r-rekwiżiti tal-informazzjoni, int l-ewwel teħtieġ li tivvaluta d-data kollha eżistenti u disponibbli (ara l-Kapitolu 3.1). Fil-prattika, dan ifisser ukoll li inti diġà kellek tkun ikkunsidrajt bir-reqqa r-regoli għar-rinunzja ta' Kolonna 2 (ara l-Kapitolu 3.3) u r-regoli ġenerali għall-adattament (ara l-Anness XI għar-REACH u l-Kapitolu 3.3 u 4) qabel ma twettaq testijiet fuq l-annimali.

Fl-istennija tad-disponibbiltà ta' riżultati minn kwalunkwe ttejtjar ġdid, int għandek ukoll timplimenta l-miżuri għall-immaniġġjar tar-riskji xierqa kif ukoll tiddokumenta dawk li tirrakkomanda għal utenti downstream.

Heħtieġa li tirrapporta l-kunsiderazzjonijiet tiegħek ta' użu ta' alternattivi meta tippreżenta proposta għall-ittejtjar

Peress li l-ittejtjar fuq l-annimali vertebrati għandu jkun l-aħħar alternattiva, minn Settembru 2015 int **għandek** tipprovdi l-kunsiderazzjonijiet tiegħek ta' metodi alternattivi u għaliex l-ittejtjar fuq l-annimali huwa meħtieġ.

Dawn il-kunsiderazzjonijiet għandhom jipprovdu informazzjoni sinifikanti li tindirizza kull waħda mill-possibilitajiet ta' adattament previsti fil-Kolonna 2 tal-Anness (IX jew X) applikabbli jew taħt l-Anness XI. Int għandek tipprovdi dawn il-kunsiderazzjonijiet fil-qasam tal-IUCLID <Ġustifikazzjoni għal kull tip ta' informazzjoni> ta' kull punt ta' tmiem li għalih huwa propost l-ittejtjar fuq il-vertebrati, bl-użu tal-mudell (ta' test liberu) disponibbli f'dak il-qasam. Innota li din l-informazzjoni hija soġġetta għall-kontroll tal-kompletezza u se tiġi mxerrda.

Int imbagħad teħtieġ li tistenna d-deċiżjoni tal-ECHA dwar il-proposta tiegħek qabel ma twettaq it-test fuq l-annimali vertebrati. Tista' ssib aktar informazzjoni dwar l-eżami ta' proposta għall-ittejtjar u t-teħid tad-deċiżjoni fuq is-sit web tal-ECHA u fil-Gwida Prattika: [Kif tikkomunika mal-ECHA fil-valutazzjoni tad-dossier](#).

⁶ Skont l-Artikoli 10(a)(ix) u 12(1)(d) u (e).

4. Alternattivi għall-evitar ta' ttestjar fuq l-animali

Id-diversi possibiltajiet taħt dan il-kapitolu jikkorrispondu għat-taqsimiet tal-Anness XI: il-piż tal-evidenza jirrelata għat-Taqsima 1.2, (Q)SAR jirrelata għat-Taqsima 1.3, data *in vitro* tirrelata għat-Taqsima 1.4, u read-across u kategoriji jirrelataw għat-Taqsima 1.5.

4.1 Il-piż tal-evidenza

X'inhu?

L-approċċ tal-piż tal-evidenza normalment jirreferi għall-kombinazzjoni ta' evidenza minn ħafna sorsi biex tiġi vvalutata karatteristika taħt kunsiderazzjoni. Għalhekk din tista' tkun teknika utli fejn, pereżempju, kull biċċa informazzjoni jew test waħdu ma jkunux biżżejjed biex jiġi indirizzat rekwiżit ta' informazzjoni standard iżda fejn jista' jkun possibbli biex jikkombinaw is-saħħiet u d-dgħufijiet tal-istudji individwali biex issir konkluzjoni għal karatteristika partikolari.

It-terminu piż tal-evidenza (WoE) la huwa terminu xjentifiku definit tajjeb u anqas kuncett formalizzat maqbul u kkaratterizzat minn għodod u proċeduri definiti⁷. Jista', madankollu, jitqies bħala approċċ ibbażat fuq l-evidenza li jinvolvi valutazzjoni tal-piżijiet relattivi (valuri) ta' biċċiet differenti tal-informazzjoni disponibbli li ġew miġbura. L-applikazzjoni ta' dan il-kuncett tista' tinkiseb jew b'mod ogġettiv billi tintuża proċedura formalizzata jew permezz ta' ġudizzju espert. Fatturi bħall-kwalità tad-data, il-konsistenza tar-riżultati, in-natura u s-severità tal-effetti u r-rilevanza tal-informazzjoni se jkollhom influwenza fuq il-piż mogħti lill-evidenza disponibbli.

Fil-leġiżlazzjoni ta' REACH, l-approċċ tad-WoE huwa komponent tal-proċedura biex ssir deċiżjoni dwar il-karatteristika tas-sustanza u għalhekk huwa parti importanti tal-valutazzjoni tas-sigurtà kimika.

Il-kuncett tad-WoE intuża wkoll fl-iżvilupp ta' strateġiji tal-ittestjar integrati. Pereżempju, strateġiji li jinvolvu sekwenza ta' testijiet definiti biex jinbena l-piż tal-evidenza ġew formalizzati fi ħdan ir-rekwiżiti tal-informazzjoni standard ta' REACH fil-każ ta' pereżempju irritazzjoni/korrużjoni tal-ġilda/għajnejn u ttestjar tal-mutaġenicità. Il-[Gwida dwar ir-rekwiżiti tal-informazzjoni u l-valutazzjoni tas-sigurtà kimika](#), Kapitolu R7a tal-ECHA, jagħti eżempji oħrajn.

Fl-aħħar nett, il-kuncett tad-WoE għandu wkoll applikazzjoni partikolari fl-Anness XI għar-REACH bħala għażla biex jiġu ssodisfati r-rekwiżiti tal-informazzjoni għall-Annessi VII-X kif ġej:

*"Testijiet fuq l-animali jistgħu jiġu evitati jekk ikun hemm piż tal-evidenza li juri l-karatteristiċi probabbli ta' sustanza. Dan l-approċċ jista' jiġi applikat jekk ikun hemm informazzjoni suffiċjenti minn **diversi sorsi indipendenti** li twassal għall-konkluzjoni li sustanza għandha (jew m'għandhiex) karatteristika partikolarment perikoluża, filwaqt li l-informazzjoni minn kull sors singolu titqies bħala insuffiċjenti biex tiġi sostnuta din in-nozjoni [...]."*

Fejn ikun disponibbli piż suffiċjenti ta' evidenza għall-preżenza jew assenza ta' xi karatteristika perikoluża partikolari:

- ma għandux isir ittestjar ulterjuri fuq animali vertebrati għal dik il-karatteristika,

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

- jista' ma jsirx ittestjar ulterjuri li ma jinvolvix animali vertebrati.

Fil-każijiet kollha għandha tkun provduta dokumentazzjoni adegwata u affidabbli."

Jirreferi speċifikament għall-użu ta' evidenza minn *diversi sorsi*, fejn l-informazzjoni minn kull wieħed mis-sorsi individwali tista' titqies bħala insuffiċjenti.

L-approċċ tad-WoE min-natura tiegħu jeħtieġ l-użu tal-ġudizzju xjentifiku, u għaldaqstant huwa neċessarju biex jipprovdi dokumentazzjoni adegwata u affidabbli biex tiġġustifika l-użu ta' dan l-approċċ. Il-piż tal-evidenza mhux dejjem se jkun biżżejjed biex jiġi evitat aktar ittestjar iżda jista' jkun utli fl-iżvilupp ta' strateġija tal-ittestjar integrata (ITS), peress li l-evidenza disponibbli tista' tgħin fl-immirar tal-istadji sussegwenti u l-aktar test adattat.

Dan il-kapitolu jiddettalja s-sorsi ta' informazzjoni li jistgħu jikkontribwixxu għall-piż tal-evidenza.

Meta għandu jsir?

Ladarba tingabar id-data eżistenti, il-kunċett tad-WoE jipprovdi l-opportunità li:

- tuża informazzjoni jew studji anqas affidabbli, li b'mod individwali jistgħu, ma jkunux adegwati biex jikkwalifikaw bħala studji ewlenin;
- tagħmel konklużjoni dwar karatteristika ta' sustanza; u għalhekk
- tissodisfa r-rekwiżiti tiegħek tal-informazzjoni.

Dan huwa mod wieħed biex tottimizza l-użu tal-informazzjoni kollha disponibbli u sorsi ta' data differenti għal punt ta' tmiem, li jista' jipprovdi biżżejjed informazzjoni meta jintuża flimkien ma' studji oħrajn jiġifieri li jippermetti li ssir analiżi tad-WoE.

Huwa importanti li tiddokumenta u tispjega kif l-approċċ fuq il-baži tal-evidenza intuża b'mod affidabbli, robust u trasparenti. Jaf ma tkunx meħtieġa aktar informazzjoni jekk inti tipprovdi raġuni biex turi li d-data, ikkombinata f'WoE, tiddeskrivi b'mod xieraq il-karatteristika li qed tiġi kkunsidrata.

Kif għandu jsir?

L-ewwel nett, l-approċċ tad-WoE jinvolti l-ġbir tal-informazzjoni kollha disponibbli: aktar kemm ikun hemm informazzjoni aktar aħjar, u mbagħad ikun hemm bżonn li l-informazzjoni miġbura tiġi vvalutata minn ġudizzju espert u jitqies jekk jistax jinbena każ tal-piż tal-evidenza.

Iġbor l-informazzjoni rilevanti kollha

Biex tibda tibni każ tad-WoE, inti għandek tiġbor l-informazzjoni eżistenti u rilevanti kollha, mis-sorsi kollha possibbli. Fil-Kapitolu 3.1 huma mogħtija aktar dettalji dwar l-użu, l-punteġġ u r-rappurtar tal-informazzjoni eżistenti.

Tivvaluta l-pakkett ġenerali biex issir konklużjoni dwar karatteristika

Piż kumulattiv: "pooling" (ġbir) tal-informazzjoni

Jista' jkun hemm diversi studji disponibbli għall-istess sustanza tat-test għall-istess punt ta' tmiem, li mhumiex meqjusa bħala kompletament affidabbli, jew li jikkwalifikaw bħala studji ewlenin. Madankollu, meta jintużaw f'kombinazzjoni, ir-riżultati tal-istudju jistgħu jindikaw effett f'bejn wieħed u ieħor l-istess konċentrazzjoni u ħin. F'dawn il-każijiet, jista' jkun hemm ġustifikazzjoni biex l-istudji kollha jintużaw kollettivament biex jikkonkludu dwar punt ta' tmiem speċifiku u biex jiġi ssodisfat rekwiżit tal-informazzjoni.

Eżempji ta' studji li huma inadegwati biex jikkwalifikaw bħala studji prinċipali jinkludu:

- Testijiet problematiċi: fejn ma tistax tiġi determinata stima raġonevoli tal-koncentrazzjoni tal-esponiment, hemmhekk ir-risultat tat-test għandu jitqies b'attenzjoni sakemm mhux bħala parti minn approċċ tad-WoE.
- Studji ta' punteġġ 2, 3 & 4 Klimisch
- Studji mwettqa skont linji gwida mhux standard

Eżempju (tossicità għall-ħut għal żmien qasir)

Biex jiġi indirizzat punt ta' tmiem tal-Anness VIII, Taqsima 9.1.3 (tossicità għall-ħut għal żmien qasir), jista' jkollok:

- Data tat-tossicità tal-ħut valida, disponibbli biss għal reġim ta' esponiment qasir (eż. 24 siegħa);
- Testijiet b'aktar minn 96 siegħa ta' esponiment iżda ma jistgħux jiġu ġġudikati bħala affidabbli (eż. minhabba dokumentazzjoni fqira) għalkemm jipprovdu informazzjoni li l-effett prinċipali jseħħ fl-ewwel 24 siegħa. Għalhekk, jaf jintuża l-valur ta' 24 siegħa;
- Id-data ta' tossicità għal diversi punti tal-ħin minn test ta' 72 siegħa; b'hekk il-kurva tal-effett tal-ħin tista' tippermetti estrapolazzjoni tal-valur ta' 96 siegħa.

Fl-evalwazzjoni ta' data eżistenti, jista' jkun mistenni li l-informazzjoni kollha tal-istudju ma tkunx disponibbli biex jiġu stmati kompletament il-konsiderazzjonijiet kollha ta' hawn fuq. Madankollu, l-istudji jistgħu jkunu ta' kwalità tajba u jistgħu jitqiesu għall-użu bħala parti mill-approċċ tal-piż tal-evidenza. Jekk jogħġbok kun żgur li żżomm l-informazzjoni ewlenija biex tagħti ftit kunfidenza li d-data sottostanti hija ta' kwalità tajba.

Fejn jeżistu ċirkustanzi bħal dawn, huwa kritiku li tkun taf jekk it-test twettaqx f'konformità mal-linji gwida tat-test standard, u l-metodu tal-istudju għandu jiġi rrapportat. Barra minn hekk, għandha tiġi pprovduta wkoll informazzjoni ewlenija fid-dossier tekniku. Dawn huma:

- (i) identifikazzjoni tas-sustanza tal-ittestjar
- (ii) purità tal-kampjun;
- (iii) l-ispeċi tat-test; u
- (iv) id-dewmien tat-test. Hija mogħtija aktar gwida ġenerali fil-Gwida dwar ir-reġistrazzjoni.

Kif titratta riżultati tal-istudju konfliġġenti

Jista' jintuża approċċ tad-WoE meta diversi studji disponibbli jagħtu riżultati konfliġġenti: kull studju se jkun iggradat u pprovdut b'piż skont il-metodu tat-test, il-kwalità tad-data u l-punt ta' tmiem taht kunsiderazzjoni. Imbagħad il-konklużjoni se titfassal skont il-bilanċ tad-diversi piżijiet.

Innota li data ta' kwalità għolja *in vivo* (informazzjoni read-across) u *in vitro* generalment iġġorr iżjed piż fid-deċiżjoni minn metodu QSAR jew in-house *in vitro*.

Ġudizzju espert

Il-ġudizzju espert huwa vitali fil-kostruzzjoni u l-evalwazzjoni tal-pakkett tad-WoE, jiġifieri meta jitqiesu l-affidabbiltà, ir-relevanza u l-adeqwatezza, l-integrazzjoni u t-tqabbil ta' biċċiet differenti ta' informazzjoni u l-assenjament tal-piż lil kull biċċa ta' data.

L-esperti li jiprovdu dan il-ġudizzju xjentifiku għandu jkollhom kompetenza li tikkonċerna l-punti ta' tmiem rilevanti u l-metodi ta' studji, peress li dawn jehtieg li jivvalutaw l-affidabbiltà, ir-relevanza u l-adeqwatezza tad-data disponibbli u biex issir konklużjoni dwar jekk l-evidenza

kkombinata hijiex biżżejjed biex wieħed jasal għal konklużjoni dwar il-karatteristiċi jew l-effetti potenzjali tas-sustanza.

Fejn id-data tat-test tista' ma tkunx disponibbli jew ma tippermettix konklużjoni definittiva, l-użu ta' informazzjoni oħra u l-użu ta' ġudizzju espert jistgħu jippermettu li ssir konklużjoni.

Huwa essenzjali li l-informazzjoni kollha użata, l-istadji kollha mwettqa fil-proċess ta' valutazzjoni u l-konklużjonijiet kollha huma dokumentati bis-sħiħ u ġustifikati xjentifikament fil-faxxiklu tekniku biex dan il-ġudizzju espert ikun trasparenti u komprensibbli .

Irrapporta u rrekordja l-informazzjoni rilevanti

Biex tissodisfa r-rekwiżit tal-informazzjoni għal punt ta' tmiem, int għandek tissottometti d-WoE tiegħek fit-taqsimha tal-punt ta' tmiem tal-IUCLID. Għal kull biċċa evidenza, int għandek tohloq rekord ta' studju tal-punt ta' tmiem (ESR), u tagħzel il-"piż tal-evidenza" fil-qasam <Adegwatezza tal-istudju>.

Int imbagħad għandek tipprovi l-informazzjoni fil-forma ta' sommarju ta' studju robust: jeħtieġ li inti timla l-informazzjoni rilevanti kollha taħt it-titli tal-ESR "Data amministrattiva" (bħal "Tip ta' informazzjoni" u "Affidabbiltà"), "Sors tad-Data", "Materjali u metodi" u "Riżultati u diskussjoni" (ara l-istudji tal-każ fl-aħħar tal-kapitolu).

Kull ESR sottomess bħala parti mill-approċċ tad-WoE se jkun soġġett għal kontroll ta' kompletzza waqt il-proċess ta' reġistrazzjoni, bħalma huma l-ESRs sottomessi bħala studji ewlenin.

Għal aktar informazzjoni dwar il-preparazzjoni tad-dossiers ta' reġistrazzjoni fil-format tal-IUCLID, u dwar il-kontroll ta' kompletzza, ikkonsulta l-[Manwal dwar "Kif tipprepara reġistrazzjoni u dossiers PPORD"](#): Il-Kapitolu 9.7.4 għal eżempji tal-kompletzza tar-rekords ta' studji tal-punt ta' tmiem u l-Anness 2.

Rakkomandazzjonijiet

- 1 Ipprepara sommarju ta'punt ta' tmiem, li jirriżulta minn diversi ESRs, fejn is-sejbiet għall-punt ta' tmiem huma mqassra kif ukoll ir-razzjonal għall-konklużjoni li tkun ilhaqt;
- 2 Ipprovi biżżejjed data għal kull biċċa tal-piż tal-evidenza biex tippermetti lill-ECHA tivvaluta l-evidenza ġenerali u biex turi li l-informazzjoni kkombinata tippermetti li jsir ġudizzju razzjonali fuq il-karatteristiċi fiżikokimiċi, ekotossikoloġiċi u tossikoloġiċi intrinziċi ta' sustanza;
- 3 Iddokumenta b'mod ċar u rrapporta l-kunsiderazzjonijiet xjentifiċi tiegħek tal-biċċiet ta' evidenza u l-ġudizzju ġenerali biex l-ECHA tkun tista' tevalwa l-evidenza ġenerali b'mod imparzjali;
- 4 Ir-rekords kollha tal-istudju tal-punt ta' tmiem li huma parti mill-approċċ tad-WoE **għandhom jiġu indikati** bħala tali fil-qasam <Adegwatezza ta' studju>;
- 5 Il-piż tal-evidenza ma għandux jiġi indikat jekk ir-registrant għandu l-intenzjoni li jirrinunzja studju bbażat fuq il-Kolonna 2 tal-Annessi VII-X ta' REACH;
- 6 Ipprovi **sommarji tal-istudju robusti** għal kull studju użat bħala parti mill-approċċ tad-WoE;
- 7 Dejjem ikkunsidra l-kwalità tad-data disponibbli, il-konsistenza tar-riżultati, is-severità u t-tip ta' effetti ta' tħassib u r-rilevanza tad-data disponibbli għall-karatteristika.

Kompetenza meħtieġa

Kif deskritt qabel, il-kompetenza xjentifika hija meħtieġa, għal kull punt ta' tmiem, ħlief fejn id-data disponibbli hija imdaħħla fil-IUCLID. Kull każ ser ikun differenti.

Kompetenza amministrattiva	Jekk ir-riżultati disponibbli ta' test, inkluż bil-punteġġ ta' Klimish rilevanti, jistgħu jintużaw b'mod dirett bħala input fid-dossier ta' reġistrazzjoni.
Kompetenza xjentifika	Jekk ir-riżultati disponibbli jeħtieġu interpretazzjoni jew li jiġu pprovduti b'punteġġ Klimisch biex tintlaħaq konklużjoni dwar il-valur rilevanti għal valutazzjoni ulterjuri.
Kompetenza xjentifika avvanzata	Jekk ikunu jistgħu jintużaw bosta sorsi ta' evidenza, kemm minn data sperimentali jew le, bħala alternattivi għall-ittestjar standard; jinbena l-approċċ tal-piż tal-evidenza u tiġi żgurata d-dokumentazzjoni xierqa u affidabbli; jiġu vvalutati l-kundizzjonijiet tal-Anness XI, Taqsima 1.2.

Pariri addizzjonali

- 1 Id-dossier dejjem għandu jinkludi ġustifikazzjoni dokumentata sew u valida għall-adattament tar-rekwiżiti tal-informazzjoni standard, li hija bbażata fuq argumentazzjoni xjentifika, u dokumentazzjoni tal-evidenza sottostanti.
- 2 L-ECHA taċċetta biss approċċ tad-WoE jekk ikun issostanzjat minn diversi ESRs flimkien ma' dokumentazzjoni xierqa dwar id-diversi sorsi ta' evidenza; jeħtieġ li inti tuża l-markaturi korretti fl-ESRs u jkollok sommarju tal-punt ta' tmiem li huwa fundamentali għal ESRs oħrajn relatati ma' kull biċċa evidenza indipendenti.
- 3 L-ECHA osservat li r-reġistranti għamlu użu mhux xieraq u inadegwat mill-approċċ tad-WoE sabiex jippruvaw jużaw diversi sorsi ta' informazzjoni eżistenti anqas adegwata. B'mod partikolari, meta tista' tintuża argumentazzjoni sostanzjali biex tiġi ġustifika li ma jidwettax test fuq il-baži ta' nuqqas ta' esponiment, inti ma għandekx timmarka ir-rekord tal-istudju tal-punt ta' tmiem bħala "piż tal-evidenza" iżda għandhom jindikaw, minflok, rinunzja tad-data, bl-għażla tar-raġuni "kunsiderazzjonijiet ta' esponiment". Għandek imbagħad tipprovi ġustifikazzjoni kwantitattiva adegwata ibbażata fuq ix-xenarji tal-esponiment żviluppata fir-rapport tas-sigurtà kimika (CSR).
- 4 Metodoloġiji avvanzati bħal tossikoġenomika jistgħu wkoll jagħtu informazzjoni dwar il-valutazzjoni tar-riskji u jassistu fit-teħid tad-deċiżjonijiet għat-tfassil ta' strategiji tal-ittestjar effiċjenti u effettivi kif ukoll jipprovdu l-baži mekkanistika li biha jiġu indirizzati l-mezz ta' azzjoni, ir-rilevanza bijoloġika tal-effetti osservati fi studji *in vivo* u r-rilevanza għall-bniedem.

Studji tal-każ

Studji tal-każ 1: applikazzjoni adegwata tal-approċċ tad-WoE, għall-punt ta' tmiem tas-"Solubbiltà tal-ilma", ibbażata fuq żewġ linji ta' evidenza: read-across u previzjoni QSAR.

F'każ bħal dan, jeħtieġ li jiġu pprovduti żewġ rekords ta' studju tal-punt ta' tmiem (ESRs) ewlenin li jakkumpanjaw l-ESR għas-sustanza sors. L-ESR ta' akkumpanjament jipprovdi biss il-baži għall-approċċ read-across (mhux għall-piż tal-evidenza).

L-ewwel ESR (a) jipprovdi l-baži għall-approċċ read-across. Dan huwa riżultat sperimentali għal sustanza relatata b'mod strutturali (analog, sors għal read-across), il-qasam <Tip ta' informazzjoni> huwa stabbilit għal "studju sperimentali", il-qasam <Adegwatezza tal-istudju> jimtela bl-"istudju ewleni", tiġi mmarkata l-kaxxa tas-sommarju ta' studju robust. Jimtlew l-oqsma rilevanti kollha għal sommarju ta' studju robust (RSS), inklużi l-interpretazzjoni u l-

konklużjoni tar-registrant. Ir-registrant jista' wkoll jehmeż dokument ta' sostenn jew rapport fl-ESR.

It-tieni ESR (b) huwa l-**mira** read-across (eżitu tar-read-across) u jservi bħala read-across mis-sustanza ta' sostenn (analogu strutturali jew sostitut); il-qasam <Tip ta' informazzjoni> huwa ssettjat għal "read-across minn sustanza ta' sostenn (analogu strutturali jew sostitut)", il-qasam <Adegwatezza tal-istudju> huwa mimli bil-"piż tal-evidenza". Issir kontroreferenza għall-ESR (a) li jirrappreżenta l-istudju tas-sors fil-qasam "Kontroreferenza". Fil-qasam <Ġustifikazzjoni għat-tip ta' informazzjoni>, hija pprovduta ġustifikazzjoni għall-approċċ read-across. Ir-registrant jista' wkoll jehmeż dokument ta' sostenn jew rapport fl-ESR.

It-tielet ESR (c) huwa għal previżjoni (Q)SAR, fejn il-qasam <Tip ta' informazzjoni> huwa ssettjat għal "(Q)SAR", il-qasam <Adegwatezza tal-istudju> huwa mimli bil-"piż tal-evidenza" u l-oqsma kollha meħtieġa għal sommarju ta' studju robust kienu mimlija. Fl-oqsma <Ġustifikazzjoni għat-tip ta' informazzjoni>, u <Ġustifikazzjoni mehmuża, hija pprovduta d-dokumentazzjoni wara l-previżjoni QSAR.

Is-sommarju tal-punt ta' tmiem kien maħluq biex ikopri r-riżultati prinċipali tal-ESRs individwali. Barra minn hekk, ir-registrant ikompli jiddokumenta kif aċċertaw il-karatteristika għas-sustanza mill-approċċ tad-WoE.

Għal aktar informazzjoni, ikkonsulta l-Kapitolu 9.7.2 "[tal-Manwal "Kif tipprepara dossier ta' reġistrazzjoni u PPORD"](#)".

Studju tal-Każ 2: applikazzjoni inadegwata ta' approċċ tal-piż tal-evidenza

Huwa pprovdut biss ESR wiehed immarkat bħala "piż ta' evidenza" (fil-qasam <Adegwatezza tal-istudju>), u jippreżenta studju sperimentali Klimsich-4.

Dan mhuwiex biżżejjed biex issir evalwazzjoni jew biex jiġi ssodisfat ir-rekwiżit tal-informazzjoni. Huwa għaldaqstant importanti li r-registrant jibni pakkett iżjed b'saħħtu ta' evidenza billi jagħmel użu minn sorsi addizzjonali ta' informazzjoni u li jiddokumentaw il-biċċiet ta' evidenza u r-raġunament dwar konklużjonijiet għall-punt ta' tmiem.

4.2 (Q)SAR

X'inhì?

Mudelli ta' relazzjoni struttura-attività (SAR) u ta' relazzjoni struttura-attività kwantitattiva (QSAR) - kollettivament magħrufa bħala (Q)SARs, huma mudelli teoretiċi u kompjuterizzati li jistgħu jintużaw biex jipprevedu b'mod kwantitattiv jew kwalitattiv il-karatteristiċi fiżikokimiċi, bijoloġiċi (eż. punt ta' tmiem (eko)tossikoloġiku) u tad-destin ambjentali ta' sustanzi, mill-għarfien tal-istruttura kimika tagħhom. Dawn il-mudelli huma inklużi f'pakkett tas-software b'xejn u kummerċjali.

L-użu tal-(Q)SAR (imsejjaħ ukoll approċċ *in silico*) jista' jippermetteli tevita ttestjar bla bżonn, inkluż ittestjar fuq l-animali, jekk l-informazzjoni miksuba tkun suffiċjenti biex tissodisfa r-rekwiżiti tal-informazzjoni. Madankollu, dawn il-previżjonijiet jistgħu jitqiesu validi u jistgħu jintużaw biss meta jiġu ssodisfati ċerti kundizzjonijiet.

L-approċċ ta' użu ta' mudelli (Q)SAR ifttx li jipprevedi l-karatteristiċi intrinseċi ta' sustanzi kimiċi billi jintużaw diversi bażijiet tad-data u mudelli teoretiċi, minflok jitwettqu testijiet. Abbażi tal-għarfien tal-istruttura kimika, il-QSARs b'mod kwantitattiv jirrelataw karatteristiċi tas-sustanza kimika għal miżura ta' attività partikolari, filwaqt li s-SARs jippermettu konkluzjonijiet kwalitattivi dwar il-preżenza jew l-assenza ta' karatteristika ta' sustanza, abbażi ta' karatteristika strutturali tas-sustanza.

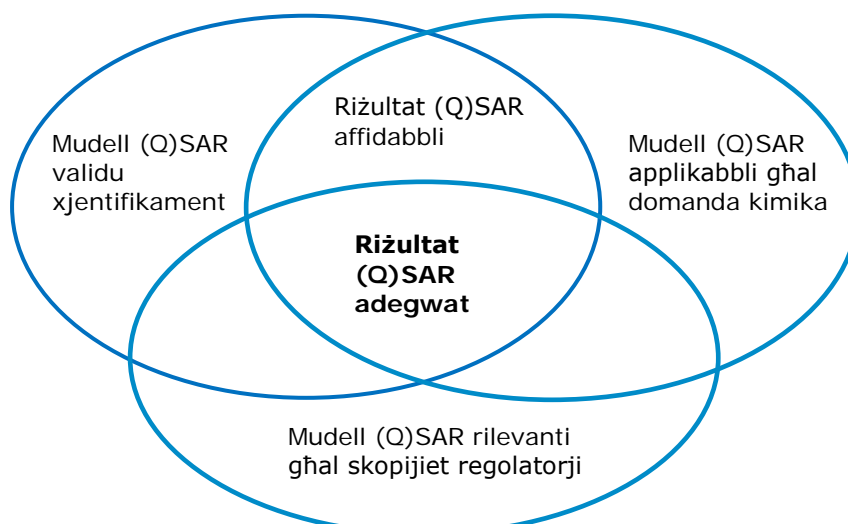
Bhal b'kull forma oħra ta' data, għandek tipprovdi dokumentazzjoni suffiċjenti biex tippermetti evalwazzjoni indipendenti tar-riżultati. Aktar dettalji dwar il-mudelli (Q)SAR huma disponibbli fil-Gwida Prattika dwar "Kif tuża u tirrapporta (Q)SARs".

Meta għandha ssir?

Il-previżjonijiet (Q)SAR jistgħu jintużaw minflok l-ittestjar, bħala adattament aċċettabbli, biss meta jkunu disponibbli riżultati adegwati ta' (Q)SAR, jiġifieri jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet stabbiliti f'REACH Anness XI, Taqsima 1.3:

- (i) is-sustanza trid taqa' fi hdn id-dominju ta' applikabbiltà tal-mudell;
- (ii) ir-riżultati għandhom jinkisbu permezz ta' mudell validu xjentifikament;
- (iii) ir-riżultati għandhom ikunu suffiċjenti għall-iskopijiet tal-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u għal skopijiet tal-valutazzjoni tar-riskju; u
- (iv) l-informazzjoni għandha tkun dokumentata sew.

Figura 4: L-iskema dwar kif jiġi identifikat riżultat (Q)SAR adegwat.



Il-validità xjentifika tal-mudell hija evalwata skont il-prinċipji li ġejjin:

- (i) punt ta' tmiem definit;
- (ii) algoritmu mhux ambigwu;
- (iii) dominju definit ta' applikabbiltà;
- (iv) miżuri xierqa ta' goodness-of-fit, ir-robustezza u t-tbassir; u
- (v) interpretazzjoni mekkanistika, jekk hu possibbli.

Xi karatteristiċi sempliċi u punti ta' tmiem li jistgħu jiġu previsti b'mod affidabbli bl-użu ta' mudelli (Q)SAR, u jekk is-sustanzi jaqgħu fi ħdan id-dominju tal-applikabbiltà tal-mudell, filwaqt li għal punti ta' tmiem ta' livell oġġla il-(Q)SARs jistgħu jagħtu biss indikazzjonijiet preliminari dwar it-tip ta' tossiċità li s-sustanza tista' turi.

Huma meħtieġa esperjenza u fehim bir-reqqa tal-QSARs biex jiġu vverifikati l-affidabbiltà u l-adekwatezza tal-previżjonijiet.

Kif għandha ssir?

B'mod ġenerali, għandek tuża r-riżultati (Q)SAR bħala parti mill-approċċ tal-piż tal-evidenza (ara l-Kapitolu 4.1 ta' din il-gwida) jew strateġija tal-ittestjar integrata.

L-esperjenza tal-ECHA li tuża adattamenti biex jiġu indirizzati rekwiziti informattivi standard turi li m'hemm l-ebda soluzzjoni(Q)SAR sempliċi għal punti ta' tmiem kumplessi tas-saħħa bħat-tossiċità tad-doża ripetuta, it-tossiċità ta' żvilupp u dik riproduttiva b'mod ġenerali.

Meta tuża l-(Q)SARs, inti għandek tħaddem il-mudelli (Q)SAR kollha disponibbli għall-punt ta' tmiem. Il-mudelli disponibbli għandhom ikunu indipendenti (differenti f'termini ta' formalizmu ta' previżjoni u data sottostanti).

Għandek tivverifika li s-sustanza (mira) tiegħek taqa' fi ħdan id-dominju ta' applikabbiltà (AD) tal-mudell. Fil-prattika, għandek tivverifika l-elementi li ġejjin:

- (i) dominju deskrittur;
- (ii) dominju strutturali, dominji mekkanistiċi u metaboliki, jekk possibbli.

Jekk ikollok analogi strutturali li jixxiebhu fis-sett tat-taħriġ tal-mudell, dan iżid l-affidabbiltà tal-previżjoni, speċjalment jekk l-analogi huma mbassra b'mod korrett, jew fil-marġini tal-iżbalji aċċettabbli. L-analogi jistgħu jiġu mfittxija mill-mudell ta' taħriġ u/jew sett tat-test, kif ukoll fil-bażijiet tad-data disponibbli (eż. bħal fil-bażi tad-data tal-kaxxa tal-ghodod tal-QSAR tal-OECD).

Finalment, jeħtieġ li tissottometti d-dokumentazzjoni xierqa biex tappoġġa l-ġustifikazzjoni tiegħek:

- (i) format ta' rappurtar tal-previżjoni (Q)SAR (QPRF) biex tiddokumenta l-previżjoni u
- (ii) format ta' rappurtar tal-mudell (Q)SAR (QMRF) biex tiddokumenta l-mudell.

Filwaqt li QMRF huwa deskrizzjoni ġenerali tal-mudell u normalment jiġi pprovdut mill-iżviluppatur, il-QPRF huwa speċifiku għal previżjoni u jeħtieġ li jithejja għal kull previżjoni.

Huma disponibbli aktar dettalji u gwida fuq l-użu tad-data (Q)SAR fil-[Gwida prattika dwar "Kif tuża u tirrapporta \(Q\)SARs"](#) u fil-[Gwida dwar rekwiziti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.6](#).

Kompetenza meħtieġa

Kompetenza xjentifika avanzata

Biex tifhem il-mudelli informatiċi (Q)SARs peress li l-użu ta', ġustifikazzjoni għal, u d-dokumentazzjoni tat-tali data huma soġġetti għal regoli speċifiċi ħafna; li jivvalutaw l-kundizzjonijiet tal-Anness XI, Taqsima 1.3.

Pariri addizzjonali

- 1 Injora l-previżjonijiet li jissodisfaw biss xi kundizzjonijiet speċifikati f'REACH Anness XI, Taqsima 1.3 jew spjega r-raġuni għall-provvediment ta' dawn il-previżjonijiet. Aktar kemm ir-riżultat previst ikun qrib ta' limitu minimu regolatorju, aktar il-previżjoni teħtieġ li tkun preċiża.
- 2 Il-QMRF li jiddeskrivi l-validità xjentifika tal-mudell jista' jiġi meħmuż mar-rekord ta' studju tal-punt ta' tmiem, filwaqt li l-QPRF għall-previżjoni speċifika għandha dejjem tiġi meħmuża jew għandha tiġi pprovduta informazzjoni ekwivalenti fil-qasam li jimtela qabel (pre-fillable field) <Ġustifikazzjoni għal tip ta' informazzjoni> fl-IUCLID.
- 3 L-użu tal-kaxxa tal-għodod tal-QSAR tal-OECD ma tiħux post il-bżonn li jiġi ppreparat QPRF biex jiġi deskritt ir-raġunament xjentifiku jew biex tiġi pprovduta evidenza ta' sostenn għat-tbassir.
- 4 Ikkunsidra l-kimika speċifika tas-sustanza tiegħek biex tiddeċiedi jekk is-sustanza taqax fid-dominju tal-applikabbiltà tal-mudell jew jekk dan jistax ikun diffiċli li wieħed ibassru eż. informazzjoni dwar reattività jew modi speċifiċi ta' azzjoni jistgħu jenfasizzaw strutturi fejn wieħed jista' jistenna tossiċità eċċessiva, u t-tbassir jista' jkun potenzjalment inqas preċiż.

4.3 Data *in vitro*

X'inhì?

Test imwettaq *in vitro* (Latin: fil-ħġieg) isir f'ambjent ikkontrollat, bħal tubu tat-testijiet jew dixx żgħir magħluq, barra minn organiżmu ħaj. Għall-kuntrarju, test imwettaq *in vivo* (Latin: f'organiżmi ħajjin) huwa wieħed li juża organiżmi ħajjin, eż. animal vertebrat.

Riżultati miksubin minn metodi *in vitro* adattati jistgħu jindikaw il-preżenza ta' ċerta karatteristika jew jistgħu jkunu importanti fir-rigward tal-għarfien tal-mezz ta' azzjoni tas-sustanza. F'dan il-kuntest "adattat" ifisser żviluppat tajjeb biżżejjed skont kriterji ta' żvilupp tat-test miftiehma b'mod internazzjonali (eż. il-kriterji ta' pre-validazzjoni ta' Ċentru Ewropew għall-Validazzjoni ta' Metodi Alternattivi (ECVAM)). Il-validazzjoni hija l-proċess li permezz tagħha l-affidabbiltà u r-rilevanza ta' proċedura huma stabbiliti għal skop speċifiku.

Permezz tal-promozzjoni ta' metodi alternattivi, diversi metodi tal-ittestjar *in vitro* ġew invalidati internazzjonalment u ġew aċċettati għal użu regolatorju.

Meta jintuża bħala adattament, u jekk ir-riżultati ta' test *in vitro* jindikaw in-nuqqas ta' karatteristika intrinsika, it-test standard xorta jeħtieġ li jitwettaq biex jiġi kkonfermat in-nuqqas tal-karatteristika. L-eċċezzjonijiet jinkludu dawk it-testijiet *in vitro* li għalihom jistgħu jiġu aċċettati riżultati negattivi, meta jintużaw bħala parti minn approċċ integrat. Pereżempju, meta testijiet *in vitro* jkunu diġà aċċettati bħala rekwiżiti ta' informazzjoni standard (eż. għal korrużjoni/irritazzjoni tal-ġilda u punti ta' tmiem ta' ħsara serja lill-għajnejn/irritazzjoni fl-għajnejn) jew huma stadji essenzjali fi strategija standard tal-ittestjar integrat (eż. fil-każ ta' mutaġenicità).

Fil-każijiet kollha, id-data ġenerata bl-użu tal-metodi *in vitro* teħtieġ li tinkiseb bl-użu ta' metodu xjentifikament validu, u li tkun adegwata għall-iskopijiet tal-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u/jew l-valutazzjoni tar-riskju. Bħal b'kull forma oħra ta' data, għandek tipprovdi dokumentazzjoni suffiċjenti biex tippermetti li r-riżultati jiġu evalwati b'mod indipendenti.

FI-UE, l-ECVAM huwa responsabbli għall-koordinazzjoni tal-validazzjoni xjentifika tal-metodi ġodda tal-ittestjar alternattivi. Hemm ħames stadji prinċipali identifikati fl-evoluzzjoni tal-metodi ġodda tal-ittestjar, li jinkludu l-iżvilupp tat-test, il-fażi ta' prevalidazzjoni, il-fażi ta' validazzjoni, valutazzjoni indipendenti u fl-aħħar il-progress lejn aċċettazzjoni regolatorja.

Il-proċess ta' prevalidazzjoni huwa essenzjali biex jiġi żgurat li kull metodu inkluż fi studju ta' validazzjoni formali jissodisfa b'mod adegwat il-kriterji definiti għal inklużjoni f'dan l-istudju. Prinċipji u kriterji ta' prevalidazzjoni u ta' validazzjoni dwar kif għandhom jitwettqu studji ta' validazzjoni jew metodi tal-ittestjar ġodda jew aġġornati huma deskritti fil-[Gwida dwar ir-rekwiżiti tal-Infurmazzjoni u l-valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.4](#) u huma adottati mid-Dokument Gwida tal-OECD Nru 34. Tista' ssib aktar informazzjoni dettaljata dwar l-użu ta' metodi *in vitro* bħal dawn, fid-dokument ta' Gwida u fuq <http://ecvam.jrc.it/>.

Kategoriji ta' metodi in vitro u data

Hemm tliet kategoriji ta' metodi *in vitro* u data li jistgħu jintużaw għall-iskop li s-sustanzi jiġu rreġistrati taħt ir-Regolament REACH.

(i) Metodi *in vitro* vvalidati

Il-metodi *in vitro* vvalidati, la darba jiġu miftiehma xjentifikament skont prinċipji tal-validazzjoni miftiehma b'mod internazzjonali, normalment ikunu elenkati fir-Regolament tal-Metodi tat-Test u/jew fil-Linji Gwida tal-Ittestjar OECD, u jistgħu jissostitwixxu b'mod sħiħ jew parzjali test *in vivo* skont l-iskop li għalih il-metodu ġie validat jew adottat.

Xi metodi tal-ittestjar *in vitro* huma fost l-informazzjoni standard meħtieġa f'livelli ta' tunnellaġġ differenti (eż. assaġġi *in vitro* għal irritazzjoni fl-għajnejn, sensitizzazzjoni tal-ġilda, assaġġi *in vitro* biex tiġi stmata l-mutaġenicità). Dawn huma metodi vvalidati li ġie ppruvat li huma adegwati u adattati biex jipprovdu informazzjoni għall-iskop ta' klassifikazzjoni u ttikkettar u/jew il-valutazzjoni tar-riskji.

(ii) Metodi *in vitro* prevalidati

Testijiet *in vitro* li jissodisfaw il-kriterji ta' prevalidazzjoni miftiehma internazzjonalment jitqiesu wkoll bħala adattati għal użu taħt REACH meta r-riżultati minn dawn it-testijiet jindikaw ċerta proprjetà perikoluża. Madankollu, jekk ir-riżultati mill-metodi prevalidati ma jindikawx proprjetà perikoluża (riżultati negattivi) dawn għandhom jiġu kkonfermati bit-test rilevanti speċifikat fl-Annessi VII-X għall-punt ta' tmiem korrispondenti (Anness XI, Taqsima 1.4). Inkella, ir-riżultati jistgħu jkunu parti mill-approċċ tal-piż tal-evidenza (WoE).

Meta tintuża data minn metodi *in vitro* prevalidati, il-kriterji ECVAM għad-dhul għall-faži ta' prevalidazzjoni inklużi l-evidenza tar-riproduċibbiltà tal-metodu, ir-rilevanza mekkanistika u l-kapaċità ta' previzjoni tiegħu jeħtieġ li jiġu pprovduti fid-dossier tar-reġistrazzjoni.

(iii) Metodi *in vitro* mhux prevalidati

Barra minn dan, metodi prevalidati u data *in vitro* oħra (mhux prevalidata) jistgħu jintużaw biex jiġbru informazzjoni biex jipprovdu data addizzjonali għall-valutazzjoni u l-interpretazzjoni ta' data *in vivo* jew *in vitro*, bħala parti minn mekkanizmu ta' azzjoni (eż. data *in vitro* kinetika, tossikoġenomiċi, metabolomiċi), u għas-sostenn tal-adattament tar-reġim standard tal-ittestjar, kif speċifikat fl-Anness XI (l-użu ta' data eżistenti, read-across u r-raggruppament ta' sustanzi kimiċi, u/jew il-piż tal-evidenza).

Huwa dejjem meħtieġ li tiddefinixxi l-iskop tal-użu ta' metodi bħal dawn f'gustifikazzjoni xjentifika ċara u dokumentata sew. Meta applikabbli (eż. metodi prevalidati użati bħala evidenza ta' sostenn) għandhom jiġu pprovduti l-kriterji għal adattabbiltà.

Meta għandha tintuża?

Skont l-Artikolu 13(1) u (3), it-testijiet *in vitro* huma adattati biex jiġġeneraw informazzjoni dwar karatteristiċi intrinziċi qabel jitqies ittestjar fuq l-animali *in vivo*. Barra minn hekk it-taqsima 1.2 tal-Anness XI ta' REACH issemmi li "*metodi tal-ittestjar żviluppati ġodda, li għandhom mhux inklużi fil-metodi tal-ittestjar imsemmija fl-Artikolu 13(3)*", u li jistgħu jkunu għandhom fl-istadju prevalidat, jistgħu jiġu kkunsidrati fi ħdan approċċ tad-WoE.

L-emendi għall-annessi ta' REACH ġew implimentati favur metodi ta' testijiet alternattivi, inklużi metodi *in vitro*. Dawn jidhlu fis-seħħ f'żewġ stadji: l-ewwel għal irritazzjoni fil-ġilda u fl-għajnejn, u imbagħad għal sensitizzazzjoni tal-ġilda.

Ir-rekwiżiti l-ġodda għall-korrużjoni/irritazzjoni fil-ġilda, ħsara serja lill-għajnejn/irritazzjoni fl-għajnejn, sensitizzazzjoni tal-ġilda jagħmlu l-ittestjar li ma jinvolvix l-animali l-għażla awtomatika, filwaqt li bidla oħra tipprovdi adattament addizzjonali biex tiġi indirizzata tossicità akuta tal-ġilda. F'ħafna każijiet, l-informazzjoni meħtieġa għall-klassifikazzjoni jew il-valutazzjoni tar-riskju ta' sustanza issa se jinkisbu biss permezz ta' studji *in vitro*.

Id-data *in vitro* tista' għalhekk jew tintuża biex tissostitwixxi kompletament jew parzjalment rekwiżiti tal-informazzjoni li inkella kien ikollhom jiġu ġġenerati b'data *in vivo*. Madankollu, data *in vitro*, inkluża dik iġġenerata minn metodi li ma jissodisfawx kriterji ta' validazzjoni miftiehma internazzjonalment (l-adequatezza u l-adattabbiltà) għal punt ta' tmiem speċifiku, għandhom jiġu kkunsidrati u pprezentati wkoll fid-dossier tar-reġistrazzjoni bħala parti mill-ġbir tal-informazzjoni kollha disponibbli u użati f'approċċ tad-WoE (l-Anness XI, Taqsima 1.2) jew għandhom jappoġġaw ir-raggruppament ta' sustanzi (Anness XI, Taqsima 1.5).

Kif għandha tintuża?

Valutazzjoni u rappurtar tal-adeqwatezza u adattabbiltà .

Qabel ma tipprezenta metodu tat-test *in vitro* validat fid-dossier ta' registrazzjoni tiegħek, għandek tivvaluta l-kriterji ta' kwalità għall-punt ta' tmiem korrispondenti u għandhom tirrappurtahom fir-rekord ta' studju tal-punt ta' tmiem (ESR) tal-IUCLID rilevanti. Sakemm il-metodu huwa elenkat fir-Regolament dwar il-Metodu tal-Ittestjar tal-UE jew fil-Linji Gwida tal-ittestjar OECD, l-adeqwatezza għall-użu għal punt aħħari speċifiku giet vvalutata f'livell internazzjonali u l-metodu jista' jintuża biex jissostitwixxi kompletament jew parzjalment l-ittestjar fuq l-animali.

Għandek tqis kwalunkwe limitazzjoni deskritta fil-protokoll tal-metodu tat-test jew fid-dokumenti tal-gwida teknika. Pereżempju, xi metodi *in vitro* huma xierqa biss għall-previżjoni ta' riżultati pożittivi (indikazzjoni ta' karatteristika perikoluża) iżda mhux għal riżultati negattivi.

Għandek tivverifika wkoll li s-sustanza tiegħek hija adattata biex tiġi ttestjata bl-użu ta' mudell *in vitro* li inti tagħżel, peress li jista' jkun hemm limitazzjoni tad-dominju ta' applikabbiltà tat-test.

Jekk tkun tixtieq li tuża metodi *in vitro* prevalidati biex tissodisfa r-rekwiżiti tal-informazzjoni ta' REACH, int għandek tissodisfa l-kundizzjonijiet speċifikati fl-Anness XI, Taqsima 1.4, u tivvaluta l-adattabbiltà tal-metodu kontra l-kriterji ECVAM qabel ma tirrapporta r-riżultati fid-dossier tal-IUCLID. Jekk tkun trid tuża kwalunkwe metodu ieħor *in vitro* bħala parti mill-approċċ tad-WoE, inti l-ewwel teħtieġ li tivvaluta l-kwalità tal-metodu u l-istandards ta' kwalità (ir-riproduċibbiltà tar-riżultati tat-test) qabel ma tinkludi l-kunsiderazzjonijiet tiegħek fid-dossier IUCLID bħala parti mill-ESR.

Uża għall-fini ta' klassifikazzjoni u ttikkettar u/jew valutazzjoni tar-riskju;

Il-metodi *in vitro* vvalidati u prevalidati biss jistgħu jintużaw taħt kundizzjonijiet speċifiċi għall-iskop tal-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u/jew il-valutazzjoni tar-riskji. Jekk tuża metodu *in vitro* vvalidat, elenkat fl-Annessi VII-X, jew metodu tal-ittestjar prevalidat li jindika l-karatteristiċi perikolużi ta' sustanza, ir-riżultati jistgħu jitqiesu adegwati għall-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u/jew il-valutazzjoni tar-riskju. Data *in vitro* oħra tista' tintuża biss bħala parti mill-approċċ tad-WoE biex issostni t-teħid tad-deċizzjonijiet.

Rigward ħsara serja lill-għajnejn/irritazzjoni fl-għajnejn (Anness VII, Taqsima 8.2), jeħtieġ li inti tiġbor jew tiġgenera informazzjoni għall-klassifikazzjoni u l-valutazzjoni tar-riskju ta' sustanza permezz ta' studji *in vitro*. F'xi każijiet, il-kombinazzjonijiet ta' studji *in vitro* jistgħu jintużaw u jkunu biżżejjed. F'każijiet oħrajn fejn ma jistgħux isiru konkluzjonijiet fuq C&L, studji *in vivo* xorta jistgħu jkunu meħtieġa, biex jiġu ssodisfati r-rekwiżiti tal-informazzjoni skont l-Anness VIII, Taqsima 8.2, kolonna 2. L-istess prinċipju japplika għall-karatteristika "korrużjoni/irritazzjoni fil-ġilda".

Rigward is-sensitizzazzjoni tal-ġilda (Anness VII, Taqsima 8.3) u minħabba bidliet tal-annessi ta' REACH, jekk ma tkun tista' ssir l-ebda konkluzjoni minn dawn it-testijiet **jew** jekk il-metodi tat-test *in vitro/in chemico* disponibbli ma jkunux applikabbli għas-sustanzi (ara x-Xenarju 2), int imbagħdad tkun awtorizzat tagħmel test *in vivo* (Anness VII, Taqsima 8.3.2).

Rakkomandazzjonijiet

1 Data ġġenerata b'metodi tal-ittestjar *in vitro* (validati u pre-validati) tista' tintuża taħt REACH sakemm l-informazzjoni għall-punt ta' tmiem ta' perikolu tkun suffiċjenti għall-iskop ta' klassifikazzjoni u ttikkettar u/jew stima tar-riskju.

2 Teknoloġiji *in vitro* avvanzati jistgħu jipprovdu informazzjoni siewja dwar il-mezz ta' azzjoni tas-sustanzi u jistgħu jkunu parti minn read-across u ġustifikazzjoni tal-kategorija.

3 Data *in vitro* prodotta minn metodi (mhux) prevalidati tista' biss tintuża bħala informazzjoni ta' sostenn (eż. bħala parti minn ġustifikazzjoni tad-WoE).

4 Inti għandek dejjem tirrapporta r-riżultati b'mod dettaljat u ċar, inklużi l-kundizzjonijiet tat-test u l-interpretazzjoni tal-utilità tar-riżultati fid-dossier ta' registrazzjoni tiegħek. Dan japplika jekk l-istudju jintuża bħala studju prinċipali jew bħala parti minn approċċ tad-WoE.

5 Il-limitazzjonijiet fil-metodu għandhom jiġu kkomunikati b'mod ċar; pereżempju metodi tat-test *in vitro* jistgħu ma jirreplikawx il-proċessi metabolici kollha li jistgħu jkunu rilevanti għat-tossicità kimika li ssejtn *in vivo*.

6 Il-kundizzjonijiet stabbiliti fir-Regolament REACH, Anness XI, Taqsima 1.4 għandhom jiġu sodisfatti.

Kompetenza meħtieġa

Kompetenza amministrattiva

Jekk ir-riżultati disponibbli ta' test, inkluż il-punteġġ ta' Klimish rilevanti, jistgħu jintużaw b'mod dirett bħala input fid-dossier ta' registrazzjoni.

Kompetenza xjentifika

Jekk ir-riżultati disponibbli jeħtieġu interpretazzjoni jew li jiġu pprovduti b'punteġġ Klimisch biex tintlaħaq konklużjoni dwar il-valur rilevanti għal valutazzjoni ulterjuri.

Kompetenza xjentifika avvanzata

Jekk ikunu jistgħu jintużaw bosta sorsi ta' evidenza, kemm minn data sperimentali jew le, bħala alternattivi għall-ittestjar standard; jinbena l-approċċ tal-piż tal-evidenza u tiġi żgurata d-dokumentazzjoni xierqa u affidabbli; jiġu vvalutati l-kundizzjonijiet tal-Anness XI, Taqsima 1.4.

Pariri addizzjonali

*Kif tirrapporta metodi in vitro f'IUCLID skont l-istatus ta' validazzjoni tagħhom*⁸

Meta tkun qed tuża riżultati minn metodu *in vitro* validat fid-dossier ta' registrazzjoni tiegħek biex tissodisfa r-rekwiżiti ta' REACH, jeħtieġ li inti tipprovidi s-sommarju ta' studju robust jew sommarju ta' studju fid-dossier ta' registrazzjoni IUCLID tiegħek. Jeħtieġ li tipprovidi deskrizzjoni suffiċjenti tal-kundizzjonijiet tat-test, riżultati u interpretazzjoni għall-iskopijiet tat-teħid tad-deċiżjoni rigward il-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u/jew il-valutazzjoni tar-riskju.

Jekk inti qed tippreżenta r-riżultati ta' metodu *in vitro* prevalidat, bħala studju primarju bl-iskop li jiġu sodisfatti rekwiżiti tad-data għal punt ta' tmiem speċifiku, ir-rilevanza tal-metodu għandha tkun ċara. Minbarra r-rekwiżiti dwar l-RSS, għandek tinkludi dokumentazzjoni li turi li l-metodu jissodisfa l-kriterji għall-valutazzjoni tal-adattabbiltà skont il-kriterji ECVAM fid-dossier ta' registrazzjoni, biex tivvaluta l-adattabbiltà tal-metodu u l-aċċettazzjoni potenzjali tiegħu għall-klassifikazzjoni u l-ittikkettar u/jew il-valutazzjoni tar-riskju.

Ftakar li jekk ir-riżultati minn metodi bħal dawn ma jindikawx ċerti karatteristiċi perikolużi għall-punt ta' tmiem speċifiku indirizzat, għandek twettaq it-test meħtieġ biex tikkonferma r-riżultati negattivi, sakemm l-ittestjar ma jkunx jista' jiġi rinunzjat skont regoli speċifiċi u generali oħrajn għall-adattament tar-rekwiżit tal-informazzjoni standard.

⁸ [Gwida Prattika dwar "Kif tirrapporta sommarji tal-istudji robusti" \(RSS\)](#), il-Manwal dwar "Kif tipprepara registrazzjoni u dossiers PPORD" u sistema tal-Għajnuna IUCLID, li tiġi aċċessata billi tagħfas F1 waqt li tkun fl-applikazzjoni IUCLID.

Jekk tippreżenta r-riżultati minn metodu *in vitro* prevalidat jew mhux prevalidat, bħala studji ta' sostenn, jew bħala parti mill-approċċ tal-piż tal-evidenza jew bħala studji injorati, għandek tindika dan b'mod ċar flimkien waqt li tagħti ġustifikazzjoni xierqa u dokumentata sew fid-dossier ta' reġistrazzjoni tiegħek, bl-użu tal-oqsma IUCLID rileventi fl-ESR.

Jekk tintuża informazzjoni *in vitro* fi ħdan il-piż tal-kuntest tal-evidenza, għandhom jingħataw dettalji dwar il-metodu fil-format IUCLID għall-RSSs. Ir-rilevanza tar-riżultati tal-istudji fir-rigward tal-konklużjonijiet mis-sett tad-data ġenerali wkoll għandha tiġi ddokumentata fid-dettall. Barra minn hekk, jekk xi studji jkunu difettużi iżda jindikaw riżultati kritiċi, jeħtieġ ukoll li thejji RSSs li jenfasizzaw in-nuqqasijiet tal-istudji.

Dawn l-istudji jistgħu jiġu indikati bħala "injorati minħabba nuqqasijiet metodoloġiċi maġġuri" fil-qasam <Adegwatezza tal-istudju> fl-IUCLID.

Kif tirrapporta fl-IUCLID l-użu ta' data in vitro biex tissodisfa rekwiżit tal-informazzjoni standard

Meta tirrapporta kwalunkwe riżultat fid-dossier ta' reġistrazzjoni IUCLID tiegħek, għandek tagħti ġustifikazzjoni għall-adattament tar-reġim standard tal-ittestjar.

Xenarju 1: Ikollok informazzjoni *in vitro* meta r-riżultati *in vitro* jkunu saru rekwiżit standard.

Rigward is-sensitizzazzjoni tal-ġilda, metodi *in chemico/in vitro* huma mistennija li jsiru r-rekwiżit tal-informazzjoni standard sal-aħħar tal-2016 (Anness VII, Taqsima 8.3.1), u jista' mbagħad ikun possibbli li jiġi ddeterminat il-potenzjal għal sensitizzazzjoni tal-ġilda ta' sustanza fi ħdan strategija tal-ittestjar bl-użu ta' batterija ta' metodi *in chemico/in vitro*.

Għandha tingħata informazzjoni li tindirizza tliet avvenimenti ewlenin ta' sensitizzazzjoni tal-ġilda ħlief jekk informazzjoni tkun diġà tippermetti li s-sustanza tiġi kklassifikata b'mod korrett, jiġifieri jekk is-sustanza tkun sensitizzatur tal-ġilda jew le. Jekk is-sustanza tkun sensitizzatur tal-ġilda, il-qawwa tas-sensitizzazzjoni tal-ġilda għandha tiġi vvalutata u d-differenzjazzjoni bejn is-sottokategoriji 1A u 1B hija meħtieġa.

Fid-dossier ta' reġistrazzjoni tiegħek, ikollok tirrapporta riżultati *in chemico/in vitro* bħala l-piż tal-evidenza bil-ġustifikazzjoni xierqa.

Għandek toħloq ESR separat għal kull metodu *in chemico/in vitro* li tkun wettaqt, biex tiġi dderivata konklużjoni finali dwar il-klassifikazzjoni għas-sustanza tiegħek: int jaf ikollok toħloq minn wieħed sa tliet ESRs separati, jekk tkun kapaci tikklassifika wara l-ewwel jew it-tieni test.

Imbagħad, għal kull biċċa ta' evidenza disponibbli, għandek timla għal kull ESR, il-qasam tal- <Adegwatezza tal-Istudju> billi tagħzel fil-lista tal-għażla, "piż tal-evidenza" jew "studju ta' sostenn" (ara l-Kapitolu 4.1). Ftakar li s-sottomissjoni biss tal-istudji ta' sostenn għal punt ta' tmiem mhijiex biżżejjed.

Għal aktar informazzjoni, ikkonsulta l-Kapitolu 9.7.2 tal-[Manwal "Kif tipprepara dossier ta' reġistrazzjoni u PPORD"](#).

Kontroll tal-kompletezza teknika (TCC)

L-istudji kollha mmarkati bħala "Studju ewlieni" u "Piż tal-evidenza" huma soġġetti għall-[kontroll tal-kompletezza](#), li huwa l-istudju meħtieġ biex tissottometti b'suċċess id-dossier ta' reġistrazzjoni tiegħek.

Xenarju 2: ikollok informazzjoni *in vivo* meta r-riżultati *in vitro* jkunu saru r-rekwiżit.

Minħabba bidliet għall-annessi ta' REACH, xi testijiet *in vivo* ma għadhomx ir-rekwiżit awtomatiku tal-informazzjoni għal xi punti ta' tmiem (pereżempju, għall-irritazzjoni fl-għajnejn

jew irritazzjoni tal-ġilda).

Jekk it-testijiet *in vivo* waħedhom għandhom ikunu disponibbli (pereżempju, minhabba li s-sustanza ma tkunx tinsab fi ħdan id-dominju tal-applikabbiltà tat-test *in vitro*), tista' tissottometti l-istudju *in vivo*, filwaqt li jkollok tipprovdi dikjarazzjoni ta' rinunzja għar-rekwiżit *in vitro* (jiġifieri ġustifikazzjoni tal-adattament). Innota li l-frazi ta' rinunzja standard hija disponibbli fl-IUCLID.

Fl-ewwel ESR (*in vitro*), teħtieġ li tindika li int qed tirrinunzja l-ittestjar *in vitro*, skont ir-regola (speċifika jew ġenerali) li tixtieq tapplika, billi tagħzel l-entrata t-tajba fil-qasam tal-lista tal-għażla <Ġustifikazzjoni għar-rinunzjar tad-data>, għaliex int diġà għandek informazzjoni *in vivo*.

Data amministrattiva	
Punt ta' tmiem	Irritazzjoni tal-ġilda <i>in vitro/ex vivo</i>
Rinunzja tad-data	Studju xjentifikament bla bżonn/informazzjoni oħra disponibbli
Ġustifikazzjoni għar-rinunzjar tad-data	Agħzel il-ġustifikazzjoni t-tajba M'hemmx bżonn li jitwettaq studju ta' irritazzjoni tal-ġilda <i>in vitro</i> għaliex hija disponibbli data xierqa minn studju ta' irritazzjoni tal-ġilda <i>in vivo</i>
Kontroreferenza	<Rabta għar-rekord ta' studju tal-punt ta' tmiem Taqsima 7.3.1 (studju ewlieni jew rekords tal-piż tal-evidenza) għall-Irritazzjoni fil-ġilda: <i>in vivo</i> .>

Nota: Inti tista' wkoll tiġġustifika li l-metodi *in vitro* mhumiex adattati għas-sustanza tiegħek, jekk dak ikun fil-fatt il-każ.

Fit-tieni ESR (*in vitro*), inti imbagħad tissottometti l-informazzjoni shiġha tar-rapport tal-istudju robust billi timla l-oqsma kollha xierqa.

Rigward, l-irritazzjoni fil-ġilda jew fl-għajnejn (Anness VII, Taqsimiet 8.1 u 8.2), jew jekk ma tistax tasal għal konkluzjonijiet dwar il-klassifikazzjoni u l-ittikkettar, l-istudji *in vivo* jaf xorta jkunu meħtieġa. Għandek tippreżenta ESR għal studju *in vivo*, waqt li tipprovdi wkoll ir-riżultati ta' studji *in vitro* (bil-ġustifikazzjoni <ma jistax jintuża għall-klassifikazzjoni>).

4.4 Read-across u kategoriji

X'inhì?

Read-across f'REACH hija teknika għat-tbassir ta' informazzjoni tal-punt ta' tmiem għal sustanza waħda (sustanza mira), bl-użu ta' data mill-istess punt ta' tmiem minn sustanza(i) oħra (sustanza(i) sors).¹ Biex tkun koperta l-kumplessità ta' kull punt ta' tmiem jeħtieġ li jkun ċar kif ir-read-across jindirizza l-punt ta' tmiem jew il-karattersitika taħt kunsiderazzjoni.

Sustanzi b'karatteristiċi fiżikokimiċi, tossikoloġiċi u ekotossikoloġiċi li x'aktarx ikunu simili jew isegwu mudell regolari b'riżultat ta' xebh strutturali jistgħu jitqiesu bħala grupp, jew "kategorija" ta' sustanzi. It-terminu "approċċ analogu" jintuża meta l-approċċ read-across jintuża bejn numru żgħir ta' sustanzi simili b'mod strutturali. Peress li n-numru ta' sustanzi huwa żgħir, ix-xejriet jistgħu ma jkunux evidenti. B'riżultat ta' xebh strutturali, tintuża karatteristika tossikoloġika ta' sustanza waħda (is-sors) biex tipprevedi l-istess karatteristika ta' sustanza oħra (il-mira) bl-iskop li jiġi sodisfatt rekwiżit ta' informazzjoni ta' REACH.

Għalhekk, huwa normalment importanti li jkollok mill-inqas studju wieħed aċċettabbli ta' kwalità tajba għall-punt ta' tmiem jew il-karatteristika taħt kunsiderazzjoni. Jekk diversi analogi b'data xierqa jkunu disponibbli, jista' jintuża approċċ tal-agħar każ għal skopijiet ta' previżjoni. F'dak il-każ, il-valutazzjoni tar-read-across tiġi ripetuta għal kull par tas-sustanzi sors jew mira b'tali mod li l-agħar każ jiġi ġustifikat.

L-"approċċ tal-kategorija" jintuża meta r-read-across jintuża bejn diversi sustanzi li huma raggruppati flimkien skont xebh strutturali definita u differenzi permessibbli bejn is-sustanzi. Minhabba x-xebh strutturali, ir-riżultati se jkunu jew simili, jew isegwu mudell regolari. Il-baži għal previżjoni fi ħdan il-grupp għas-sustanza mira għandha tkun espliċita (eż. "l-agħar każ", jew analiżi tax-xejriet).

Innota li taħt REACH, ix-xebh strutturali weħidha mhijiex meqjusa bħala suffiċjenti biex tiġi ġustifikata l-possibbiltà li wieħed ibassar il-karatteristika(iċi) tas-sustanza mira mir-read-across. Id-differenzi fl-istruttura għandhom jiġu spjegati wkoll, jiġifieri għaliex id-differenzi strutturali, jew il-varjazzjonijiet fi ħdan il-grupp, mhumiex meqjusa li jaffettwaw il-karatteristika li qed tiġi prevista.

L-użu ta' [Qafas ta' Valutazzjoni Read-Across](#) (RAAF) jista' jgħinek tivvaluta u, fejn meħtieġ, ittejjeb ir-read-across tiegħek. L-ECHA żviluppat ir-RAAF abbaži tal-aktar tipi ta' approċċ read-across li jokkorru b'mod frekwenti. Dawn huma fformulati bħala xenarji. Kull xenarju huwa kkaratterizzat minn numru ta' kunsiderazzjonijiet xjentifiċi li huma kruċjali sabiex jiġi vvalutat r-read-across. Dawn huma msejha elementi ta' valutazzjoni, li jinkludu ordni loġiku ta' mistoqsijiet u eżiti possibbli (msejha għażliet ta' valutazzjoni) u eżempji.

Li wieħed iwieġeb għal dawn il-mistoqsijiet tgħin biex jiġi ddeterminat il-livell ta' kunfidenza, u l-aċċettabbiltà ġenerali tal-approċċ read-across. Ir-RAAF ġie żviluppat għas-sustanzi monokostitwenti u t-tossikoloġija tas-saħħa tal-bniedem. Madankollu, il-prinċipju li fih jistgħu ukoll japplikaw b'analoġija għall-punti ta' tmiem ambjentali u sustanzi multikostitwenti u UVCB.

Ix-xebh tas-sustanzi

Inti għandek tistabbilixxi l-baži għar-raggruppament tas-sustanzi kimiċi (f'termini tax-xebh tagħhom) bl-użu ta' regoli speċifikati fl-Anness XI, Taqsima 1.5, u elaborati aktar fil-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika tal-ECHA, Kapitolu R.6](#) ta' REACH : (Q)SARs u r-raggruppament ta' sustanzi kimiċi.

Id-definizzjoni tal-approċċ tal-kategorija ma teskludix l-approċċ analogu, fejn fl-aktar forma sempliċi tinkludi sustanza sors waħda u sustanza mira waħda. Madankollu, il-ġustifikazzjoni tal-kategorija hija meqjusa iżjed b'saħħitha meta jkunu miġbura iżjed analogi, u meta jkun

hemm biżżejjed data ta' konnessjoni fost il-membri biex jiġi indikat li huma simili biżżejjed, jew tintwera xejra konsistenti ta' (non)tossicità.

Ix-xebh jista' jkun dovut għal għadd ta' fatturi:

- (i) grupp funzjonali komuni;
- (ii) prodotti prekursori jew disaggregaturi komuni;
- (iii) xejra kostanti fil-potenza li tinbidel; u
- (iv) kostitwenti jew klassi kimika komuni.

Dawn ir-regoli ta' "xebh" jistgħu jintużaw b'mod individwali. Madankollu, jekk il-kategorija (u x-xebh) tiġi ġġustifikata abbażi ta' aktar minn bażi waħda, pereżempju, tul ta' katina biss bħala differenza "permessa" u mogħdija metabolika komuni, jista' jkun hemm iżjed kunfidenza fil-kategorija.

L-ipoteżi għandha tqis kemm ir-rotot ta' esponiment kif ukoll it-tul tal-effetti.

Meta għandha tintuża?

Meta tidentifika diskrepanza fid-data fis-sett tad-data tiegħek u jkun hemm testijiet eżistenti fuq is-sustanzi analogi, għandek tikkunsidra jekk tistax tuża read-across biex tipprevedi l-karatteristiċi intrinziċi tas-sustanza reġistrata tiegħek, abbażi tar-regoli ta' "xebh". Sustanzi analogi jistgħu ukoll jiġu identifikati minn valutazzjonijiet internazzjonali (eż. approċċi ta' kategorija HPV OECD) jew permezz tal-użu ta' għodod esperti, bħall-[Kaxxa tal-għodod tal-QSAR tal-OECD](#).

Jekk jidher illi approċċ ta' raggruppament u read-across potenzjali jeħtieġ li jiġi kkonfermat jew jeħtieġ li jissahħaħ, inti tista' tikkunsidra twettaq jew tipproponi testijiet biex tappoġġja l-kategorija.

Kif għandha tintuża?

Biex tiżviluppa approċċ ta' raggruppament u read-across, inti għandek issegwi l-passi deskritti fil-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.6: \(Q\)SARs u r-raggruppament ta' sustanzi kimiċi](#). Barra minn hekk, tista' tikkunsidra wkoll il-[Gwida OECD dwar ir-raggruppament tas-sustanzi](#).

Kif għandi nikkaratterizza r-raggruppament u r-read-across tas-sustanzi?

Għandek tivvaluta x-xebh strutturali tas-sustanzi mira u sors u l-impatt tad-differenzi strutturali bejn is-sustanzi fuq il-punti ta' tmiem taħt kunsiderazzjoni.

L-informazzjoni tossikokinetika fuq is-sustanzi taħt kunsiderazzjoni, inkluża informazzjoni dwar id-destin metaboliku, tista' ssaħħaħ b'mod konsiderevoli r-robustezza ta' ipoteżi read-across. Fehim ċar tal-profil fiżikokimiku tas-sustanzi sors u mira jgħinek tibni każ read-across.

Id-definizzjoni tar-raggruppament/kategorija għandha tiddokumenta s-similaritajiet kimiċi u xejriet fil-karatteristiċi u/jew attivitajiet li jorbtu l-membri tal-kategorija ma' xulxin. Għandek tkun taf il-konfini (jiġifieri d-dominju tal-applikabbiltà) u r-relazzjoni strutturali bejn il-membri tal-kategorija u tiddefinixxi kriterji ċari għas-sħubija tal-kategorija. Għandek tiddekrivi s-sustanzi kollha tas-sors u l-mira, b'mod kemm jista' jkun komprensiv, inklużi identifikaturi, profili ta' purità/impurità u l-impatt tagħhom fuq il-punti ta' tmiem taħt kunsiderazzjoni.

Il-ġustifikazzjoni li tipprovdha għandha tispjega xjentifikament għaliex ir-read-across huwa possibbli. Jekk ir-read-across ma jkunx fih informazzjoni suffiċjenti, rilevanti u affidabbli fuq is-sustanzi sors u mira biex tiġi ssostanzjata l-ipoteżi read-across, jista' jkun meħtieġ li twettaq jew tipproponi ttestjar ulterjuri biex issaħħaħ il-ġustifikazzjoni għal read-across. Il-ġustifikazzjoni għandha tindirizza wkoll id-differenzi strutturali bejn is-sustanzi biex jintwera li d-differenzi permessi ma jibdlux b'mod sinifikanti t-tossicità prevista.

Fl-aħħar nett, għandek tibni matrici tad-data disponibbli organizzata f'ordni xieraq, u li għandha tirrifletti kwalunkwe xejra jew progressjoni osservata fi ħdan il-grupp. Il-matrici għandha tindika jekk id-data hijiex disponibbli u jekk hemmx riżultati ta' studju primarju affidabbli.

Ikkonsulta l-paġni web tal-ECHA dwar ir-[Raggruppament tas-sustanzi u r-read-across](#), li jipprezentaw l-RAAF, eżempju u dokumenti relatati. Ikkunsidra tuża d-dokument RAAF biex tivvaluta r-read-across tiegħek.

Il-[Kaxxa tal-Għodod tal-QSAR tal-OECD](#) tista' tintuża biex tiġi evalwata l-konsistenza tal-kategorija billi jintuża għadd ta' profilaturi (għarfien ikkodifikat bl-IT, normalment fil-forma ta' siġra tad-deċiżjonijiet). Dawn jinkludu:

- kategorizzazzjoni predefinita tas-sustanzi (eż. kif definit mill-US EPA, jew kif iddefinit fid-dokumenti ta' kategorija OECD);
- profilaturi empiriċi (strutturali) bħal gruppi funzjonali organiċi);
- xebh strutturali, speċifiċi għall-punt ta' tmiem (eż. għall-irritazzjoni/korrużjoni tal-ġilda u l-għajnejn, għal mutaġenicità *in vitro*, eċċ); u
- profilaturi mekkanistiċi (eż. li jeħlu mad-DNA, li jeħlu mal-proteini) u tossikoloġiċi.

Il-previżjoni tar-read-across hija adegwata għall-iskop ta' klassifikazzjoni u ttikkettar u/jew valutazzjoni tar-riskju?

Previżjoni read-across għandha tkun adegwata għall-fini ta' klassifikazzjoni u ttikkettar u/jew valutazzjoni tar-riskju. Pereżempju, ma għandhiex tkun suxxettibbli għal preġudizzju fl-għażla ta' sustanzi sors jew studji sors eż. b'mod li l-periklu mhuwiex stmat. L-adeqwatezza tal-previżjoni għall-iskop tal-klassifikazzjoni u l-itikkettar u/jew il-valutazzjoni tar-riskju taħt REACH tista' tvarja minn dik meħtieġa f'kuntesti oħrajn eż. l-iżvilupp tal-prodott jew skopijiet ta' kkklassifikar tal-periklu. F'każ bħal dan, tista' tkun meħtieġa informazzjoni addizzjonali biex jiġi kkonfermat li l-previżjoni ġenerata hija xierqa f'kuntest regolatorju. Jeħtieġ ukoll li jkun ċar kif il-previżjoni tindirizza kull punt ta' tmiem taħt kunsiderazzjoni minħabba l-komplessitajiet differenti (eż. parametri ewlenin, miri bijoloġiċi) ta' kull punt ta' tmiem. Jista' jkun meħtieġ ukoll li jiġi kkkunsidrat jekk il-previżjoni hijiex xierqa biex tippermetti li tintlaħaq konkluzjoni skont il-kriterji użati għal skopijiet ta' klassifikazzjoni eż. il-previżjoni tindirizza t-tipi ta' effetti u r-relazzjoni tar-rispons għad-doża? Barra minn hekk, karatteristiċi perikolużi oħrajn ta' sustanza mhux koperti jew koperti b'mod parzjali mir-rekwiżiti tal-informazzjoni standard (eż. immunotossicità) jistgħu ukoll ikunu rilevanti għall-fehim tal-perikli u r-riskju li sustanza tista' tipprezenta.

Approċċ ta' raggruppament u read-across meta huwa ddokumentat kif suppost?

Huwa essenzjali li l-ġustifikazzjoni tar-read-across tiġi pprezentata b'mod ċar. Read-across għandha tinkludi identifikazzjoni sodisfaċenti tas-sustanzi sors u mira kollha, inklużi l-kostitwenti u l-profilu ta' purità/impurità. Id-dokumentazzjoni għandu jkun fiha wkoll deskrizzjoni dettaljata tal-ipotezi għar-raggruppament u read-across, inklużi kunsiderazzjonijiet tossikokinetiċi meta tintuża għal punti ta' tmiem tossikoloġiċi. Il-ġustifikazzjoni read-across għandha tinkludi paragun tad-data sperimentali għas-sustanzi sors u mira u matrici ċara tad-data, li tixhet dawl fuq kwalunkwe xejra fi ħdan id-data. Huwa importanti li jiġi dokumentat read-across sew biex tkun tista' ssir evalwazzjoni xierqa minn assessor.

Minbarra dokumentazzjoni tajba, ir-robustezza ta' kategorija jew read-across minn analogu tiddependi mill-validità ta' ipotezi read-across u l-baži xjentifika tagħha, kif ukoll fuq l-evidenza pprezentata.

Il-Gwida tad-dokumentazzjoni hija deskritta fil-[Gwida dwar rekwiżiti tal-informazzjoni u valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.6](#): (Q)SARs u r-raggruppament ta' sustanzi kimiċi.

Karatterizzazzjoni tas-sustanza

Huwa kritiku li tiddefinixxi sew l-istrutturi kimiċi u l-profilu ta' purità tas-sustanzi kollha użati fl-approċċ read-across, peress li d-differenzi fl-impurità jistgħu jaffettwaw l-attività u l-karatteristiċi kimiċi. Id-deskrizzjoni dettaljata tal-kompożizzjoni tas-sustanzi sors u mira tippermetti użu aħjar tad-data disponibbli. Il-[Gwida għall-identifikazzjoni u t-tismija tas-sustanzi taħt REACH u CLP](#) hija rakkomandata għas-sustanzi kollha użati fir-read-across. Is-sustanzi UVCB ukoll għandhom jiġu kkaratterizzati b'mod ċar.

Kif tista' data in vitro tintuża f'read-across u fil-bini tal-kategoriji?

Id-data ġenerata f'testijiet *in vitro* tista' wkoll tintuża bħala materjal ta' konnessjoni bejn is-sorsi u s-sustanzi mira, jekk dan ikun rilevanti. Data *in vitro* jew *ex vivo* tista' tiċċara kunsiderazzjonijiet mekkanistiċi (xebh tossikodinamiku) u żżid r-robustezza tal-ipoteżi read-across, fil-kuntest ta' prodotti metaboliki komuni minn sustanzi simili, jew ADME in ġenerali (xebh tossikokinetiku).

Barra minn hekk data *in vitro* tista' tintuża wkoll biex turi l-valur bijoloġiku tat-"terminoloġija mekkanistika" użata fil-mudelli (Q)SAR eż. tassisti fid-definizzjoni tal-qasam tal-applikabbiltà ta' mudell (Q)SAR.

Kompetenza meħtieġa

Kompetenza xjentifika avvanzata

Jekk tista' tintuża data sperimentali minn sustanza analoga waħda jew iżjed (read-across/raggruppament), bħala alternattiva għall-ittestjar standard; jinbena l-approċċ read-across/tal-kategorija u tiġi żgurata dokumentazzjoni xierqa u affidabbli; jiġu vvalutati l-kundizzjonijiet tal-Anness XI, Taqsima 1.5.

L-użu ta', ġustifikazzjoni għal, u dokumentazzjoni tat-tali data huwa soġġett għal regoli speċifiċi ħafna.

Pariri addizzjonali

1 Għandek tissostanzja l-klejms kollha b'data ta' sostenn. Fid-dossier ta' registrazzjoni għandha dejjem tkun disponibbli evidenza fattwali, bħala RSS, ipprezentata b'mod individwali f'rekord ta' studju ta' punt ta' tmiem. Għalhekk, referenza sempliċi għal valutazzjonijiet oħrajn (eż. f'dossiers ta' registrazzjoni oħrajn jew siti web oħrajn jew imwettqa taħt oqfsa leġislattivi oħrajn) mhux se tiġi aċċettata mill-ECHA. Rapporti u informazzjoni oħra ta' sostenn tista' tiġi mehmuża mad-dossier

2 Ġustifikazzjoni read-across aċċettabbli hija normalment ibbażata fuq linji multipli ta' evidenza. Għandhom jitqiesu wkoll rotot differenti ta' esponiment u forom tas-sustanza. Kunsiderazzjoni ta' informazzjoni minn studji dwar it-tossikokinetika tista' ttejjeb ir-robustezza tal-ipoteżi read-across.

3 Id-dokumentazzjoni għandha tiddettalja liema punti ta' tmiem ta' periklu huma koperti mir-read-across, u għandha tiġi identifikata s-sustanza kimika fis-sors użata għar-read-across. Huwa wkoll importanti li l-punteġġi ta' affidabbiltà jirriflettu s-*suppożizzjonijiet* ta' xebh. Għaldaqstant, punteġġ Klimisch ta' 1 (affidabbli mingħajr restrizzjonijiet) m'għandux normalment jintuża għal riżultati derivati minn read-across.

4 Paragun ta' data sperimentali għal punti ta' tmiem ta' perikolu għall-membri kollha tal-kategorija (ippreżentat ukoll f'matriċi tad-data tabulari) huwa rrakkomandat, u dan idealment ikun jenfazizza x-xejriet fi ħdan il-kategorija.

5 FI-IUCLID, għandek tispeċifika f'kull rekord ta' studju tal-punt ta' tmiem (ESR), jekk l-identità tas-sustanza tat-test tvarjax minn dik definita fit-taqsimha 1 tad-dossier (jiġifieri sustanza rreġistrata). Barra minn hekk, struzzjonijiet fuq kif tirrapporta read-across f'IUCLID jingħataw fil-[Manwal "Kif tipprepara dossiers ta' reġistrazzjoni u PPORD"](#).

6 Reading across għal informazzjoni li għadha ma ġiex ġġenerata (eż. wara l-preżentazzjoni ta' proposta ta' ttestjar) fuq sustanzi analogi mhuwiex adattament validu. F'dan il-każ, inti tindika li l-istudju sperimentali huwa ppjanat u tagħmel referenza għas-sustanza analoga li għaliha t-test huwa propost.

7 Fejn is-sustanzi jkunu ġew aċċettati bħala membri ta' kategoriji taħt programmi regolatorji oħrajn (pereżempju kategoriji OECD HPV), inti għandek tirreferi għalihom fil-faxxiklu. Inti għandek madankollu tinkludi l-informazzjoni kollha disponibbli (inkluża informazzjoni li saret disponibbli wara valutazzjoni fil-programm regolatorju l-ieħor) u tivvaluta mill-ġdid il-validità tal-kategorija skont ir-rekwiżiti tal-informazzjoni ta' REACH.

Links utli

Reviżjoni tas-Sistema ta' Traċċar għal metodi tal-ittestjar alternattivi ([TSAR](#)) mid-DG JRC

TSAR hija għodda li tipprovdi ħarsa trasparenti lejn l-istatus ta' metodi alternattivi tat-test hekk kif jipprograw minn protokoll purament xjentifiċi ppreżentati għal prevalidazzjoni għal li jiġu użati b'mod attiv f'kuntest regolatorju.

Ċentru Ewropew għall-Validazzjoni ta' Metodi Alternattivi ([ECVAM](#))

[OECD](#): Organizzazzjoni li tipprovdi Linji Gwida tal-Ittestjar biex jiġu vvalutati s-sustanzi kimiċi

[Regolament dwar il-Metodi tal-Ittestjar KE](#) (Regolament tal-Kunsill (KE) Nru 440/2008)

Aktar referenzi mis-sit web tal-ECHA

[Kif tipprepara dossiers ta' reġistrazzjoni u PPORD.](#)

[Gwida prattika dwar Kif tuża u tirrapporta \(Q\)SARs](#)

[Gwida prattika għall-maniġers tal-SME u l-koordinaturi ta' REACH](#)

[Gwida dwar ir-Reġistrazzjoni](#)

[Gwida dwar il-qsim tad-data](#)

[Raggruppament tas-sustanzi u read-across](#), inkluż l-RAAF

[Webinars tal-ECHA](#) dwar kif tuża data in vitro, read-across, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

AĠENZIJA EWROPEA GHAS-SUSTANZI KIMIĊI
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU