

Guida pratica

Uso di alternative alla sperimentazione sugli animali per adempiere le prescrizioni in materia di informazione relative alla registrazione ai sensi del regolamento REACH

Versione 2.0 – Luglio 2016

ABC

Versione	Modifiche
Versione 1.0	Prime versioni delle guide pratiche 1, 2, 4, 5, 6 e 10
Versione 2.0	Sintesi delle precedenti guide pratiche (GP) relative alle diverse aree. L'aggiornamento riguarda i seguenti elementi: capitolo 2: (GP10) come evitare sperimentazioni inutili sugli animali; capitolo 3.3: (GP4) come presentare le omissioni di dati; capitolo 3.1 e 4.1: (GP2) come presentare metodi basati sul peso dell'evidenza; capitolo 4.2: aggiornamento separato di GP5: come presentare le QSAR (titolo: «Uso e presentazione di (Q)SAR»); capitolo 4.3: (GP1) come presentare dati <i>in vitro</i> ; capitolo 4.4: (GP6) come presentare read-across e categorie.

Guida pratica: uso di alternative alla sperimentazione sugli animali per adempiere le prescrizioni in materia di informazione relative alla registrazione ai sensi del regolamento REACH

Riferimento: ECHA-16-B-25-IT
Cat. numero: ED-AE-16-114-IT-N
ISBN: 978-92-9495-184-7
ISSN: 1831-6751
DOI: 10.2823/085515
Data di pubblicazione: 19 luglio 2016
Lingua: IT

© Agenzia europea per le sostanze chimiche, 2016
Copertina © Agenzia europea per le sostanze chimiche

La riproduzione è autorizzata a condizione che la fonte sia indicata nel modo seguente:
«Fonte: Agenzia europea per le sostanze chimiche, <http://echa.europa.eu/>», e previa notifica scritta all'unità di comunicazione dell'ECHA (publications@echa.europa.eu).

Per inviare eventuali osservazioni o domande relative al presente documento, utilizzare il modulo per la richiesta di informazioni (riportando il riferimento e la data di pubblicazione), reperibile alla pagina Contatti dell'ECHA all'indirizzo:
<http://echa.europa.eu/it/contact>

Clausola di esclusione dalla responsabilità: Questa è una traduzione di lavoro di un documento originariamente pubblicato in inglese. Il documento originale è disponibile sul sito web dell'ECHA.

Agenzia europea per le sostanze chimiche

Indirizzo: casella postale 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia
Sede: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

Indice

1. INTRODUZIONE	4
1.1 A chi si rivolge questa guida?	4
1.2 Messaggi essenziali	4
2. OBBLIGHI GENERALI DEI DICHIARANTI	6
3. ADEMPIERE LE PRESCRIZIONI IN MATERIA DI INFORMAZIONE: UN PROCESSO IN QUATTRO FASI	8
3.1 Utilizzo delle informazioni esistenti	11
3.2 Condivisione dei dati	17
3.3 Omissione di dati	18
3.4 Produzione di nuovi dati e presentazione di proposte di sperimentazione	23
4. ALTERNATIVE PER EVITARE LA SPERIMENTAZIONE SUGLI ANIMALI	24
4.1 Peso dell'evidenza	24
4.2 (Q)SAR	31
4.3 Dati <i>in vitro</i>	34
4.4 Read-across e categorie	41

Indice delle figure

Figura 1: relazione tra le prescrizioni in materia di informazione standard (IR) e le possibili alternative alla sperimentazione (sugli animali)	5
Figura 2: panoramica del processo iterativo di raccolta di informazioni volto a evitare sperimentazioni superflue sugli animali	9
Figura 3: schema decisionale per l'omissione/l'adattamento di prescrizioni in materia di informazione standard	19
Figura 4: schema per identificare un risultato mediante (Q)SAR adeguato	31

1. Introduzione

Il regolamento REACH¹ prescrive che nuove informazioni sulle proprietà pericolose siano generate evitando sperimentazioni inutili sugli animali, laddove possibile.

La presente guida pratica ha lo scopo di informare i dichiaranti circa l'obbligo di evitare sperimentazioni superflue sugli animali vertebrati, ma di continuare ad assicurare la disponibilità informazioni sufficienti sulle proprietà delle sostanze chimiche per la classificazione e la valutazione dei rischi. A tal fine, illustra le sempre più numerose opportunità per l'uso di alternative alla sperimentazione sugli animali e chiarisce come presentarle correttamente.

Questa guida fornisce inoltre raccomandazioni, sulla base dell'esperienza maturata finora dall'ECHA, in merito alle procedure di registrazione e di valutazione dei fascicoli. Il documento non descrive tuttavia le prescrizioni per superare il controllo di completezza della registrazione, informazioni che sono riportate nell'allegato 2 del [manuale «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD).

È possibile consultare altresì la [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica](#) (compresi i capitoli R2, R3, R4, R5, R6 e R7). Questi documenti d'orientamento più dettagliati offrono esempi e chiarimenti relativi ai concetti introdotti nel presente testo.

Infine, l'ECHA fornisce informazioni anche nella [Practical Guide for SME Managers and REACH coordinators](#) (Guida pratica per manager di PMI e coordinatori REACH), al capitolo 2.2.

1.1 A chi si rivolge questa guida?

La presente guida è stata pensata espressamente per fabbricanti e importatori di sostanze chimiche (e i relativi rappresentanti esclusivi) e dovrebbe risultare utile in particolare per le piccole e medie imprese ([PMI](#)) soggette a responsabilità ai sensi dei regolamenti REACH o CLP.

Inoltre, il documento è indicato per le organizzazioni di ricerca a contratto e per i consulenti che forniscono servizi ai dichiaranti. Può anche agevolare i dichiaranti nell'assumere decisioni in merito alle registrazioni e nel valutare i suggerimenti che possono ricevere da terzi. Infine, può risultare utile per le società ubicate al di fuori dell'Unione europea (UE) che esportano sostanze chimiche nell'UE.

1.2 Messaggi essenziali

La presente guida pratica può essere sintetizzata in pochi messaggi fondamentali.

1. Seguire le «quattro fasi» per adempiere le prescrizioni in materia di informazione:
 - (i) raccolta e condivisione delle informazioni esistenti;
 - (ii) determinazione delle informazioni necessarie;
 - (iii) identificazione delle informazioni mancanti; e
 - (iv) produzione di nuovi dati o proposta di una strategia di sperimentazione.
2. Condividere i dati con altri (potenziali) dichiaranti (nei SIEF per sostanze soggette a un regime transitorio) o con precedenti dichiaranti. Richiedere ai precedenti dichiaranti le informazioni esistenti circa le sperimentazioni sugli animali vertebrati.

¹ Regolamento (CE) n. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH).

3. In alcuni casi è possibile rimettersi all'omissione di dati se questa è giustificata in conformità delle prescrizioni del regolamento REACH (allegati da VII a X, seconda colonna e/o allegato XI).
4. Se è necessario produrre nuovi dati, la sperimentazione sugli animali costituisce l'*extrema ratio*. In alcuni casi questa soluzione richiede l'approvazione preventiva dell'ECHA. Visto l'obbligo di vagliare metodi alternativi, i dichiaranti devono registrare le considerazioni in base alle quali hanno ritenuto necessario produrre informazioni utilizzando animali vertebrati. È possibile che venga richiesto di presentare le considerazioni relative a metodi alternativi.
5. Al fine di trarre conclusioni per diverse prescrizioni in materia di informazione, possono essere utilizzati metodi alternativi invece della sperimentazione diretta. Il regolamento REACH delinea le seguenti alternative: approccio basato sul peso dell'evidenza, metodi *in vitro*, modelli di relazione quantitativa struttura-attività (QSAR) e read-across/categorie. Tuttavia, le prescrizioni variano a seconda degli end point. Il livello delle informazioni dovrebbe essere equivalente a quello prodotto dalle sperimentazioni standard.
6. Documentare che siano soddisfatte le condizioni formali indispensabili per l'uso di dati alternativi, compreso il fatto che questi siano stati ottenuti con metodi convalidati e che i risultati siano adeguati ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.
7. Sono necessari fascicoli di buona qualità. Si noti che se l'ECHA dovesse individuare dati inadeguati, le informazioni mancanti potranno essere richieste in una fase successiva.

Sono disponibili informazioni più dettagliate sulle strategie di sperimentazione integrate per soddisfare le prescrizioni in materia di informazione (vedere la [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.7a: Endpoint specific guidance](#) (Orientamenti specifici sugli end point)).

Figura 1: relazione tra le prescrizioni in materia di informazione standard (IR) e le possibili alternative alla sperimentazione (sugli animali)



2. Obblighi generali dei dichiaranti

Valutazione dei pericoli e dei rischi che le sostanze chimiche comportano: la finalità generale di entrambi i regolamenti REACH e CLP² è garantire un elevato livello di tutela della salute umana e dell'ambiente.

A questo scopo sono necessarie informazioni adeguate sulle proprietà delle sostanze chimiche, che consentano di adottare decisioni sulla classificazione, sull'etichettatura e/o sulla valutazione dei rischi. Pertanto, il regolamento REACH richiede ai dichiaranti di registrare le proprie sostanze chimiche e di adempiere le prescrizioni in materia di informazione di cui agli articoli 10 e 12 in combinato disposto con gli allegati da VI a XI del regolamento REACH.

Il regolamento CLP non prescrive nuovi studi³. Tuttavia, i dichiaranti hanno l'obbligo di procurarsi e valutare tutte le informazioni pertinenti a disposizione per classificare le proprie sostanze e miscele. In pratica, ciò significa che molte sostanze chimiche possono essere classificate sulla base dei dati ottenuti durante la preparazione della registrazione ai sensi del regolamento REACH.

Condivisione dei risultati di sperimentazioni su animali vertebrati: per evitare sperimentazioni superflue sugli animali, in primo luogo i dichiaranti sono obbligati, ai sensi del regolamento REACH, a condividere i risultati delle sperimentazioni sugli animali vertebrati con i codichiaranti della medesima sostanza e a creare una trasmissione congiunta.

Il regolamento REACH richiede che i dichiaranti innanzitutto raccolgano e condividano le informazioni esistenti, determinino le informazioni necessarie, poi identifichino le informazioni mancanti e solo allora, se necessario, producano nuovi dati o propongano una strategia di sperimentazione.

A seconda della sostanza chimica e dell'end point, la conclusione potrebbe essere che le informazioni esistenti sui pericoli per la salute umana e per l'ambiente sono inadeguate e che dovranno essere generate nuove informazioni.

Le informazioni relative alle proprietà delle sostanze chimiche possono essere prodotte con soluzioni diverse dalle sperimentazioni, purché siano soddisfatte le condizioni di cui al regolamento REACH. Tuttavia, in molti casi l'unico modo per colmare le lacune informative è costituito da ulteriori sperimentazioni.

Il ricorso alla sperimentazione su animali vertebrati è ammissibile solo come misura di extrema ratio: il regolamento REACH richiede specificamente che le informazioni vengano prodotte, ove possibile, con soluzioni diverse dalle sperimentazioni sugli animali vertebrati. In altre parole, le sperimentazioni sugli animali sono consentite solo come misura di *extrema ratio*, quando tutte le altre fonti di dati sono state esaurite.

Metodi di prova alternativi quali le sperimentazioni *in vitro* sono in continua evoluzione e le prescrizioni in materia di informazione standard del regolamento REACH vengono adeguate di conseguenza. Tuttavia, molte delle prescrizioni in materia di informazione, in particolare per le sostanze chimiche registrate in alto tonnellaggio, si basano ancora su metodi di prova standard su animali vertebrati per prevedere gli effetti delle sostanze chimiche sugli esseri umani e sull'ambiente. Nondimeno, esistono alternative per valutare le proprietà delle sostanze anche per questi end point, come i read-across e il raggruppamento.

² Regolamento (CE) n. 1272/2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele.

³ Fatta eccezione per le proprietà fisico-chimiche, che non rientrano nell'ambito del presente documento.

Qualora risultino necessarie nuove sperimentazioni sugli animali, la normativa prescrive che vengano utilizzati approcci scientificamente validi per l'attuazione delle «tre R»: ridurre, raffinare o rimpiazzare l'uso di animali.

Deve essere eseguita e condotta la sperimentazione meno grave che utilizzi il minor numero di animali in condizioni che provochino la minor quantità di dolore, sofferenza, angoscia e danno prolungato. La sperimentazione deve essere condotta nel rispetto delle disposizioni della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici e servendosi di metodi riconosciuti previsti dal regolamento sui metodi di prova (regolamento (CE) n. 440/2008).

Per tutti gli studi che devono adempiere le prescrizioni di cui all'allegato IX o X del regolamento REACH e per alcuni studi che danno seguito alle prescrizioni di cui all'allegato VIII, i dichiaranti devono presentare proposte di sperimentazione e ricevere l'approvazione dell'ECHA prima che sia consentita l'esecuzione della sperimentazione.

In base alle procedure di valutazione del regolamento REACH, l'ECHA esamina le eventuali proposte di sperimentazione e può anche selezionare un fascicolo per eseguire un controllo di conformità. Se, durante l'esame del fascicolo, l'ECHA rileva che non sembrano essere stati utilizzati metodi alternativi disponibili, l'Agenzia può richiedere ai dichiaranti di chiarire la questione. In assenza di chiarimenti, l'ECHA può informare le autorità dello Stato membro circa la potenziale non conformità. I dichiaranti dovrebbero pertanto documentare le proprie giustificazioni sul motivo per cui è stato necessario generare nuovi studi sugli animali.

Infine, è obbligatorio aggiornare il proprio fascicolo, senza indebito ritardo, con le informazioni e gli studi nuovi disponibili.

3. Adempiere le prescrizioni in materia di informazione: un processo in quattro fasi

In quanto dichiarante, è necessario ottenere dati sulle proprie sostanze chimiche così come specificato negli allegati da VI a X del regolamento REACH. Nell'allegato VI del regolamento REACH è riportato un processo di base suddiviso in quattro fasi per l'adempimento delle prescrizioni in materia di informazione. Si noti che tali fasi non sono necessariamente consecutive. I

n pratica, si tratta di un processo iterativo, illustrato anche nella figura 2 sottostante. In questa sede si offre una panoramica dei passaggi consigliati per definire una strategia corretta e per garantire che si evitino sperimentazioni superflue sugli animali e prove duplicate.

Un processo comparabile può essere utilizzato per la classificazione delle sostanze chimiche, sebbene, ai sensi del regolamento CLP, non vi sia alcun obbligo di condurre nuovi studi.

Fase 1 – Raccolta e condivisione delle informazioni esistenti

Raccogliere e condividere tutte le informazioni esistenti disponibili è il primo passaggio nel processo di adempimento delle prescrizioni in materia di informazione. Ciò è ulteriormente spiegato nei capitoli 3.1 e 3.2.

Fase 2 – Determinazione delle informazioni necessarie

In base agli allegati da VII a X del regolamento REACH, il dichiarante deve identificare le prescrizioni in materia di informazione standard in merito alle proprietà intrinseche della sostanza, applicandole al tonnellaggio prodotto o importato, poiché è necessario rispettare tali prescrizioni. Occorre inoltre individuare, sulla base dell'allegato VI, tutte le informazioni necessarie sull'identità della sostanza.

In questa fase si dovrebbero già prendere in considerazione anche tutte le possibili opzioni per adattare od omettere le prescrizioni in materia di informazione come indicato nella colonna 2 degli allegati da VII a X (norme specifiche per end point) e nei punti dell'allegato XI (criteri generali per l'adattamento delle informazioni richieste). Queste saranno discusse più avanti (vedere capitoli 3.3 e 4).

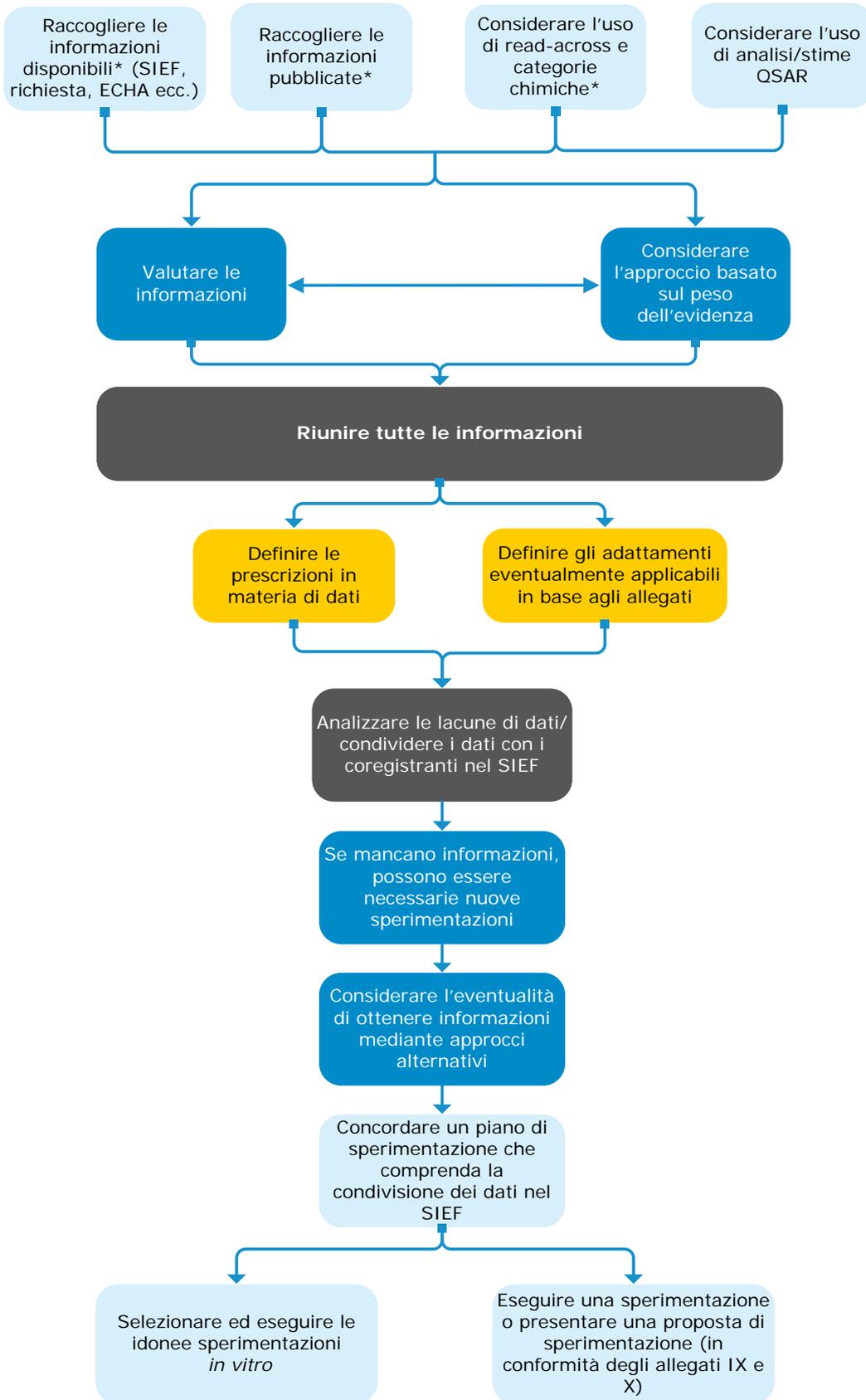
Fase 3 – Identificazione delle informazioni mancanti

Dopo avere raccolto nella fase 1 tutte le informazioni pertinenti e affidabili disponibili, il dichiarante confronta le informazioni necessarie sulla sostanza identificate nella fase 2, per verificare se sono presenti lacune nei dati richiesti.

Fase 4 – Produzione di nuovi dati o proposta di una strategia di sperimentazione

Se viene identificata una mancanza di dati nella fase 3, allora è necessario generare nuove informazioni. Ciò è ulteriormente spiegato nel capitolo 3.4.

Figura 2: panoramica del processo iterativo di raccolta di informazioni volto a evitare sperimentazioni superflue sugli animali



* È necessario avere il diritto a usare le informazioni.

3.1 Utilizzo delle informazioni esistenti

Il dichiarante dovrebbe raccogliere tutte le informazioni pertinenti disponibili sulle proprietà intrinseche della propria sostanza, come proprietà fisico-chimiche, destino ambientale, tossicità e tossicità per i mammiferi, nonché uso ed esposizione, indipendentemente dal fatto che le informazioni su un determinato end point siano richieste per lo specifico livello di tonnellaggio.

Sono incluse tutte le informazioni disponibili, adeguate e attendibili, provenienti dal dichiarante stesso o da altri proprietari e fonti di dati:

- dati esistenti sulla sostanza, derivanti da sperimentazioni o da altre fonti (ad esempio, pubblicazioni scientifiche);
- produzione e tutti gli usi della sostanza, informazioni sull'esposizione per l'uomo e per l'ambiente e le eventuali relative misure di gestione dei rischi;
- dati su sostanze analoghe qualora siano possibili read-across o l'inserimento in una categoria chimica (si consideri l'ipotesi di contattare i SIEF con sostanze correlate);
- risultati stimati derivanti da (Q)SAR, se sono disponibili modelli idonei;
- qualsiasi altra informazione che possa sostenere un approccio basato sul peso dell'evidenza per colmare la mancanza di dati relativi a specifici end point, se appropriato.

Il regolamento REACH prescrive di includere nel fascicolo tecnico tutte le informazioni pertinenti e disponibili. Come requisito minimo, il dichiarante deve fornire le informazioni standard specificate negli allegati da VII a X del regolamento REACH, poiché pertinenti per il tonnellaggio della registrazione.

In pratica, dopo avere raccolto e valutato tutte le informazioni esistenti, il dichiarante deve selezionare quelle che sono **pertinenti, adeguate e attendibili**. Sulla base di questa valutazione, occorre presentare tutte le informazioni che sono state utili per adempiere le prescrizioni relative a ogni specifico end point della sostanza e comunicare tutti i dati che sono stati necessari a dimostrarne l'impiego sicuro. Sebbene un end point derivante da uno studio pertinente, adeguato e di elevata qualità sia, in linea di principio, sufficiente a soddisfare le prescrizioni in materia di informazione, più dati vengono forniti, più esaurienti saranno le conclusioni.

Secondo l'allegato XI, punto 1.1, del regolamento REACH, l'utilizzo di dati esistenti può essere considerato una valida giustificazione per reputare la sperimentazione scientificamente non giustificata laddove le condizioni stipulate siano soddisfatte. Utilizzando e comunicando i dati esistenti in modo corretto, si contribuirà a evitare sperimentazioni superflue sugli animali. La presentazione appropriata delle informazioni esistenti costituisce inoltre la base per l'uso di alternative, come l'approccio basato sul peso dell'evidenza (vedere il capitolo 4.1), i read-across o il raggruppamento (vedere il capitolo 4.4).

Come procedere?

Criteri generali per assegnare un punteggio alle informazioni

- I criteri generali per assegnare un punteggio alle informazioni sono attendibilità, pertinenza e adeguatezza e sono descritti in dettaglio nella [Guida alle prescrizioni in](#)

[materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.4](#). In breve, questi termini sono stati definiti da Klimisch et al. (1997)⁴ nel modo seguente:

- **pertinenza**: riguarda la misura in cui i dati e le sperimentazioni sono appropriati per una particolare identificazione dei pericoli o caratterizzazione dei rischi;
- **attendibilità**: valuta la qualità intrinseca di una relazione o di una pubblicazione sulla sperimentazione in riferimento preferibilmente a una metodologia standardizzata e al modo in cui la procedura sperimentale e i risultati sono descritti per fornire prova della chiarezza e della plausibilità dei risultati. L'attendibilità dei dati è strettamente correlata all'attendibilità del metodo di prova utilizzato per generare i dati (vedere la sezione R.4.2 della guida);
- **adeguatezza**: definisce l'utilità dei dati ai fini della valutazione dei pericoli/rischi. Se vi è più di uno studio per ciascun end point, il peso massimo è dato agli studi più pertinenti e attendibili. Per ogni end point devono essere preparati sommari esaurienti per gli studi chiave.

Pertinenza delle informazioni per identificare i pericoli e i rischi

La pertinenza delle informazioni si riferisce alla misura in cui i dati e le sperimentazioni sono appropriati per una particolare identificazione dei pericoli o caratterizzazione dei rischi. Non è limitata ai dati effettivi ma può riguardare anche altri tipi di informazioni.

Nel valutare la pertinenza, si dovrebbero prendere in considerazione i seguenti aspetti:

- la pertinenza dell'end point: gli effetti analizzati in uno studio dovrebbero essere chiaramente correlati alla tossicità della sostanza (ad esempio, effetti fisici, effetti dovuti a fattori di complicazione non sono pertinenti);
- la pertinenza del materiale di prova: il materiale di prova dovrebbe essere equivalente alla sostanza registrata;
- la pertinenza del metodo e delle condizioni di prova: le condizioni utilizzate non dovrebbero variare troppo rispetto a quelle delle direttive di sperimentazione approvate a livello internazionale;
- la pertinenza dei dati alternativi: ad esempio, quando si utilizzano approcci (Q)SAR, read-across, per categorie o *in vitro*, si dovrebbe accertare che questi siano applicabili alla sostanza (verificando, ad esempio, ambito di applicabilità dei modelli (Q)SAR, coerenza della categoria, pertinenza degli effetti *in vitro*).

Attendibilità delle informazioni per identificare i pericoli e i rischi

Le informazioni pertinenti devono essere sufficientemente attendibili per essere prese in considerazione quando si identificano i pericoli e i rischi, come indicato nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.4](#). Si dovrebbero presentare informazioni soltanto nel caso in cui siano disponibili prove che attestino la pertinenza, l'attendibilità e l'adeguatezza dei relativi contenuti.

L'attendibilità viene dunque misurata in base alla qualità dello studio, al metodo utilizzato, alla presentazione dei risultati e alla conclusione. Pertanto, l'attendibilità di una prova può derivare dalla qualità della relazione sulla sperimentazione, dall'utilizzo di una metodologia

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

standardizzata e dal modo in cui sono descritti la procedura di sperimentazione e i risultati.

Per comunicazioni sull'attendibilità di un dato studio, il dichiarante deve assegnare, per tutte le informazioni fornite nel fascicolo tecnico, un punteggio in base al sistema di Klimisch:

- 1 = attendibile senza restrizioni;
- 2 = attendibile con restrizioni;
- 3 = non attendibile;
- 4 = non attribuibile.

Adeguatezza delle informazioni per identificare i pericoli e i rischi

L'adeguatezza rappresenta sostanzialmente l'utilità delle informazioni ai fini della valutazione dei pericoli e dei rischi.

Le informazioni presentate necessitano anche di essere adeguate per una particolare identificazione dei pericoli o caratterizzazione dei rischi; dovrebbero consentire un processo decisionale chiaro per stabilire se la sostanza risponde ai criteri di classificazione e permettere di derivare valori appropriati DNEL/PNEC per la valutazione dei rischi.

Quantità

In aggiunta a quanto sopra, nel valutare il peso dell'evidenza va considerato anche il criterio della quantità, soprattutto quando sono disponibili più fonti di informazioni per costituire il peso dell'evidenza e adattare lo studio di end point richiesto. Per il peso dell'evidenza complessivo sono necessarie molteplici informazioni. Come indicato sopra, più elementi di evidenza sono disponibili, specie in presenza di informazioni contraddittorie, meglio è.

Fonti di dati comuni e rispettivo punteggio

Le seguenti fonti possono fornire informazioni utili:

- manuali e banche dati;
- studi esistenti, dati precedenti;
- studi epidemiologici e altri dati sull'uomo;
- previsioni (Q)SAR;
- metodi di prova *in vitro* e nuovi metodi di prova;
- read-across.

Il dichiarante deve verificare di avere il diritto di utilizzare tali dati ai fini della registrazione (vedere anche la [Guida alla condivisione dei dati](#)).

Informazioni riportate in manuali e banche dati

Nel caso di sostanze chimiche studiate in modo approfondito, per quanto riguarda i parametri fisico-chimici, tossicologici ed ecotossicologici può essere accettabile l'utilizzo di valori ottenuti a partire da dati esaminati con un processo *inter pares*. Al momento di considerare l'attendibilità, è opportuno assegnare a tali fonti di dati un punteggio pari a 2 («attendibile con restrizioni»), visto che si presuppone che siano state consultate varie fonti, che siano state valutate la metodologia di sperimentazione e l'identità della sostanza di prova e che sia stato selezionato un valore attendibile e rappresentativo per l'end point. Se è stato condotto tale processo di analisi, ciò dovrebbe essere dichiarato nell'introduzione al manuale oppure indicato nelle informazioni sintetiche per una banca dati on line.

Nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R7a](#) (tabella R.7.1-2) sono segnalati testi di riferimento e raccolte di dati utili che contengono dati fisico-chimici sottoposti a esame *inter pares*.

Le banche dati on line, come le [banche dati partecipanti](#) sull'eChemPortal dell'OCSE, costituiscono utili fonti di dati, in particolare se forniscono un riferimento per il valore selezionato, ed evidenziano dove si trovano ulteriori dati. Si tenga presente che si dovrebbe controllare e indicare come riferimento la fonte originaria dei dati, piuttosto che citare direttamente la banca dati (o la fonte secondaria), perché queste banche dati sono di solito derivate esse stesse.

Quando si utilizzano dati provenienti solo da molteplici fonti derivate, è essenziale elaborare un approccio basato sul peso dell'evidenza (per maggiori informazioni vedere il capitolo 4.1), allo scopo di accertare che sia stato selezionato un valore appropriato per l'end point di interesse. In generale non è accettabile usare un'unica fonte derivata, sottoposta a esame *inter pares*, senza apportare ulteriori evidenze di supporto.

Oltre a informazioni di supporto quali dati di fabbricazione, previsioni QSAR attendibili e/o dati tratti da fonti che possono non essere state sottoposte a esame *inter pares*, il fascicolo tecnico dovrebbe presentare valori ricavati da molteplici fonti autorevoli di dati.

Ai valori relativi alle proprietà fisico-chimiche ottenuti dalle schede di dati di sicurezza dei materiali e a tutti gli altri dati tecnici della società può essere assegnato solo un punteggio di attendibilità pari a 4 (ossia non attribuibile), a meno che non siano fornite informazioni dettagliate quali la metodologia sperimentale e la sostanza di prova, in modo da consentire la preparazione di un sommario (esauriente) di studio e una valutazione indipendente dell'attendibilità dello studio.

È difficile trarre conclusioni generali per quanto riguarda l'attendibilità di ogni fonte di dati per un singolo parametro. I revisori devono garantire che l'identità della sostanza di prova, il metodo di prova e il risultato siano attendibili.

Studi esistenti, vecchi dati

Non esiste una definizione di «vecchio studio», ma si possono fare due distinzioni:

(i) studi condotti in conformità dei principi della buona pratica di laboratorio di cui alla direttiva 2004/10/CE e studi eseguiti prima della definizione del sistema della buona pratica di laboratorio (1987). L'attendibilità di studi non conformi con la buona pratica di laboratorio dovrebbe essere verificata caso per caso con il sistema di punteggio di Klimisch e dipenderà sostanzialmente dalla qualità della relazione di studio;

(ii) studi eseguiti secondo il più recente regolamento della Commissione o le più attuali linee guida dell'OCSE. L'equivalenza rispetto alla più recente linea guida dovrebbe essere considerata caso per caso.

Sebbene l'allegato XI del regolamento REACH consenta chiaramente l'uso di studi esistenti, i dati desunti da vecchi studi non condotti secondo le attuali linee guida sulla sperimentazione possono essere meno attendibili o pertinenti, dal momento che la linea guida seguita potrebbe non essere coerente con quelle più recenti. In particolare, qualora i parametri misurati fossero inferiori di numero (o differenti), le relazioni e l'assicurazione della qualità possono non essere adeguate. Per questo motivo, tali studi possono risultare meno attendibili e, pertanto, non idonei a essere considerati studi chiave.

Tuttavia, essi possono essere adeguati nel contesto di un approccio basato sul peso dell'evidenza o come studi di supporto. Allo scopo di permettere all'ECHA di valutare questi dati non standard, il dichiarante dovrebbe fornire la maggiore quantità possibile di

documentazione, presentando tra l'altro una descrizione dettagliata dello studio, del metodo di prova e del materiale di sperimentazione impiegati e specificando eventuali deviazioni o anomalie. Se le informazioni per documentare un sommario esauriente di studio completo in IUCLID non sono sufficienti, è più opportuno presentare lo studio come studio di supporto.

Dati storici sull'uomo

Ai sensi dell'allegato XI, punto 1.1.3, possono essere utilizzati dati storici sull'uomo per motivare il fatto che la sperimentazione non sia giustificata sul piano scientifico, qualora siano soddisfatte le condizioni stipulate.

Può essere utile includere dati epidemiologici e altri dati sull'esposizione dell'uomo, come avvelenamento accidentale o esposizione professionale, studi clinici o relazioni di casi in un approccio basato sul peso dell'evidenza. Deve essere fornita una documentazione adeguata e attendibile in relazione ai criteri dell'allegato XI, punto 1.1.3, per la valutazione dell'adeguatezza dei dati.

Previsione (Q)SAR

La considerazione di una previsione (Q)SAR valida può fornire ulteriori prove. Precisioni e orientamenti sull'utilizzo di dati (Q)SAR sono disponibili nella [guida pratica «Uso e presentazione delle \(Q\)SAR»](#) e nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6](#).

Metodi di prova *in vitro* e nuovi metodi di prova

I test *in vitro* possono essere una fonte di prove. Ulteriori dettagli sono forniti nel capitolo 4.3 sottostante.

Il punto 1.2 dell'allegato XI del regolamento REACH dichiara che «nuovi metodi di prova non ancora inclusi nei metodi di prova di cui all'articolo 13, paragrafo 3», ed eventualmente ancora nella fase di prevalidazione, possono essere considerati in un approccio basato sul peso dell'evidenza. Le informazioni generate utilizzando metodi *in vitro* possono essere utili per fornire ulteriori prove che contribuiscano a spiegare i risultati dei test *in vivo*. In particolare, dati metabolici e cinetici prodotti *in vitro* possono agevolare l'identificazione della modalità di azione se combinati con dati derivanti da test *in vivo*, oltre a facilitare lo sviluppo di modelli cinetici. Si tenga presente che i dati *in vitro* devono essere riportati in modo sufficientemente dettagliato nel fascicolo di registrazione, per consentire di valutare la pertinenza nella valutazione dei rischi.

Read-across

Può essere preso in esame l'uso di informazioni generate con una sostanza chimica analoga o nell'ambito di una categoria chimica (vedere la [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6](#) e capitolo 4.4).

Competenze necessarie

Competenze amministrative	Se i risultati disponibili di una prova, insieme ai relativi punteggi Klimisch, possono essere inseriti direttamente nel fascicolo di registrazione.
Competenze scientifiche	Se i risultati disponibili richiedono l'impostazione di punteggi Klimisch o un'interpretazione, per trarre conclusioni su un valore pertinente per un'ulteriore valutazione.
Competenze scientifiche avanzate	Se molteplici fonti di prova, ad esempio dati sperimentali, possono essere utilizzate come alternative alla sperimentazione

standard. L'utilizzo, la giustificazione scientifica e la documentazione attendibile di tali dati sono soggetti a norme ben precise.

Se altri dati scientifici devono essere negoziati con altri dichiaranti sulla base di risultati scientifici provenienti da dati sperimentali o di altro tipo.

3.2 Condivisione dei dati

Ai sensi del regolamento REACH, la condivisione dei dati è un obbligo per i dichiaranti della stessa sostanza chimica, in quanto costituisce la soluzione principale per evitare sperimentazioni superflue sugli animali. Pertanto, eventuali studi condotti da un dichiarante con l'uso di animali vertebrati devono essere condivisi, in modo che possano essere utilizzati da tutti i codichiaranti che ne hanno necessità. Inoltre, eventuali nuovi studi sugli animali che si rendano necessari ai fini della registrazione devono essere concordati e condivisi tra i codichiaranti per evitare duplicazioni.

Anche gli studi che non comportano sperimentazioni su animali vertebrati dovrebbero essere condivisi per ridurre i costi di registrazione.

La condivisione dei dati è altresì fortemente incoraggiata tra i dichiaranti di sostanze analoghe (non facenti parte del proprio SIEF) al fine di evitare inutili sperimentazioni sugli animali.

Il processo di condivisione dei dati è qui solo brevemente presentato, poiché è disponibile una descrizione più dettagliata negli [Orientamenti sulla condivisione dei dati](#).

Prima di effettuare una registrazione congiunta, i dichiaranti devono affrontare la questione della condivisione dei dati quando una sostanza è fabbricata o importata da più di un'azienda.

Esistono due meccanismi per la condivisione dei dati, indipendentemente dal fatto che la sostanza sia già stata registrata:

- per una sostanza (esistente) soggetta a un regime transitorio che è stata preregistrata, la condivisione dei dati avviene all'interno dei forum per lo scambio di informazioni sulle sostanze (SIEF);
- per una sostanza (nuova) non soggetta a un regime transitorio che non è stata preregistrata, la condivisione dei dati avviene dopo una richiesta.

Come procedere?

I dichiaranti della medesima sostanza devono adoperarsi in ogni modo per garantire che i costi inerenti alla condivisione delle informazioni richieste per la registrazione congiunta siano determinati in modo equo, trasparente e non discriminatorio. Tutte le parti devono adempiere con tempestività ai propri obblighi in materia di condivisione dei dati e di trasmissione comune. Qualora le parti non riescano a raggiungere un accordo, l'ECHA può contribuire alla risoluzione delle controversie relative alla condivisione dei dati. Tuttavia, si dovrebbe ricorrere all'intervento dell'Agenzia solo come misura di *extrema ratio*.

[Consigli su come lavorare con codichiaranti](#) sono forniti sul sito web dell'ECHA.

Suggerimenti aggiuntivi

I dichiaranti potrebbero voler usare dati che non sono di proprietà di un membro del SIEF. In questo caso, è necessario un accordo con il proprietario dei dati. Si raccomanda che tale accordo sia valido per tutti i codichiaranti, compresi quelli futuri. Ciò consentirebbe ai codichiaranti di utilizzare i dati senza dover negoziare singolarmente l'accesso ad essi.

3.3 Omissione di dati

Di che cosa si tratta?

Il regolamento REACH prevede l'eventualità che la produzione delle informazioni di cui agli allegati da VII a X non sia necessaria o possibile. In questi casi, al dichiarante è permesso non fornire (ossia omettere) le informazioni standard per l'end point. I criteri relativi all'omissione sono delineati nel regolamento REACH alla colonna 2 degli allegati da VII a X, mentre i criteri per l'adattamento delle prescrizioni in materia di informazione standard sono descritti nell'allegato XI.

L'utilizzo attento di tali opzioni consente al dichiarante di evitare sperimentazioni superflue sugli animali. Tuttavia, l'omissione di sperimentazioni sugli animali non deve mettere a repentaglio l'uso sicuro delle sostanze.

L'ECHA ha notato che le sperimentazioni sono state sovente omesse sulla base di argomentazioni scientifiche inadeguate o non sufficientemente giustificate. Secondo il regolamento REACH, ogni richiesta di omissione delle prescrizioni in materia di informazione standard deve soddisfare le condizioni pertinenti di cui alla colonna 2 degli allegati da VII a X o al punto pertinente dell'allegato XI. Inoltre, è necessario fornire una giustificazione scientifica valida per motivare l'omissione della sperimentazione per un end point specifico, documentandola chiaramente nel fascicolo tecnico e, ove applicabile, nella relazione sulla sicurezza chimica.

Oltre alla giustificazione chiara, ben documentata ed esauriente, occorre presentare le prove di supporto, in modo che l'ECHA possa valutarne in modo indipendente la validità. Una giustificazione di scarsa qualità o non sufficientemente documentata può comportare un'azione successiva da parte dell'ECHA o degli Stati membri nei casi in cui l'uso sicuro di una sostanza possa risultare compromesso.

Norme specifiche di cui alla colonna 2 degli allegati da VII a X

La maggior parte degli end point presenta serie specifiche di condizioni, indicate nella colonna 2, in base alle quali la prova può:

- (i) essere omessa;
- (ii) essere sostituita da altre informazioni (esistenti o da produrre); ad esempio uno studio di tossicità a dose ripetuta a breve termine di 28 giorni può essere sostituito con uno studio attendibile di tossicità subcronica di 90 giorni;
- (iii) essere fornita in una fase successiva; o
- (iv) essere adattata in altro modo (ad esempio, nell'allegato VIII, punto 8.5, per prove di tossicità acuta la scelta di una seconda via di esposizione dipenderà dalla natura della sostanza e dalla probabile via di esposizione per l'uomo).

Una prova che non è già disponibile potrebbe non essere necessaria se si può dimostrare che alcuni criteri sono rispettati, vale a dire se sono soddisfatte le condizioni specificate nella colonna 2 per adattare le prescrizioni in materia di informazione. Ci sono diverse possibilità a seconda delle informazioni richieste.

- Ad esempio, se viene fornita una giustificazione che dimostra che la sostanza è spontaneamente infiammabile all'aria a temperatura ambiente, possono non essere necessarie le sperimentazioni per corrosione/irritazione cutanea, gravi danni oculari/irritazione oculare (allegati VII e VIII, punti 8.1 e 8.2, rispettivamente) e sensibilizzazione della pelle (allegato VII, punto 8.3) (*in vitro* e *in vivo*).
- Un altro esempio è il caso in cui uno studio di tossicità acuta (allegato VIII, punto 8.5) può generalmente essere omesso se la sostanza è classificata come corrosiva per la pelle (categoria 1). Dalla metà del 2016, una revisione della prescrizione relativa a uno

studio di tossicità acuta per via dermica (allegato VIII, punto 8.5) ha introdotto possibilità di adattamento aggiuntive; ad esempio non devono essere condotte sperimentazioni per via cutanea se la sostanza non soddisfa i criteri di classificazione per la tossicità acuta o STOT SE e se vengono fornite ulteriori informazioni di supporto.

- Non è necessario condurre uno studio di tossicità subcronica (90 giorni) se è disponibile uno studio di tossicità a breve termine attendibile (28 giorni), che dimostri l'esistenza di effetti di tossicità gravi secondo i criteri per classificare la sostanza, come STOT RE, categoria 1 o 2, e per i quali il NOAEL-28 giorni osservato, con applicazione di un fattore d'incertezza appropriato, permette un'extrapolazione del NOAEL-90 giorni per la stessa via d'esposizione.

In tutti i casi in cui le norme specifiche della colonna 2 sono utilizzate per omettere una prova, le condizioni devono essere registrate in IUCLID, alla specifica voce dell'end point e selezionando la motivazione appropriata dagli elenchi a scelta forniti.

Norme generali di cui all'allegato XI

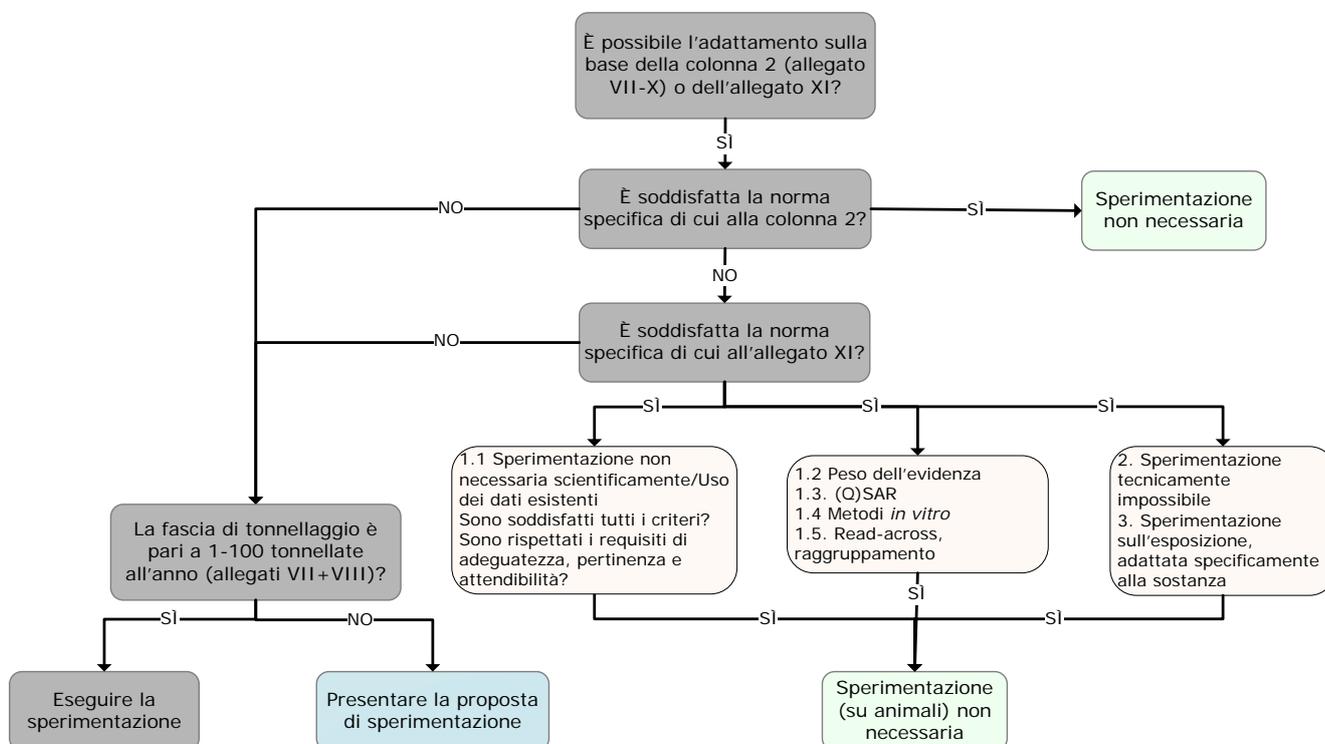
Le sottosezioni dell'allegato XI delineano norme generali che possono essere utilizzate:

- nella sezione 1, sono descritte le norme per adattare le prescrizioni di prova, che saranno ulteriormente discusse nei capitoli successivi;
- nelle sezioni 2 e 3, sono illustrate le norme generali per l'omissione delle prove.

Quando dovrebbe essere fatta?

La figura 3 illustra il processo decisionale per l'utilizzo delle diverse opzioni di omissione/adattamento.

Figura 3: schema decisionale per l'omissione/l'adattamento di prescrizioni in materia di informazione standard



Come procedere?

Il processo in quattro fasi per adempiere le prescrizioni in materia di informazione è descritto nel capitolo 3 di questa guida pratica. Si noti che, ai sensi del regolamento REACH, i dichiaranti sono obbligati a fornire informazioni che non siano minime in relazione a ciascun end point specifico (fase 1). Viene infatti richiesta la presentazione di «tutte» le informazioni disponibili pertinenti o di «ogni» informazione disponibile pertinente. Ciò può permettere di usufruire della facoltà di omettere l'argomentazione.

Per orientamenti più dettagliati sull'utilizzo degli adattamenti, consultare la [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.5](#), e le strategie di sperimentazione integrate (ITS) per end point specifici in R.7 a-c.

È possibile reperire ulteriori ragguagli sulle singole opzioni per l'omissione di informazioni nei capitoli seguenti e nella [guida pratica «Uso e presentazione delle \(Q\)SAR»](#).

Per maggiori informazioni su come presentare la registrazione in IUCLID, consultare il capitolo 9.7.2 del manuale [«How to prepare registration and PPORD dossier»](#) (Preparazione della registrazione e del fascicolo PPORD).

Norme generali di cui alle sezioni 2 e 3 dell'allegato XI del regolamento REACH

Sezione 2: sperimentazioni tecnicamente impossibili

In base alla normativa REACH, in alcuni casi la sperimentazione per alcuni end point può non essere tecnicamente possibile, eventualità in cui la prova può essere omessa. Ad esempio, la sperimentazione può non essere possibile perché la sostanza non è sufficientemente solubile in acqua.

Inoltre, la sperimentazione può non essere tecnicamente possibile se i metodi analitici disponibili non sono sufficientemente sensibili per condurre la prova per una particolare sostanza. In tutti questi casi, il dichiarante deve fornire una chiara giustificazione e documentazione di supporto del motivo per il quale la prova non è considerata tecnicamente possibile.

Sezione 3: sperimentazione adattata in modo specifico a una sostanza sulla base delle informazioni relative all'esposizione

La normativa REACH consente l'omissione della sperimentazione in base alle informazioni sull'esposizione per le prove di cui ai punti 8.6 e 8.7 dell'allegato VIII e per le prove di cui all'allegato IX e X.

Per beneficiare di tale esonero è necessario fornire quanto segue:

- scenari d'esposizione elaborati per la sostanza nella relazione sulla sicurezza chimica;
- una giustificazione adeguata e ben documentata, con documentazione di supporto che soddisfi tutte le condizioni elencate e sia basata su una valutazione completa e rigorosa dell'esposizione;
- una dimostrazione delle condizioni rigorosamente controllate (applicate alla sostanza come descritto nell'articolo 18, paragrafo 4, lettere da a) a f)).

Specifiche per sostanze soggette a un regime transitorio a basso rischio, fabbricate o importate in quantitativi compresi tra 1 e 10 tonnellate all'anno (allegato III del regolamento REACH)

Se il dichiarante riesce a dimostrare che la sostanza soggetta a un regime transitorio,

fabbricata o importata in quantitativi compresi tra 1 e 10 tonnellate all'anno, può essere considerata di basso rischio, è possibile registrarla fornendo informazioni più limitate, che riguardino solo le proprietà fisico-chimiche.

Innanzitutto è necessario confermare che la sostanza non soddisfa alcuna delle due condizioni di cui all'allegato III:

- a) vi è un'indicazione secondo cui la sostanza potrebbe avere proprietà CMR o PBT/vPvB;
- b) la sostanza sarebbe probabilmente classificata come pericolosa ai sensi del regolamento CLP (per una qualsiasi delle proprietà per la salute umana e l'ambiente) e ha usi dispersivi o diffusi.

L'ECHA ha pubblicato un inventario delle sostanze che probabilmente soddisfano i criteri per essere classificate come pericolose e per le quali probabilmente sono necessarie pertanto tutte le informazioni standard di cui all'allegato VII.

L'inventario è inteso ad aiutare il dichiarante a decidere se può registrare la sostanza, prodotta o importata in quantitativi compresi tra 1 e 10 tonnellate all'anno, con informazioni limitate.

Insieme all'inventario, l'ECHA ha pubblicato un [elenco di controllo in cinque fasi](#) per aiutare il dichiarante a stabilire se può beneficiare della presentazione di un numero ridotto di prescrizioni in materia di informazione. Inoltre, l'ECHA fornisce consulenza su [come utilizzare l'inventario](#), adducendo anche esempi illustrativi.

In ogni caso, il dichiarante è ancora tenuto a fornire ogni informazione pertinente e tutte le informazioni pertinenti disponibili sulla sostanza.

Competenze necessarie

Competenze amministrative	Se i risultati disponibili possono essere inseriti direttamente nel fascicolo di registrazione.
Competenze scientifiche	Se deve essere presa una decisione in merito all'esecuzione o meno di una prova, secondo la figura 3. Se i risultati di una prova sono disponibili ma occorre interpretarli e arrivare a una conclusione su un valore pertinente per una valutazione.
Competenze scientifiche avanzate ⁵	Per tutti gli approcci proposti ai punti 1.2, 1.3, 1.4 e 1.5 dell'allegato XI nonché per valutare se possono essere fornite una giustificazione scientifica e una documentazione attendibile di tali dati e se questi soddisfano tutte le condizioni. Se la sostanza del dichiarante è presente nell'inventario dell'allegato III ed è necessario fornire una giustificazione per annullare eventualmente le problematiche elencate nell'inventario.

⁵ [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica - Evaluation of available information \(Valutazione delle informazioni disponibili\) - capitolo R4.](#)

Suggerimenti aggiuntivi

È necessario documentare le considerazioni alla base dell'applicazione dell'esonero di cui all'allegato III nel fascicolo IUCLID, sezione 14. Per ulteriori dettagli, consultare i [casi esemplificativi](#) relativi all'allegato III sul sito web dell'ECHA.

3.4 Produzione di nuovi dati e presentazione di proposte di sperimentazione

La revisione di tutte le informazioni disponibili può tuttavia portare a concludere che nuovi dati devono essere prodotti per adempiere le prescrizioni in materia di informazione. Per le lacune informative che si riferiscono a prescrizioni in materia di informazione standard elencate negli allegati VII e VIII, al dichiarante è consentito produrre nuove informazioni, mentre per le lacune informative inerenti a prescrizioni in materia di informazione elencate negli allegati IX e X o a studi che danno seguito ad alcuni studi di cui all'allegato VIII, il dichiarante deve prima preparare e presentare all'ECHA una proposta di sperimentazione nel fascicolo di registrazione⁶.

Al fine di evitare sperimentazioni superflue sugli animali, prima che venga effettuata qualsiasi nuova prova per adempiere le prescrizioni in materia di informazione, è innanzitutto essenziale valutare tutti i dati esistenti e disponibili (vedere il capitolo 3.1). In pratica, ciò implica che il dichiarante dovrebbe avere già considerato attentamente le norme per l'esonero di cui alla colonna 2 (vedere il capitolo 3.3) e le norme generali per l'adattamento (vedere l'allegato XI del regolamento REACH e i capitoli 3.3 e 4) prima di condurre sperimentazioni sugli animali.

In attesa che i risultati di eventuali nuove sperimentazioni siano disponibili, il dichiarante deve applicare inoltre le opportune misure di gestione dei rischi nonché documentare quelle che raccomanda agli utilizzatori a valle.

Necessità di segnalare le proprie considerazioni sull'uso di alternative quando si presenta una proposta di sperimentazione

Poiché la sperimentazione su animali vertebrati dovrebbe essere l'ultima opzione, da settembre 2015 il dichiarante **deve** fornire le proprie considerazioni in merito a metodi alternativi e al perché la sperimentazione sugli animali sia necessaria.

Queste considerazioni dovrebbero fornire informazioni significative riguardo a ciascuna delle possibilità di adattamento previste ai sensi della colonna 2 dell'allegato applicabile (IX o X) o ai sensi dell'allegato XI. Le considerazioni vanno inserite nel campo di IUCLID <Justification for type of information> (giustificazione per tipo di informazioni) di ciascun end point per il quale si propone la sperimentazione sui vertebrati, utilizzando il modello (testo libero) disponibile in tale campo. Si fa presente che queste informazioni sono soggette a controllo di completezza e sono divulgate.

Il dichiarante deve quindi attendere la decisione dell'ECHA in merito alla propria proposta prima di effettuare la sperimentazione su animali vertebrati. È possibile reperire ulteriori informazioni sull'esame della proposta di sperimentazione e sul processo decisionale nel sito web dell'ECHA e nella guida pratica [How to communicate with ECHA in dossier evaluation](#) (Come comunicare con l'ECHA nella valutazione dei fascicoli).

⁶ Ai sensi degli articoli 10, lettera a), punto ix), e 12, paragrafo 1, lettere d) ed e).

4. Alternative per evitare la sperimentazione sugli animali

Le varie possibilità indicate nel presente capitolo corrispondono ai punti dell'allegato XI: la sezione «peso dell'evidenza» corrisponde al punto 1.2, la sezione «(Q)SAR» al punto 1.3, la sezione «dati *in vitro*» al punto 1.4 e la sezione «read-across e categorie» al punto 1.5.

4.1 Peso dell'evidenza

Di che cosa si tratta?

Per approccio basato sul peso dell'evidenza si intende comunemente la raccolta di prove da una molteplicità di fonti per valutare una proprietà in esame. Può essere una tecnica utile quando, ad esempio, ogni informazione o prova da sola non è sufficiente a soddisfare una prescrizione in materia di informazione standard, ma può essere possibile combinare i punti di forza e di debolezza dei singoli studi per raggiungere una conclusione su una particolare proprietà.

«Peso dell'evidenza» non costituisce né un'espressione scientificamente ben definita né una nozione formalizzata condivisa, caratterizzata da determinati strumenti e procedure⁷. In ogni caso, contraddistingue un approccio basato su prove che comporta una valutazione dei pesi relativi (valori) dei diversi elementi informativi disponibili che sono stati raccolti. Questo concetto può essere applicato in maniera obiettiva utilizzando una procedura formalizzata oppure il parere di esperti. Fattori quali la qualità dei dati, la coerenza dei risultati, la natura e la gravità degli effetti e la pertinenza delle informazioni avranno un'influenza sul peso attribuito all'evidenza disponibile.

Nel contesto della normativa REACH, l'approccio basato sul peso dell'evidenza è una componente della procedura da applicare per decidere in merito alla proprietà di una sostanza e costituisce quindi una parte importante della valutazione della sicurezza chimica.

Il concetto di peso dell'evidenza è stato utilizzato anche per lo sviluppo di strategie di sperimentazione integrate. Ad esempio, le strategie che prevedono una sequenza di prove definite per ottenere un peso dell'evidenza sono state formalizzate nelle prescrizioni in materia di informazione standard del regolamento REACH nel caso delle prove dell'irritazione/corrosione cutanea/oculare e della mutagenicità. La [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica](#), capitolo R7a, dell'ECHA fornisce altri esempi.

Infine, il concetto di peso dell'evidenza ha anche una particolare applicazione nell'allegato XI del regolamento REACH come opzione per soddisfare le prescrizioni in materia di informazione di cui agli allegati da VII a X come descritto di seguito:

*«Le sperimentazioni su animali possono essere evitate qualora vi sia un peso dell'evidenza che indichi le probabili proprietà di una sostanza. Questo approccio può essere applicato qualora si disponga di sufficienti informazioni derivanti da **varie fonti indipendenti** che consentano di desumere se una sostanza possiede (o meno) una particolare proprietà pericolosa, mentre le informazioni provenienti da ciascuna fonte considerata singolarmente sono giudicate insufficienti a sostegno di tale assunto.*

Quando il peso dell'evidenza è sufficiente per stabilire la presenza o assenza di una particolare proprietà pericolosa:

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

- non è effettuata la sperimentazione supplementare su animali vertebrati per quanto riguarda tale proprietà,
- può essere omessa la sperimentazione supplementare che non utilizza animali vertebrati.

In tutti i casi deve essere fornita una documentazione adeguata e attendibile.»

Si fa specificamente riferimento all'utilizzo di evidenze desunte da *varie fonti*, mentre le informazioni provenienti da ciascuna fonte presa singolarmente possono essere considerate insufficienti.

Poiché l'approccio del peso dell'evidenza richiede per propria natura l'utilizzo del discernimento scientifico, è necessario fornire una documentazione adeguata e attendibile per giustificarne l'utilizzo. Il peso dell'evidenza non sarà sempre sufficiente a evitare sperimentazioni ulteriori, ma può essere utile per lo sviluppo di una strategia di sperimentazione integrata (ITS), dal momento che le prove disponibili possono aiutare nell'individuazione delle fasi successive e della prova più idonea.

Questo capitolo espone nel dettaglio le fonti di informazioni che potrebbero contribuire a un peso dell'evidenza.

Quando procedere?

Una volta raccolti i dati esistenti, il paradigma del peso dell'evidenza permette di:

- fare uso di informazioni o studi meno attendibili, i quali singolarmente possono non essere idonei a qualificarsi come studi chiave;
- arrivare a una conclusione sulla proprietà di una sostanza; e quindi
- adempiere le prescrizioni in materia di informazione.

È un modo per ottimizzare l'uso di tutte le informazioni disponibili e delle diverse fonti di dati per un end point e può fornire informazioni sufficienti se utilizzato insieme ad altri studi, ossia consentire che venga effettuata un'analisi basata sul peso dell'evidenza.

È importante documentare e spiegare in maniera attendibile, esauriente e trasparente l'utilizzo dell'approccio basato sul peso dell'evidenza. Potrebbero non essere necessarie informazioni ulteriori se il dichiarante fornisce una motivazione logica a dimostrazione che i dati, coniugati in tale approccio, descrivono adeguatamente la proprietà in esame.

Come procedere?

L'approccio basato sul peso dell'evidenza comporta innanzitutto la raccolta di tutte le informazioni disponibili (più sono, meglio è) e poi la valutazione basata sul parere di esperti di tali informazioni per stabilire se può essere costruito un caso sulla base del peso dell'evidenza.

Raccolta di tutte le informazioni pertinenti

Per iniziare a costruire il caso basato sul peso dell'evidenza, il dichiarante dovrebbe raccogliere tutte le informazioni esistenti e pertinenti da tutte le fonti possibili. Ulteriori dettagli su uso, punteggio e presentazione delle informazioni esistenti sono riportati nel capitolo 3.1.

Valutazione del pacchetto complessivo per trarre una conclusione su una proprietà

Peso cumulativo: «riunire» le informazioni

Possono essere disponibili diversi studi sulla stessa sostanza di prova per il medesimo end point che non sono reputati completamente attendibili o non si qualificano come studi chiave. Tuttavia, nel loro insieme, i risultati degli studi possono indicare un effetto

approssimativamente alla stessa concentrazione e al medesimo tempo. In questi casi, può essere giustificato usare gli studi nel loro complesso per trarre una conclusione su un end point specifico e per soddisfare una prescrizione in materia di informazione.

Tra gli studi non idonei a essere qualificati come studi chiave figurano ad esempio:

- prove problematiche: se non può essere determinata una stima ragionevole della concentrazione di esposizione, il risultato della prova deve essere considerato con cautela, a meno che non faccia parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza;
- studi con punteggio Klimisch pari a 2, 3 e 4;
- studi condotti secondo linee guida non standard.

Esempio (tossicità a breve termine sui pesci)

Per un end point di cui all'allegato VIII, punto 9.1.3 (tossicità a breve termine sui pesci), il dichiarante può avere:

- dati validi sulla tossicità dei pesci, disponibili solo per un regime di esposizione breve (ad esempio 24 ore);
- prove con oltre 96 ore di esposizione, che tuttavia non possono essere giudicate attendibili (ad esempio, a causa della scarsa documentazione), sebbene forniscano informazioni sul fatto che l'effetto principale si verifica entro le prime 24 ore, per cui potrebbe essere utilizzato il valore di 24 ore;
- dati sulla tossicità in diversi momenti di una prova di 72 ore, per cui la curva tempo-effetto può consentire di estrapolare il valore di 96 ore.

Nella valutazione dei dati esistenti, ci si può attendere che non saranno disponibili le informazioni complete dello studio per valutare in modo approfondito tutte le considerazioni di cui sopra. Tuttavia, gli studi possono essere di buona qualità e può essere valutato il loro uso nell'ambito di un approccio basato sul peso dell'evidenza. Si raccomanda di assicurarsi di avere informazioni chiave per dare una certa sicurezza che i dati sottostanti siano di buona qualità.

In tali circostanze, è fondamentale sapere se la prova è stata condotta in base alle linee guida sulle prove standard e deve essere presentato il metodo di studio. Inoltre, le informazioni chiave dovrebbero essere fornite anche nel fascicolo tecnico. In particolare:

- (i) identificazione della sostanza testata;
- (ii) purezza del campione;
- (iii) specie del test; e
- (iv) durata della prova. Ulteriori raggugli sono forniti nella Guida alla registrazione.

Cosa fare in caso di risultati di studio contrastanti

Un approccio basato sul peso dell'evidenza può essere utilizzato quando diversi studi disponibili forniscono risultati contrastanti: ogni studio sarà valutato e gli sarà assegnato un peso a seconda del metodo di prova, della qualità dei dati e dell'end point in esame. Successivamente si giungerà a una conclusione in base ai vari pesi.

Si fa presente che dati di alta qualità *in vivo* (informazioni di read-across) e *in vitro* generalmente hanno più peso nella decisione rispetto a una QSAR o a un metodo *in vitro* interno.

Giudizio di esperti

Il giudizio degli esperti è di vitale importanza per la strutturazione e la valutazione del pacchetto basato sul peso dell'evidenza, al momento di considerare attendibilità, pertinenza e adeguatezza, di integrare e confrontare diverse informazioni e di assegnare un peso a ogni dato.

Gli esperti che forniscono questo giudizio scientifico devono avere competenze relativamente agli end point e ai metodi di studio, in quanto saranno tenuti a valutare attendibilità, pertinenza e adeguatezza dei dati disponibili e a stabilire se l'insieme delle evidenze sia sufficiente per trarre conclusioni sulle proprietà o sui potenziali effetti della sostanza.

Qualora non siano disponibili dati di prove o questi non consentano di giungere a una conclusione definitiva, l'utilizzo di altre informazioni e il giudizio di esperti possono permettere di arrivare a una conclusione.

Perché il parere degli esperti sia trasparente e comprensibile, è essenziale che tutte le informazioni utilizzate, tutte le fasi seguite nel processo di valutazione e tutte le conclusioni ricavate siano completamente documentate e giustificate nel fascicolo tecnico.

Relazione e registrazione delle informazioni pertinenti

Al fine di soddisfare le prescrizioni in materia di informazione per un end point, il dichiarante deve presentare il peso dell'evidenza nella sezione end point del fascicolo IUCLID. Per ogni elemento di evidenza, è necessario creare un singolo record di studio dell'end point (endpoint study record, ESR) e selezionare «weight of evidence» (peso dell'evidenza) nel campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio).

Il dichiarante dovrebbe quindi fornire le informazioni sotto forma di un sommario esauriente di studio inserendole nelle voci dell'ESR: «Dati amministrativi» (come «Tipo di informazioni» e «Attendibilità»), «Fonte dei dati», «Materiali e metodi» e «Risultati e discussione» (vedere i casi di studio alla fine del capitolo).

Ogni ESR presentato nell'ambito dell'approccio del peso dell'evidenza sarà soggetto a un controllo di completezza durante il processo di registrazione, al pari degli ESR presentati come studi chiave.

Per ulteriori informazioni sulla preparazione dei fascicoli di registrazione nel formato IUCLID e sul controllo di completezza, consultare il [manuale «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD): capitolo 9.7.4 per esempi di completamento di record di studio dell'endpoint e allegato 2.

Raccomandazioni

- 1 Preparare un sommario dell'end point, derivante da vari ESR, in cui siano riassunti i risultati per l'end point e la motivazione logica per la conclusione raggiunta.
- 2 Fornire dati sufficienti per ciascun elemento del peso dell'evidenza al fine di permettere all'ECHA di valutare l'evidenza complessiva e dimostrare che le informazioni nel loro insieme consentono di formulare un giudizio razionale sulle proprietà intrinseche fisico-chimiche, ecotossicologiche e tossicologiche di una sostanza.
- 3 Documentare chiaramente e comunicare le proprie considerazioni scientifiche sugli elementi di evidenza e il giudizio complessivo per consentire all'ECHA di valutare l'evidenza complessiva in modo imparziale.
- 4 Tutti i record di studio dell'end point che fanno parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza **devono essere contrassegnati** come tali nel campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio).
- 5 Il peso dell'evidenza non deve essere contrassegnato se il dichiarante intende omettere uno studio sulla base della colonna 2 del regolamento REACH, allegati da VII a X.
- 6 Fornire **sommari esaurienti** per ogni studio utilizzato nell'ambito di un approccio basato sul peso dell'evidenza.
- 7 Considerare sempre la qualità dei dati disponibili, la coerenza dei risultati, la gravità e il tipo di effetti preoccupanti e la pertinenza dei dati disponibili per la proprietà.

Competenze necessarie

Come descritto in precedenza, per l'end point sono necessarie competenze scientifiche, tranne quando i dati disponibili sono inseriti in IUCLID. Ogni caso sarà differente.

Competenze amministrative	Se i risultati disponibili di una prova, insieme ai relativi punteggi Klimisch, possono essere inseriti direttamente nel fascicolo di registrazione.
Competenze scientifiche	Se i risultati disponibili richiedono un'interpretazione o se devono essere attribuiti ai risultati punteggi Klimisch per arrivare a una conclusione su un valore pertinente per un'ulteriore valutazione.
Competenze scientifiche avanzate	Se molteplici fonti di evidenza, provenienti da dati sperimentali o meno, possono essere utilizzate come alternative alla sperimentazione standard; elaborare l'approccio basato sul peso dell'evidenza e preparare una documentazione appropriata e attendibile; valutare le condizioni di cui all'allegato XI, punto 1.2.

Suggerimenti aggiuntivi

1 Il fascicolo deve sempre contenere una giustificazione ben documentata e valida, fondata su argomentazioni scientifiche, per adattare le prescrizioni in materia di informazione standard e una documentazione delle evidenze alla base del caso.

2 L'ECHA accetta un approccio basato sul peso dell'evidenza solo se è motivato in IUCLID da diversi ESR e se viene presentata la documentazione appropriata sulle varie fonti di evidenza; il dichiarante deve utilizzare i contrassegni corretti negli ESR e avere un sommario dell'end point sovraordinato agli altri ESR relativi a ciascun elemento indipendente dell'evidenza.

3 L'ECHA ha osservato che i dichiaranti hanno fatto un uso improprio o inadeguato dell'approccio basato sul peso dell'evidenza nel tentativo di utilizzare diverse fonti di informazioni esistenti meno adeguate.

In via eccezionale, quando può essere adottata un'argomentazione sostanziale per giustificare il mancato svolgimento di una prova sulla base dell'assenza di esposizione, i dichiaranti non dovrebbero indicare il record di studio dell'end point come «weight of evidence» (peso dell'evidenza), ma segnalare un'omissione di dati, selezionando il motivo «exposure considerations» (considerazioni relative all'esposizione). I dichiaranti dovrebbero poi fornire una giustificazione quantitativa adeguata basata sugli scenari di esposizione sviluppati nella relazione sulla sicurezza chimica (CSR).

4 Anche metodologie avanzate come la tossicogenomica possono dare informazioni relative alla valutazione dei rischi e agevolare il processo decisionale durante la progettazione di strategie di sperimentazione efficienti ed efficaci, oltre a fornire la base meccanicistica per considerare la modalità di azione, la pertinenza biologica degli effetti osservati in studi *in vivo* e la loro rilevanza per l'uomo.

Casi studio

Caso studio 1: applicazione adeguata di un approccio basato sul peso dell'evidenza, per l'end point idrosolubilità, in riferimento a due linee di evidenza: read-across e previsione QSAR.

In questo caso devono essere forniti due record di studio dell'end point (ESR) principali insieme all'ESR relativo alla sostanza di base. L'ESR di accompagnamento fornisce la base soltanto per un approccio read-across (non per quello basato sul peso dell'evidenza).

Il primo ESR (a) fornisce la base per l'approccio read-across. Si tratta di un risultato sperimentale per una sostanza strutturalmente affine (analogica, base per read-across); il campo <Type of information> (Tipo di informazione) è impostato su «experimental study» (studio sperimentale), il campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio) è compilato

con «key study» (studio chiave), la casella del sommario esauriente di studio è spuntata. Tutti i campi pertinenti per un sommario esauriente di studio sono compilati, comprese l'interpretazione e la conclusione del dichiarante. Il dichiarante può anche allegare un documento di supporto o una relazione nell'ESR.

Il secondo ESR (b) è l'**obiettivo** dei read-across (risultato dei read-across) e serve come read-across dalla sostanza di supporto (analogo strutturale o surrogato); il campo <Type of information> (Tipo di informazione) è impostato su «read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)» (read-across da sostanza di supporto (analogo strutturale o surrogato)), il campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio) è compilato con «weight of evidence» (peso dell'evidenza). Viene realizzato un riferimento incrociato al record di studio dell'end point (a), che rappresenta lo studio originario, nel campo «Cross-reference» (Riferimento incrociato). Nel campo <Justification for type of information> (Giustificazione per tipo di informazioni), è fornita una giustificazione per l'approccio read-across. Il dichiarante può anche allegare un documento di supporto o una relazione nell'ESR.

Il terzo record di studio dell'end point (c) è per una previsione (Q)SAR, in cui il campo <Type of information> (Tipo di informazione) è impostato su «(Q)SAR», il campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio) è compilato con «weight of evidence» (peso dell'evidenza) e tutti i campi necessari per un sommario esauriente di studio sono compilati. Nel campo <Justification for type of information> (Giustificazione per tipo di informazioni) e <Attached justification> (Giustificazione allegata), viene fornita la documentazione alla base della previsione QSAR.

Si crea un sommario dell'end point per i principali risultati dei singoli ESR. Inoltre, il dichiarante documenta ulteriormente come ha accertato la proprietà della sostanza mediante approccio basato sul peso dell'evidenza.

Per maggiori informazioni, consultare il capitolo 9.7.2 del [manuale «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD).

Caso studio 2: applicazione inadeguata di un approccio basato sul peso dell'evidenza

Viene fornito solo un ESR contrassegnato come «weight of evidence» (peso dell'evidenza) (nel campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio)) e viene presentato uno studio sperimentale con punteggio Klimisch pari a 4.

Ciò non è sufficiente per effettuare una valutazione o per soddisfare la prescrizione in materia di informazione. Di conseguenza, è importante che il dichiarante raccolga un insieme di evidenze più solido, ricavando informazioni da fonti aggiuntive, e che documenti le evidenze e i principi delle conclusioni relative all'end point.

4.2 (Q)SAR

Di che cosa si tratta?

I modelli SAR (relazione struttura-attività) e QSAR (relazione quantitativa struttura-attività), cui si fa riferimento collettivamente con la sigla (Q)SAR, sono modelli teorici computerizzati che possono essere utilizzati per prevedere in maniera quantitativa o qualitativa le proprietà fisico-chimiche, biologiche (ad esempio, un end point (eco)tossicologico) e di destino ambientale delle sostanze, a partire dalla conoscenza della loro struttura chimica. Questi modelli sono inclusi in pacchetti software gratuiti e commerciali.

L'utilizzo di (Q)SAR (anche detto approccio *in silico*) può permettere al dichiarante di evitare sperimentazioni superflue, anche sugli animali, se le informazioni ottenute sono sufficienti a soddisfare le prescrizioni in materia di informazione. Tuttavia, queste previsioni possono essere considerate valide ed essere utilizzate solo quando si rispettano determinate condizioni.

L'approccio basato sull'utilizzo di modelli (Q)SAR mira a prevedere le proprietà intrinseche delle sostanze chimiche attraverso l'impiego di varie banche dati e modelli teorici, anziché mediante la sperimentazione. Sulla base della conoscenza della struttura chimica, le QSAR collegano quantitativamente le caratteristiche della sostanza chimica a una misura di una particolare attività, mentre le SAR consentono di trarre conclusioni qualitative sulla presenza o l'assenza di una proprietà di una sostanza, sulla base di una caratteristica strutturale della sostanza.

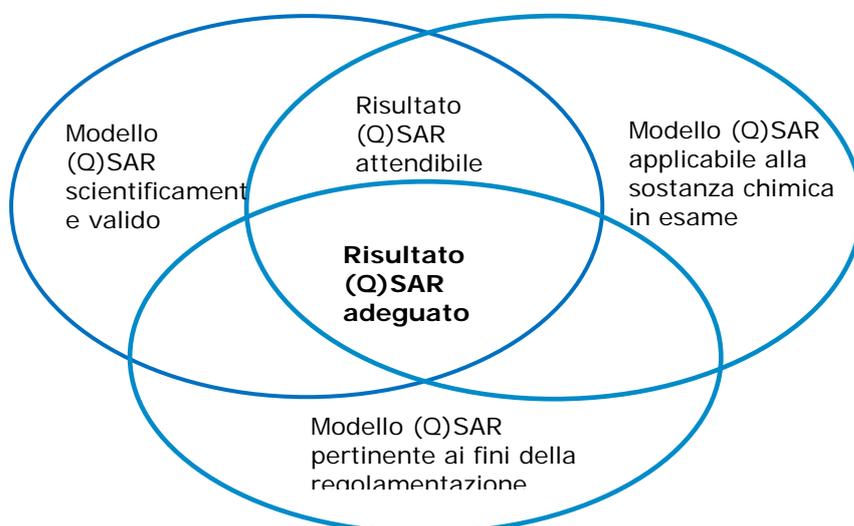
Come con tutte le altre forme di dati, il dichiarante deve fornire una documentazione sufficiente a permettere di eseguire una valutazione indipendente dei risultati. Ulteriori dettagli sui modelli (Q)SAR sono disponibili nella guida pratica «Uso e presentazione di(Q)SAR».

Quando procedere?

Le previsioni (Q)SAR possono essere utilizzate al posto della sperimentazione, come adattamento accettabile, solo quando sono disponibili risultati (Q)SAR adeguati, ossia le condizioni di cui all'allegato XI, punto 1.3, del regolamento REACH sono soddisfatte:

- (i) la sostanza deve rientrare nell'ambito di applicabilità del modello;
- (ii) i risultati devono essere ottenuti utilizzando un modello scientificamente valido;
- (iii) i risultati devono essere sufficienti ai fini della classificazione ed etichettatura nonché ai fini della valutazione dei rischi; e
- (iv) le informazioni devono essere ben documentate.

Figura 4: schema per identificare un risultato mediante (Q)SAR adeguato



La validità scientifica del modello viene valutata in base ai seguenti principi:

- (i) un end point definito;
- (ii) un algoritmo inequivocabile;
- (iii) un ambito di applicabilità definito;
- (iv) misure appropriate di bontà dell'adattamento, robustezza e predittività; e
- (v) un'interpretazione meccanicistica, se possibile.

Alcune proprietà ed end point semplici possono essere previsti in modo attendibile utilizzando modelli (Q)SAR, se le sostanze rientrano nell'ambito di applicabilità del modello, mentre per end point di livello superiore le (Q)SAR possono fornire soltanto indicazioni preliminari sul tipo di tossicità che la sostanza può presentare.

Sono necessarie esperienza e una conoscenza approfondita delle QSAR per verificare l'attendibilità e l'adeguatezza delle previsioni.

Come procedere?

In generale, il dichiarante dovrebbe utilizzare risultati (Q)SAR nell'ambito di un approccio basato sul peso dell'evidenza (vedere il capitolo 4.1 di questa guida) o di una strategia di sperimentazione integrata.

In base all'esperienza dell'ECHA riguardo all'utilizzo di adattamenti per rispondere alle prescrizioni in materia di informazione standard, non ci sono soluzioni (Q)SAR semplici per end point complessi relativi alla salute, come la tossicità a dose ripetuta, la tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo in generale.

Quando si utilizzano (Q)SAR, il dichiarante dovrebbe impiegare tutti i modelli (Q)SAR disponibili per l'end point. I modelli disponibili dovrebbero essere indipendenti (differenti in termini di formalismo della previsione e dati di base).

Il dichiarante deve verificare che la sostanza (bersaglio) rientri nell'ambito di applicabilità del modello. In pratica, il dichiarante deve verificare i seguenti elementi:

- (i) ambito dei descrittori;
- (ii) ambito strutturale, ambiti meccanicistico e metabolico, se possibile.

Avere analoghi strutturali nell'insieme di addestramento del modello aumenta l'attendibilità della previsione, specie se le previsioni relative agli analoghi sono corrette o hanno un margine di errore accettabile. Gli analoghi possono essere ricercati dall'insieme di addestramento e/o di prova del modello, così come nelle banche dati disponibili (ad esempio, nella banca dati QSAR Toolbox dell'OCSE).

Infine, il dichiarante deve presentare la documentazione adeguata a sostegno della propria giustificazione:

- (i) il formato di comunicazione delle previsioni (Q)SAR (QPRF) per documentare la previsione; e
- (ii) il formato di comunicazione del modello (Q)SAR (QMRF) per documentare il modello.

Mentre il QMRF è una descrizione generale del modello e di solito è fornito dallo sviluppatore, il QPRF è specifico alla previsione e deve essere preparato per ogni previsione.

Ulteriori precisazioni e orientamenti sull'utilizzo di dati (Q)SAR sono disponibili nella [guida pratica «Uso e presentazione di \(Q\)SAR»](#) e nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6.](#)

Competenze necessarie

Competenze scientifiche avanzate

Per capire le (Q)SAR basate su modelli computazionali poiché l'uso, la giustificazione e la documentazione di tali dati sono soggetti a regole ben precise; valutare le condizioni di cui all'allegato XI, punto 1.3.

Suggerimenti aggiuntivi

- 1** Ignorare le previsioni che soddisfano solo alcune delle condizioni specificate nel regolamento REACH, allegato XI, punto 1.3, o spiegare il motivo per cui si forniscono tali previsioni. Più il risultato previsto si avvicina a una soglia di regolamentazione, più la previsione deve essere precisa.
- 2** Il QMRF che descrive la validità scientifica del modello può essere allegato al record di studio dell'end point, mentre il QPRF relativo alla previsione specifica dovrebbe essere sempre allegato; in alternativa dovrebbero essere fornite informazioni equivalenti nel campo pre-compilabile <Justification for type of information> (Giustificazione per tipo di informazioni) in IUCLID.
- 3** L'utilizzo del QSAR Toolbox dell'OCSE non esonera dalla necessità di preparare un QPRF per descrivere il ragionamento scientifico o di fornire prove a supporto della previsione.
- 4** Tenere in considerazione la chimica specifica della sostanza per decidere se la sostanza rientra nell'ambito di applicabilità del modello o se può essere difficile effettuare previsioni - ad esempio, informazioni sulla reattività o modi specifici di azione possono evidenziare strutture in cui ci si aspetterebbe tossicità in eccesso - e le previsioni possono essere potenzialmente meno precise.

4.3 Dati *in vitro*

Di che cosa si tratta?

Un test *in vitro* (latino: sotto vetro) viene eseguito in un ambiente controllato, come una provetta o una capsula di Petri, all'esterno di un organismo vivente. Al contrario, un test *in vivo* (latino: nel vivente) si serve di un organismo vivente, ad esempio un animale vertebrato.

I risultati ottenuti da metodi *in vitro* idonei possono indicare la presenza di una certa proprietà o possono essere importanti per la comprensione della modalità di azione della sostanza. In questo contesto, «idonei» significa di qualità sufficiente secondo criteri per lo sviluppo di test riconosciuti a livello internazionale (ad esempio, i criteri di prevalida del Centro europeo per la convalida dei metodi alternativi, ECVAM). La convalida è il processo mediante il quale si stabiliscono l'attendibilità e la pertinenza di una procedura per uno scopo specifico.

Attraverso la promozione di metodi alternativi, diversi metodi di sperimentazione *in vitro* sono stati sottoposti alla convalida internazionale e il loro uso a fini regolamentari è stato accettato.

Nel caso di un adattamento, se i risultati di un test *in vitro* indicano l'assenza di una proprietà intrinseca, può essere comunque necessario eseguire la sperimentazione standard per confermare l'assenza della proprietà. Fanno eccezione i test *in vitro* per i quali possono essere accettati risultati negativi, se utilizzati nell'ambito di un approccio integrato, ad esempio quando test *in vitro* sono già accettati come prescrizioni in materia di informazione standard (ad esempio, per gli end point relativi a corrosione/irritazione della pelle e a gravi danni oculari/irritazioni oculari) oppure costituiscono fasi essenziali di una strategia di sperimentazione integrata standard (ad esempio, in caso di mutagenicità).

In tutti i casi, i dati generati utilizzando metodi *in vitro* devono essere ottenuti con un metodo scientificamente valido e devono essere adeguati ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi. Come per tutte le altre forme di dati, il dichiarante deve fornire una documentazione sufficiente a consentire una valutazione indipendente dei risultati.

Nell'Unione europea l'ECVAM è responsabile di coordinare la convalida scientifica di nuovi metodi di sperimentazione alternativi. L'evoluzione di nuovi metodi di sperimentazione è caratterizzata da cinque fasi principali: lo sviluppo del test, la prevalida, la convalida, la valutazione indipendente e, infine, l'avanzamento verso l'accettazione a livello normativo.

Il processo di prevalida è essenziale per assicurare che qualsiasi metodo compreso in uno studio di convalida formale soddisfi in maniera adeguata i criteri di inclusione definiti in tale studio. I principi e i criteri di prevalida e di convalida relativi a come debbano essere svolti studi di convalida di nuovi metodi di sperimentazione o di metodi di sperimentazione aggiornati sono descritti nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.4](#), e sono tratti dal documento di orientamento OCSE 34. È possibile reperire informazioni più dettagliate sull'utilizzo di tali metodi *in vitro* nel documento d'orientamento e all'indirizzo <http://ecvam.jrc.it/>.

Categorie di metodi e dati *in vitro*

Esistono tre categorie di metodi e dati *in vitro* che possono essere utilizzati ai fini della registrazione di sostanze ai sensi del regolamento REACH.

(i) Metodi *in vitro* convalidati

Dopo essere stati scientificamente approvati in base ai principi di convalida riconosciuti a livello internazionale, di solito i metodi *in vitro* convalidati sono elencati nel regolamento sui metodi di sperimentazione e/o nelle linee guida dell'OCSE sulle sperimentazioni e possono, in tutto o in parte, sostituire un test *in vivo* a seconda dello scopo per il quale il metodo è stato convalidato e adottato.

Alcuni metodi di sperimentazione *in vitro* forniscono le informazioni standard richieste a diversi livelli di tonnellaggio (ad esempio, le prove *in vitro* per irritazione cutanea e oculare e le prove *in vitro* per valutare la mutagenicità). Si tratta di metodi convalidati che hanno dato prova di essere adeguati e idonei per fornire informazioni da utilizzare ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.

(ii) Metodi *in vitro* preconvalidati

I test *in vitro* che soddisfano i criteri di preconvalida riconosciuti a livello internazionale sono considerati idonei anche secondo il regolamento REACH quando i risultati derivanti da questi test indicano una certa proprietà pericolosa. Tuttavia, se i risultati derivanti da metodi preconvalidati non indicano una proprietà pericolosa (risultati negativi), essi devono essere confermati con il test pertinente specificato negli allegati da VII a X relativo all'end point corrispondente (allegato XI, punto 1.4). In alternativa, i risultati possono essere impiegati nel contesto di un approccio basato sul peso dell'evidenza.

Quando vengono utilizzati dati derivanti da metodi *in vitro* preconvalidati, nel fascicolo di registrazione devono essere forniti i criteri ECVAM per accedere alla fase di preconvalida, tra i quali l'evidenza della riproducibilità del metodo, la sua pertinenza meccanicistica e la sua capacità predittiva.

(iii) Metodi *in vitro* non preconvalidati

È anche possibile utilizzare metodi preconvalidati e altri dati *in vitro* (non preconvalidati) per raccogliere informazioni aggiuntive destinate alla valutazione e all'interpretazione di dati *in vivo* o *in vitro* all'interno del meccanismo di azione (ad esempio, dati *in vitro* cinetici, tossicogenomica, metabolomica) e per sostenere l'adattamento del regime di sperimentazione standard, come specificato nell'allegato XI (utilizzo di dati esistenti, read-across e raggruppamento di sostanze chimiche e/o peso dell'evidenza).

Il dichiarante è sempre tenuto a definire il fine relativo all'uso di tali metodi mediante una chiara e ben documentata giustificazione scientifica. Laddove applicabile (ad esempio, nel caso di metodi preconvalidati utilizzati come evidenze di supporto) devono essere presentati i criteri di idoneità.

Quando dovrebbero essere utilizzati?

In base all'articolo 13, paragrafi 1 e 3, i test *in vitro* sono idonei a generare informazioni su proprietà intrinseche, prima di prendere in considerazione la sperimentazione sugli animali *in vivo*. Inoltre, al punto 1.2 dell'allegato XI del regolamento REACH si afferma che «*nuovi metodi di prova non ancora inclusi nei metodi di prova di cui all'articolo 13, paragrafo 3*», e che possono essere ancora nella fase di preconvalida, possono essere considerati in un approccio basato sul peso dell'evidenza.

Gli allegati del regolamento REACH sono stati modificati per favorire metodi di sperimentazione alternativi, tra cui metodi *in vitro*, in primo luogo, per l'irritazione cutanea e oculare e la tossicità acuta per via dermica e, in secondo luogo, per la sensibilizzazione cutanea.

Grazie alle nuove prescrizioni relative a corrosione/irritazione della pelle, gravi danni oculari/irritazioni oculari e sensibilizzazione cutanea, le sperimentazioni non condotte sugli animali costituiscono ormai la prassi. Inoltre, un'altra modifica introduce ulteriori possibilità di adattamento per quanto riguarda la tossicità acuta per via dermica. Nella maggior parte dei casi le informazioni necessarie per la classificazione o la valutazione dei rischi di una sostanza saranno ora ottenute soltanto attraverso studi *in vitro*.

I dati *in vitro* possono essere dunque utilizzati, completamente o in parte, al fine di soddisfare prescrizioni in materia di informazione per le quali sarebbero altrimenti necessari dati *in vivo*. Tuttavia, i dati *in vitro*, compresi quelli prodotti con metodi che non soddisfano i criteri di

convalida riconosciuti a livello internazionale (adeguatezza e idoneità) per un end point specifico, devono altresì essere considerati e presentati nel fascicolo di registrazione, nell'ambito della raccolta di tutte le informazioni disponibili, e utilizzati in un approccio basato sul peso dell'evidenza (allegato XI, punto 1.2) o per sostenere il raggruppamento di sostanze (allegato XI, punto 1.5).

Come dovrebbero essere utilizzati?

Valutazione e relazione su adeguatezza e idoneità

Prima di presentare nel fascicolo di registrazione un metodo di prova *in vitro* convalidato, il dichiarante deve valutare i criteri di qualità relativi all'end point corrispondente e segnalarli nel pertinente record di studio dell'end point (ESR) in IUCLID. Se il metodo è elencato nel regolamento UE sui metodi di sperimentazione o nelle linee guida dell'OCSE sulle sperimentazioni, significa che l'adeguatezza del suo utilizzo per un end point specifico è stata valutata a livello internazionale e il metodo può essere usato per sostituire completamente o in parte la sperimentazione su animali.

Il dichiarante deve tenere conto di eventuali limitazioni indicate nel protocollo del metodo di sperimentazione o nei documenti di orientamento tecnico. Ad esempio, alcuni metodi *in vitro* sono adeguati soltanto per la previsione di risultati positivi (indicazione di una proprietà pericolosa) ma non per quelli negativi.

Il dichiarante dovrebbe inoltre verificare che la sostanza sia idonea a essere testata con il modello *in vitro* prescelto, poiché possono esistere limitazioni all'ambito di applicabilità della sperimentazione.

Se si desidera utilizzare metodi *in vitro* preconvalidati per adempiere le prescrizioni in materia di informazione del regolamento REACH, è necessario soddisfare le condizioni di cui all'allegato XI, punto 1.4, e valutare l'idoneità del metodo in base ai criteri ECVAM prima di riportare i risultati nel fascicolo IUCLID. Se si intende utilizzare qualsiasi altro metodo *in vitro* nell'ambito di un approccio basato sul peso dell'evidenza, è necessario innanzitutto valutare la qualità del metodo e gli standard di qualità (riproducibilità dei risultati del test) prima di inserire le proprie considerazioni nel fascicolo IUCLID nell'ambito dell'ESR.

Uso ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi

Solo metodi *in vitro* convalidati e preconvalidati possono essere utilizzati in condizioni specifiche ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi. Se si usa un metodo *in vitro* convalidato che è elencato negli allegati da VII a X, oppure un metodo di prova preconvalidato che indica le proprietà pericolose di una sostanza, i risultati possono essere considerati adeguati ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi. Altri dati *in vitro* possono essere utilizzati solo nell'ambito dell'approccio basato sul peso dell'evidenza per sostenere il processo decisionale.

Per quanto riguarda i gravi danni oculari/l'irritazione oculare (allegato VII, punto 8.2), il dichiarante deve raccogliere o generare informazioni per la classificazione e la valutazione dei rischi di una sostanza mediante studi *in vitro*. In alcuni casi possono essere utilizzate combinazioni di studi *in vitro*, che risulteranno sufficienti. In altri casi in cui non si può giungere a conclusioni su classificazione ed etichettatura, possono essere ancora necessari studi *in vivo* per soddisfare le prescrizioni in materia di informazione in base all'allegato VIII, punto 8.2, colonna 2. Lo stesso principio si applica alla proprietà «corrosione/irritazione cutanea».

Per quanto riguarda la sensibilizzazione cutanea (allegato VII, punto 8.3), a causa delle modifiche agli allegati del regolamento REACH, se nessuna conclusione si può trarre da tali test o se i metodi di prova *in vitro/in chimico* disponibili non sono applicabili per la sostanza (vedere scenario 2), al dichiarante può essere consentito di eseguire il test *in vivo* (allegato

VII, punto 8.3.2).

Raccomandazioni

- 1 I dati ricavati da metodi di prova *in vitro* (convalidati e preconvalidati) possono essere utilizzati ai sensi del regolamento REACH a condizione che le informazioni relative agli end point di pericolo siano sufficienti ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.
- 2 Tecnologie *in vitro* avanzate possono fornire informazioni preziose sul meccanismo di azione della sostanza e possono essere utilizzate nel contesto di una giustificazione basata su un read-across o su categorie.
- 3 I dati *in vitro* prodotti da metodi (non) preconvalidati possono essere utilizzati esclusivamente come informazioni di supporto (ad esempio, nell'ambito di una giustificazione basata sul peso dell'evidenza).
- 4 Il dichiarante dovrebbe sempre riferire i risultati in modo dettagliato e chiaro, specificando le condizioni di prova e l'interpretazione dell'utilità dei risultati nel fascicolo di registrazione. Ciò è necessario se lo studio viene utilizzato in qualità di studio chiave o nell'ambito di un approccio basato sul peso dell'evidenza.
- 5 Le limitazioni inerenti al metodo dovrebbero essere chiaramente comunicate; ad esempio, metodi di prova *in vitro* possono non replicare tutti i processi metabolici potenzialmente rilevanti per la tossicità chimica che si ottengono *in vivo*.
- 6 Le condizioni di cui all'allegato XI, punto 1.4, del regolamento REACH devono essere soddisfatte.

Competenze necessarie

Competenze amministrative	Se i risultati disponibili di una prova, insieme ai relativi punteggi Klimisch, possono essere inseriti direttamente nel fascicolo di registrazione.
Competenze scientifiche	Se i risultati disponibili richiedono un'interpretazione o punteggi Klimisch per arrivare a una conclusione su un valore pertinente per un'ulteriore valutazione.
Competenze scientifiche avanzate	Se molteplici fonti di evidenza, provenienti da dati sperimentali o meno, possono essere utilizzate come alternative alla sperimentazione standard; elaborazione dell'approccio basato sul peso dell'evidenza e garanzia della disponibilità di documentazione appropriata e attendibile; valutazione delle condizioni di cui all'allegato XI, punto 1.4.

Suggerimenti aggiuntivi

Come indicare metodi in vitro in IUCLID a seconda del loro stato di convalida⁸

Quando nel fascicolo di registrazione si utilizzano i risultati di un metodo *in vitro* convalidato per adempiere le prescrizioni del regolamento REACH, il dichiarante deve fornire il sommario esauriente di studio o il sommario di studio nel proprio fascicolo di registrazione IUCLID. Sarà

⁸ [Guida pratica «Presentazione di sommari esaurienti di studio», manuale «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD) e guida di IUCLID, alla quale si accede premendo F1 una volta che si è all'interno dell'[applicazione IUCLID](#).

necessario fornire una descrizione sufficiente delle condizioni di prova, i risultati e l'interpretazione ai fini del processo decisionale in materia di classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.

Se il dichiarante presenta i risultati di un metodo *in vitro* preconvalidato come studio chiave allo scopo di adempiere le prescrizioni relative ai dati di un end point specifico, la pertinenza del metodo deve essere chiara. Oltre a rispettare le prescrizioni relative al sommario esauriente di studio, il dichiarante deve includere la documentazione necessaria a dimostrare che il metodo soddisfa i criteri per la valutazione di idoneità secondo i criteri ECVAM nel fascicolo di registrazione, per valutare l'idoneità del metodo e la sua potenziale accettazione ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi.

Si tenga presente che, se i risultati di tali metodi non indicano determinate proprietà pericolose per lo specifico end point considerato, il dichiarante è tenuto a effettuare la prova necessaria per confermare i risultati negativi, a meno che la sperimentazione possa essere omessa in base ad altre norme specifiche e generali per l'adattamento delle prescrizioni in materia di informazione standard.

Se il dichiarante presenta i risultati desunti da un metodo *in vitro* preconvalidato o non preconvalidato quali studi di supporto, nell'ambito di un approccio basato sul peso dell'evidenza o come studi non presi in considerazione, è necessario indicarlo chiaramente e giustificarlo in modo appropriato e ben documentato nel fascicolo di registrazione, utilizzando i campi IUCLID pertinenti nell'ESR.

Se le informazioni *in vitro* vengono utilizzate nel contesto basato sul peso dell'evidenza, i dettagli sul metodo devono essere forniti nel formato IUCLID per RSS. La pertinenza dei risultati degli studi in relazione alle conclusioni ricavate dall'insieme complessivo dei dati deve essere documentata in modo particolareggiato. Inoltre, se alcuni studi, seppur viziati, indicano risultati critici, il dichiarante deve anche preparare RSS che mettano in evidenza i punti deboli degli studi.

Tali studi possono essere contrassegnati come «disregarded due to major methodological deficiencies» (non presi in considerazione a causa di carenze metodologiche gravi) nel campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio) in IUCLID.

Come segnalare in IUCLID l'utilizzo di dati in vitro per adempiere una prescrizione in materia di informazione standard

Quando il dichiarante segnala dei risultati nel proprio fascicolo di registrazione IUCLID, deve fornire una giustificazione per motivare l'adattamento del regime di sperimentazione standard.

Scenario 1: il dichiarante ha informazioni *in vitro* allorché i risultati *in vitro* costituiscono la prescrizione standard

In riferimento alla sensibilizzazione cutanea, i metodi *in chimico/in vitro* sono destinati a diventare lo standard in termini di prescrizioni in materia di informazione entro la fine del 2016 (allegato VII, punto 8.3.1). Ciò permetterà di determinare il potenziale di sensibilizzazione cutanea di una sostanza in una strategia di sperimentazione utilizzando una serie di metodi *in chimico/in vitro*.

Devono essere fornite informazioni relative ai tre eventi chiave della sensibilizzazione cutanea, salvo che informazioni più limitate non consentano già di classificare correttamente la sostanza (determinando cioè se è un sensibilizzante della pelle o meno). Se la sostanza è un sensibilizzante della pelle, dovrebbe essere valutata la potenza della sensibilizzazione cutanea ed è necessario specificare la differenziazione tra le sottocategorie 1A e 1B.

Nel fascicolo di registrazione il dichiarante deve riportare i risultati *in chimico/in vitro* fra le

evidenze adducendo la giustificazione appropriata.

È necessario creare un ESR distinto per ciascuno dei metodi *in chemico/in vitro* utilizzati, in modo da ricavare la conclusione finale sulla classificazione della sostanza: potrebbe essere necessario creare da uno a tre ESR separati, se si è in grado di arrivare alla classificazione dopo il primo o il secondo test.

In seguito, per ciascun elemento di prova a disposizione, è necessario compilare per ogni ESR il campo <Adequacy of study> (Adeguatezza dello studio), selezionando dall'elenco a scelta «weight of evidence» (peso dell'evidenza) o «supporting study» (studio di supporto) (vedere il capitolo 4.1). Si tenga presente che la sola presentazione di studi di supporto per un end point non è sufficiente.

Per maggiori informazioni consultare il capitolo 9.7.2 del [manuale «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD).

Controllo della completezza tecnica (TCC)

Tutti gli studi contrassegnati con «Key study» (Studio chiave) e «Weight of evidence» (Peso dell'evidenza) sono soggetti al [controllo di completezza](#), che costituisce il passo necessario per presentare il proprio fascicolo di registrazione.

Scenario 2: il dichiarante ha informazioni *in vivo* allorché la prescrizione prevede l'uso di risultati *in vitro*

A causa delle modifiche agli allegati del regolamento REACH, alcuni test *in vivo* non costituiscono più l'opzione predefinita in base alle prescrizioni in materia di informazione per determinati end point (ad esempio, l'irritazione oculare o l'irritazione della pelle).

Qualora fossero disponibili solo i test *in vivo* (ad esempio, perché la sostanza non rientra nel campo di applicabilità del test *in vitro*), il dichiarante può presentare lo studio *in vivo*. Tuttavia, deve fornire una dichiarazione di omissione relativamente alla prescrizione dei test *in vitro* (ossia una giustificazione dell'adattamento). Si noti che in IUCLID è disponibile una dicitura standard per indicare l'omissione.

Nel primo ESR (*in vitro*), il dichiarante deve indicare l'omissione della sperimentazione *in vitro*, in base alla norma (specifica o generale) che desidera applicare, selezionando la voce corretta nel campo dell'elenco a scelta <Justification for data waiving> (Giustificazione per omissione di dati), poiché possiede già informazioni *in vivo*.

Dati amministrativi	
End point	Irritazione cutanea: <i>in vitro/ex vivo</i>
Omissione di dati	Studio scientificamente non necessario/altre informazioni disponibili
Giustificazione per omissione di dati	Selezionare la giustificazione corretta: non è necessario eseguire uno studio <i>in vitro</i> sull'irritazione cutanea perché sono disponibili dati adeguati desunti da uno studio <i>in vivo</i> sull'irritazione della pelle
Riferimento incrociato	<Collegamento al punto 7.3.1 relativo al record di studio dell'end point (studio chiave o peso dell'evidenza) per irritazione della pelle: <i>in vivo</i> .>

Nota: il dichiarante può altresì dimostrare che i metodi *in vitro* non sono idonei per la sostanza, se questo è davvero il caso.

Nel secondo ESR (*in vivo*), il dichiarante deve presentare informazioni complete sulla relazione esauriente di studio, compilando tutti i campi appropriati.

Per quanto riguarda l'irritazione oculare o cutanea (allegato VII, punti 8.1 e 8.2), se non è possibile trarre conclusioni su classificazione ed etichettatura, possono essere necessari studi *in vivo*. Il dichiarante dovrà presentare un ESR per uno studio *in vivo*, fornendo allo stesso tempo i risultati degli studi *in vitro* (con la giustificazione <cannot be used for classification> (non possono essere utilizzati per la classificazione)).

4.4 Read-across e categorie

Di che cosa si tratta?

Nel regolamento REACH i read-across sono tecniche per prevedere le informazioni di end point relative a una sostanza (sostanza bersaglio), utilizzando i dati dello stesso end point relativi a una o più sostanze diverse (sostanza/e di base). Per comprendere la complessità di ogni end point, deve essere chiaro come i read-across affrontano l'end point o la proprietà in esame.

Sostanze le cui proprietà fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche sono probabilmente simili o seguono uno schema regolare data la loro affinità strutturale possono essere considerate come un gruppo o una «categoria» di sostanze. Quando l'approccio read-across è impiegato tra un numero ridotto di sostanze strutturalmente simili si usa l'espressione «approccio basato su sostanze analoghe». Poiché il numero di sostanze è limitato, gli andamenti possono non essere evidenti. Come risultato della somiglianza strutturale, una data proprietà tossicologica di una sostanza (di base) viene usata per prevedere la stessa proprietà di un'altra sostanza (bersaglio) al fine di adempiere le prescrizioni in materia di informazione del regolamento REACH.

Pertanto, è di solito importante avere almeno uno studio accettabile di buona qualità per l'end point o la proprietà in esame. Se sono disponibili più analoghi con dati idonei, può essere utilizzato un approccio basato sull'«ipotesi peggiore» per scopi predittivi. In tal caso, la valutazione dei read-across viene ripetuta per ogni coppia di sostanze di base e bersaglio in modo tale che il caso peggiore sia giustificato.

L'«approccio per categoria» è usato quando il read-across è applicato tra diverse sostanze che sono raggruppate insieme in base alla somiglianza strutturale definita e alle differenze ammissibili tra sostanze. A causa della somiglianza strutturale, i risultati saranno simili o seguiranno uno schema regolare. La base per una previsione all'interno del gruppo per la sostanza bersaglio deve essere esplicita (ad esempio, «ipotesi peggiore» o analisi degli andamenti).

Si noti che, ai sensi del regolamento REACH, la somiglianza strutturale da sola non è considerata sufficiente per giustificare la possibilità di prevedere proprietà della sostanza bersaglio con read-across. Dovrebbero essere spiegate anche le differenze nella struttura, vale a dire il motivo per cui si ritiene che le differenze strutturali o le variazioni all'interno del gruppo non influiscano sulla proprietà che si vuole prevedere.

L'uso del [quadro di valutazione del read-across](#) (read-across assessment framework, RAAF) può aiutare il dichiarante a valutare e, se necessario, migliorare i read-across. L'ECHA ha elaborato il RAAF in base alle tipologie più frequenti degli approcci read-across, formulati come scenari. Ogni scenario è caratterizzato da una serie di considerazioni scientifiche, che sono cruciali per valutare i read-across. Tali considerazioni, denominate elementi di valutazione, includono, in ordine logico, domande e possibili risultati (chiamati opzioni di valutazione), oltre ad esempi.

La risposta a queste domande contribuisce a determinare il livello di fiducia e l'accettabilità generale dell'approccio read-across. Il RAAF è stato sviluppato per le sostanze mono-componente e per la tossicologia per la salute umana. Tuttavia, i suoi principi possono anche applicarsi, per analogia, agli end point ambientali e alle sostanze multi-componente e UVCB.

Somiglianza delle sostanze

Il dichiarante dovrebbe stabilire le basi per il raggruppamento delle sostanze chimiche (in termini di somiglianza) utilizzando le norme specificate nell'allegato XI, punto 1.5, e ulteriormente elaborate nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals \(\(Q\)SAR](#)

e raggruppamento di sostanze chimiche).

La definizione di approccio per categoria non esclude l'approccio basato su sostanze analoghe, che nella forma più semplice comprende una sostanza di base e una sostanza bersaglio. Tuttavia, la giustificazione per categoria è considerata più solida quando sono raggruppati più analoghi e quando i dati di collegamento tra i membri sono sufficienti a indicare che questi sono abbastanza simili o a mostrare un modello coerente di (non) tossicità.

Le somiglianze possono essere dovute a vari fattori:

- (i) gruppo funzionale comune;
- (ii) precursore comune o prodotti di decomposizione comuni;
- (iii) schema costante di variazione della potenza; e
- (iv) componenti comuni o classe chimica comune.

Queste norme di «somiglianza» possono essere utilizzate singolarmente. Tuttavia, se la categoria (e la somiglianza) è giustificata sulla base di più elementi - per esempio, solo la lunghezza della catena come differenza «consentita» e via metabolica comune -, ci potrebbe essere più fiducia nella categoria.

L'ipotesi dovrebbe tenere conto sia delle vie di esposizione sia della durata degli effetti.

Quando si dovrebbero utilizzare?

Quando il dichiarante individua una lacuna nell'insieme dei dati ed esistono sperimentazioni su sostanze analoghe, si deve considerare se sia possibile utilizzare i read-across per prevedere le proprietà intrinseche della sostanza registrata, in base alle norme di «somiglianza». È possibile identificare sostanze analoghe anche a partire da valutazioni internazionali (ad esempio, approcci categoriali HPV OCSE) o attraverso l'uso di strumenti avanzati, come il [QSAR Toolbox dell'OCSE](#).

Se sembra che un possibile approccio di raggruppamento e read-across necessiti di essere confermato o corroborato, il dichiarante può considerare l'ipotesi di condurre o proporre sperimentazioni a sostegno della categoria.

Come si dovrebbero utilizzare?

Per elaborare un approccio di raggruppamento e read-across, il dichiarante dovrebbe seguire la procedura descritta nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6](#): (Q)SARs and grouping of chemicals ((Q)SAR e raggruppamento di sostanze chimiche). Inoltre, è possibile consultare la [OECD Guidance on grouping of substances](#) (guida OCSE sul raggruppamento di sostanze chimiche).

Come caratterizzare il raggruppamento e read-across di sostanze?

Il dichiarante deve valutare la somiglianza strutturale tra la sostanza di base e la sostanza bersaglio e l'impatto delle differenze strutturali tra le sostanze sugli end point in esame.

Le informazioni tossicocinetiche sulle sostanze prese in esame, comprese le informazioni sul destino metabolico, possono rafforzare considerevolmente un'ipotesi basata su read-across. Una chiara comprensione del profilo fisico-chimico delle sostanze di base e bersaglio contribuisce a costruire un caso di read-across.

La definizione di raggruppamento/categoria dovrebbe documentare le somiglianze chimiche e gli andamenti delle proprietà e/o attività che collegano i membri della categoria. Il dichiarante deve conoscere i limiti (ossia l'ambito di applicabilità) e la relazione strutturale tra i membri della categoria e definire criteri chiari per l'appartenenza alla categoria. Si dovrebbero descrivere tutte le sostanze di base e bersaglio nel modo più completo possibile, specificando identificatori, profili di purezza/impurezza e il loro impatto sugli end point in esame.

La giustificazione che si fornisce dovrebbe spiegare scientificamente perché i read-across sono possibili. Se i read-across non contengono informazioni sufficienti, pertinenti e attendibili sulle sostanze di base e bersaglio per dimostrare l'ipotesi basata su read-across, potrebbe essere necessario eseguire o proporre ulteriori sperimentazioni per corroborare la giustificazione dei read-across. La giustificazione dovrebbe anche riguardare le differenze strutturali tra le sostanze per dimostrare che le differenze consentite non alterano in modo significativo la tossicità prevista.

Infine, il dichiarante dovrebbe costruire una matrice dei dati disponibili organizzata in un ordine adeguato, che rifletta eventuali andamenti o progressioni osservati all'interno del gruppo. La matrice dovrebbe indicare se i dati sono disponibili e se esistono risultati di studi chiave attendibili.

Consultare le pagine web dell'ECHA su [raggruppamento di sostanze e read-across](#), in cui vengono presentati il RAAF, un esempio e documenti correlati. Si consiglia di utilizzare il documento RAAF per valutare i read-across.

Il [QSAR Toolbox dell'OCSE](#) può essere utilizzato per valutare la coerenza della categoria mediante una serie di delineatori di profili (informazioni con codifica informatica, generalmente sotto forma di albero decisionale). Tra questi figurano:

- categorizzazione predefinita di sostanze (ad esempio, come definito dalla US EPA o come nei documenti relativi alla categoria dell'OCSE);
- delineatori di profili empirici (strutturali) come gruppi funzionali organici;
- somiglianza strutturale, specifiche per end point (ad esempio, per l'irritazione/corrosione cutanea e oculare, per la mutagenicità *in vitro*, ecc.); e
- delineatori di profili meccanicistici (ad esempio, legame proteico, legame di DNA) e tossicologici.

Le previsioni basate su read-across sono adeguate ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi?

Una previsione basata su read-across dovrebbe essere adeguata ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi. Ad esempio, non dovrebbe essere soggetta a distorsioni nella selezione di sostanze di base o studi di base, per evitare che il pericolo venga sottovalutato. L'adeguatezza della previsione ai fini della classificazione ed etichettatura e/o della valutazione dei rischi ai sensi del regolamento REACH può differire da quella richiesta in altri contesti, ad esempio per lo sviluppo di prodotti o la graduatoria di pericolosità. In tal caso, potrebbero essere necessarie ulteriori informazioni per confermare che la previsione è adeguata in un contesto normativo. Inoltre, deve risultare chiaro come la previsione tiene conto di ogni end point in esame a causa delle diverse complessità (ad esempio, parametri chiave, bersagli biologici) di ciascun end point. Può anche essere necessario verificare se la previsione sia adeguata a consentire di trarre una conclusione secondo i criteri utilizzati ai fini della classificazione, valutando ad esempio se la previsione tiene conto dei tipi di effetti e della relazione dose-risposta. Inoltre, anche altre proprietà pericolose di una sostanza parzialmente/non coperta dalle prescrizioni in materia di informazione standard (ad esempio, l'immunotossicità) possono essere pertinenti per comprendere i pericoli e i rischi che una sostanza può presentare.

Quando è adeguatamente documentato un approccio di raggruppamento e read-across?

È essenziale che la giustificazione dei read-across sia chiaramente presentata. I read-across devono identificare in modo soddisfacente tutte le sostanze di base e bersaglio, indicando tra l'altro costituenti e profili di purezza/impurezza. La documentazione dovrebbe inoltre contenere

una descrizione dettagliata dell'ipotesi alla base del raggruppamento e dei read-across, con riguardo anche alle considerazioni tossicocinetiche, in caso di utilizzo per end point tossicologici. La giustificazione dei read-across dovrebbe includere un confronto dei dati sperimentali per le sostanze di base e bersaglio, nonché una matrice di dati chiara, che evidenzia eventuali andamenti all'interno dei dati. È importante documentare esaurientemente i read-across per consentire una valutazione appropriata da parte di un valutatore.

Oltre che da una buona documentazione, la robustezza di una categoria o di un metodo read-across sulla base di un analogo dipenderà dalla validità dell'ipotesi sottostante e dal suo fondamento scientifico nonché dalle evidenze presentate.

Orientamenti sulla documentazione sono reperibili nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals \(\(Q\)SAR e raggruppamento di sostanze chimiche\)](#).

Caratterizzazione della sostanza

È fondamentale che il dichiarante definisca bene le strutture chimiche e i profili di purezza di tutte le sostanze utilizzate nell'approccio read-across, dal momento che le differenze in termini di impurezza o stereochimica possono influenzare l'attività e le proprietà chimiche. La descrizione dettagliata della composizione chimica delle sostanze di base e bersaglio permette un migliore utilizzo dei dati disponibili. Si consiglia la consultazione degli [Orientamenti all'identificazione e alla denominazione delle sostanze in ambito REACH e CLP](#) per tutte le sostanze utilizzate nei read-across. Anche le sostanze UVCB dovrebbero essere chiaramente caratterizzate.

Come possono essere utilizzati dati in vitro nei metodi read-across e nella creazione di categorie?

I dati generati con test *in vitro* possono essere utilizzati come materiale di collegamento tra le sostanze chimiche di base e quelle bersaglio, se del caso. I dati *in vitro* o *ex vivo* possono chiarire le considerazioni meccanicistiche (similarità tossicodinamica) e aumentare la robustezza dell'ipotesi alla base del read-across, nel contesto di prodotti metabolici comuni derivanti da sostanze simili o ADME in generale (similarità tossicocinetica).

In aggiunta, i dati *in vitro* possono essere anche utilizzati per dimostrare il valore biologico della «terminologia meccanicistica» utilizzata in modelli (Q)SAR, aiutando a definire l'ambito di applicabilità relativo a un gruppo di sostanze.

Competenze necessarie

Competenze scientifiche avanzate

Se i dati sperimentali relativi a una o più sostanze analoghe (read-across/raggruppamento) possono essere utilizzati in alternativa alla sperimentazione standard; elaborazione dell'approccio read-across/per categoria e garanzia che la documentazione sia appropriata e attendibile; valutazione delle condizioni di cui all'allegato XI, punto 1.5.

L'utilizzo, la giustificazione e la documentazione di tali dati sono soggetti a norme ben precise.

Suggerimenti aggiuntivi

1 Il dichiarante deve motivare tutte le affermazioni formulate con dati di supporto. L'evidenza di fatto deve sempre essere disponibile nel fascicolo di registrazione, come RSS, e presentata individualmente in un record di studio dell'end point. Pertanto, un semplice riferimento ad altre

valutazioni (ad esempio, in altri fascicoli di registrazione o altri siti web ovvero eseguite ai sensi di altri quadri legislativi) non sarà accettato dall'ECHA. Relazioni o altre informazioni di supporto possono essere allegate al fascicolo.

2 Una giustificazione accettabile del ricorso a metodi read-across si basa normalmente su molteplici linee di evidenza. Dovrebbero anche essere prese in considerazione diverse vie di esposizione e forme della sostanza. L'esame di informazioni ricavate da studi di tossicocinetica potrebbe migliorare la robustezza dell'ipotesi alla base del read-across.

3 La documentazione deve fornire dettagli sugli end point di pericolo considerati dal read-across, e deve essere identificata la sostanza chimica di base usata per il read-across. È altresì importante che i punteggi di attendibilità riflettano i *presupposti* di somiglianza. Pertanto, un punteggio Klimisch pari a 1 (attendibile senza restrizioni), di norma, non dovrebbe essere utilizzato per risultati derivanti da read-across.

4 Per tutti i membri della categoria si raccomanda un confronto dei dati sperimentali relativi agli end point di pericolo (da presentare anche in una matrice in forma di tabella); l'ideale sarebbe che in tale confronto venissero evidenziati gli andamenti all'interno della categoria.

5 In IUCLID il dichiarante deve specificare in ogni record di studio dell'end point (ESR) se l'identità della sostanza di prova differisce da quella definita nella sezione 1 del fascicolo (vale a dire la sostanza registrata). Inoltre, le istruzioni su come presentare il read-across in IUCLID sono riportate nel [manuale «How to prepare registration and PPORD dossiers»](#) (Preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD).

6 Effettuare read-across di informazioni non ancora generate (ad esempio, in seguito alla presentazione di una proposta di sperimentazione) su una sostanza analoga non costituisce un adattamento valido. In questo caso, il dichiarante indica che è previsto uno studio sperimentale e fornisce riferimenti sulla sostanza chimica analoga per la quale si propone la sperimentazione.

7 Se le sostanze sono state ammesse come membri di categorie ai sensi di altri programmi di regolamentazione (ad esempio, categorie HPV OCSE), il dichiarante dovrebbe farvi riferimento nel fascicolo. Il dichiarante deve tuttavia includere tutte le informazioni disponibili (comprese quelle che si sono rese disponibili dopo la valutazione nell'ambito dell'altro programma di regolamentazione) e valutare nuovamente la validità della categoria in base alle prescrizioni in materia di informazione del regolamento REACH.

Collegamenti utili

Sistema di ricerca per la revisione di metodi di prova alternativi ([TSAR](#)) della DG JRC:

TSAR è uno strumento atto a fornire una visione trasparente dello stato di metodi di prova alternativi man mano che progrediscono da protocolli puramente scientifici presentati per la preconvalida a essere attivamente utilizzati in un contesto di regolamentazione.

Centro europeo per la convalida dei metodi alternativi ([ECVAM](#))

[OCSE](#): organizzazione che fornisce linee guida di sperimentazione per valutare le sostanze chimiche

[Regolamento dei metodi di prova CE](#) (regolamento (CE) n. 440/2008 del Consiglio)

Ulteriori riferimenti dal sito web dell'ECHA

[How to prepare registration and PPORD dossiers \(Preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD\)](#)

[Guida pratica: uso e presentazione delle \(Q\)SAR](#)

[Practical Guide for SME managers and REACH coordinators](#) (Guida pratica per manager di PMI e coordinatori REACH)

[Guida alla registrazione](#)

[Guida alla condivisione dei dati](#)

[Grouping of substances and read-across](#) (Raggruppamento di sostanze e riferimenti incrociati), compreso il RAAF

[Webinar ECHA](#) sull'utilizzo di dati *in vitro*, read-across, ecc. (2012, 2013, 2014, 2016)

AGENZIA EUROPEA PER LE SOSTANZE CHIMICHE
ANNANKATU 18, CASELLA POSTALE 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA
ECHA.EUROPA.EU