

Praktični vodič:

Kako iskoristiti alternative ispitivanjima na životinjama
kako biste ispunili zahtjeve obavješćivanja
za registraciju u skladu s Uredbom REACH

Inačica 2.0 – srpanj 2016.

ABC

Inačica	Promjene
Inačica 1.0	Prve inačice praktičnih vodiča 1, 2, 4, 5, 6 i 10
Inačica 2.0	Skup prijašnjih praktičnih vodiča (PV), koji obuhvaćaju razna područja. Ažuriranje uključuje sljedeće: Poglavlje 2.: (PV10) Kako izbjeći nepotrebna ispitivanja na životinjama. Poglavlje 3.3.: (PV4) Kako prijaviti odstupanje Poglavlje 3.1. i 4.1.: (PV2) Kako prijaviti dokaznu snagu Poglavlje 4.2.: Zasebno ažuriranje PV5: Kako prijaviti QSAR, pod nazivom „Kako iskoristiti i prijaviti (Q)SAR-ove“ Poglavlje 4.3.: (PV1) Kako prijaviti <i>in vitro</i> podatke Poglavlje 4.4.: (PV6) Kako izvještavati o analogiji i kategorijama

Praktični vodič: Kako iskoristiti alternative ispitivanjima na životinjama kako biste ispunili zahtjeve obavješćivanja za registraciju u skladu s Uredbom REACH

Referenca: ECHA-16-B-25-HR
Kat. Broj ED-AE-16-114-HR-N
ISBN: 978-92-9495-187-8
ISSN: 2315-0866
DOI: 10.2823/920814
Datum objave: 19. srpnja 2016.
Jezik: HR

© Europska agencija za kemikalije, 2016.
Naslovnica © Europska agencija za kemikalije

Umnožavanje je dopušteno pod uvjetom da se izvor u potpunosti navede u sljedećem obliku: „Izvor: Europska agencija za kemikalije, <http://echa.europa.eu/>”, te pod uvjetom da se dostavi pisana obavijest Odjelu za komunikacije Europske agencije za kemikalije (publications@echa.europa.eu).

Ukoliko imate pitanja ili primjedbi u vezi s ovim dokumentom, pošaljite ih putem obrasca zahtjeva za informacije (uz naznaku referentnog broja dokumenta i datuma objave). Obrascu zahtjeva za informacije moguće je pristupiti putem ECHA-ine stranice za kontakt: <http://echa.europa.eu/contact>

Odricanje: Ovo je radni prijevod dokumenta koji je izvorno objavljen na engleskom jeziku. Originalni dokument može se naći na ECHA-inim mrežnim stranicama.

Europska agencija za kemikalije

Poštanska adresa: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finska
Adresa za posjete: Annankatu 18, Helsinki, Finska

Sadržaj

1. UVOD	4
1.1 Tko treba pročitati ovaj vodič?	4
1.2 Osnove	4
2. VAŠE OPĆE OBVEZE	6
3. ISPUNITE ZAHTJEVE OBAVJEŠĆIVANJA – POSTUPAK U ČETIRI KORAKA	8
3.1 Korištenje postojećih informacija	10
3.2 Razmjena podataka	15
3.3 Odstupanja	16
3.4 Dobivanje novih podataka i podnošenje prijedloga ispitivanja.....	20
4. ALTERNATIVE ISPITIVANJIMA NA ŽIVOTINJAMA	21
4.1 Dokazna snaga.....	21
4.2 (Q)SAR	27
4.3 <i>In vitro</i> podatci	30
4.4 Analogija i kategorije	36

Popis slika

Slika 1: Odnos između standardnih zahtjeva obavješćivanja i mogućih alternativa ispitivanjima na životinjama	5
Slika 2: Pregled iterativnog postupka prikupljanja informacija kako bi se izbjegla nepotrebna ispitivanja na životinjama	9
Slika 3: Shema odlučivanja za odstupanje/prilagodbu standardnih zahtjeva obavješćivanja	17
Slika 4: Shema načina utvrđivanja prikladnog rezultata modela (Q)SAR	27

1. Uvod

U skladu s Uredbom REACH¹ zahtijeva se izrada novih informacija o opasnim svojstvima kako bi se izbjegla nepotrebna ispitivanja na životinjama gdje god je to moguće.

Svrha je ovog praktičnog vodiča pružiti vam informacije o vašoj obvezi izbjegavanja nepotrebno ispitivanja na kralježnjacima i istodobno vam osigurati dostatne informacije o svojstvima vaše tvari za razvrstavanje i procjenu rizika. U tu su svrhu objašnjene sve veće mogućnosti za korištenje alternativa ispitivanju na životinjama i ispravnom načinu njihova prijavljivanja.

Ovaj praktični vodič također nudi preporuke na temelju dosadašnjeg iskustva ECHA-e s postupcima registracije i evaluacije dosjea. Napominjemo da informacije navedene u ovom vodiču ne opisuju zahtjeve potrebne za provjeru potpunosti vaše registracije. To je opisano u prilogu 2. priručnika [„Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee“](#).

Također možete proučiti dokument [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti](#) (uključujući poglavlja R2, R3, R4, R5, R6 i R7). U tim detaljnijim dokumentima sa smjernicama navedeni su primjeri i objašnjenja koncepata o kojima se govori u ovom dokumentu.

Naposlijetku, ECHA također pruža informacije u svom dokumentu [Praktični vodič za rukovoditelje malih i srednjih poduzeća te koordinatore za Uredbu REACH](#) (poglavlje 2.2.)

1.1 Tko treba pročitati ovaj vodič?

Ovaj je vodič namijenjen posebice proizvođačima i uvoznicima tvari (i njihovim jedinstvenim zastupnicima), a trebao bi biti posebno koristan malim i srednjim poduzećima ([MSP-ovi](#)) koja imaju obveze na temelju uredbi REACH i CLP.

Također je koristan ugovornim organizacijama za provođenje istraživanja i konzultantima koji pružaju usluge podnositeljima registracija. Može vam pomoći u donošenju odluka o vašim registracijama te za procjenu savjeta koje vam eventualno pružaju druge stranke. Osim toga, ovaj bi dokument mogao biti koristan i poduzećima izvan Europske unije (EU) koja izvoze kemikalije u EU.

1.2 Osnove

Ovaj se praktični vodič može sažeti u nekoliko ključnih poruka:

1. Pratite „četiri koraka“ za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja:
 - (i) prikupljanje i razmjena postojećih informacija;
 - (ii) razmatranje potreba za informacijama;
 - (iii) utvrđivanje informacijskih praznina; i
 - (iv) izrada novih podataka ili predlaganje strategije ispitivanja.
2. Razmijenite podatke s drugim (mogućim) podnositeljima registracije (na SIEF-ima u slučaju tvari u postupnom uvođenju) ili s prethodnim podnositeljima registracija. Zatražite od prethodnih podnositelja registracija postojeće informacije o ispitivanjima na kralježnjacima.

¹ Uredba (EZ) br. 1907/2006 o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH).

3. U nekim se slučajevima možete koristiti odstupanjem, ako je to opravdano u skladu sa zahtjevima Uredbe REACH (prilozi od VII. do X., drugi stupac i/ili prilog XI.).
4. Ako je potrebno izraditi nove podatke, ispitivanja na životinjama posljednje su rješenje. U nekim je slučajevima za ispitivanje na životinjama potrebno prethodno odobrenje ECHA-e. Budući da ste obvezni razmotriti alternativne metode, morate voditi evidenciju o vlastitim razmatranjima koja podupiru zaključak da je nužno izraditi informacije s pomoću ispitivanja na kralježnjacima. Možda će se od vas zatražiti da podnesete svoja razmatranja alternativnih metoda.
5. Umjesto izravnog ispitivanja, mogu se primijeniti alternativne metode za izvođenje zaključaka o nekoliko zahtjeva obavješćivanja. Alternativne metode opisane u Uredbi REACH su pristup dokazne snage, *in vitro* metode, modeli kvantitativnih odnosa strukture i aktivnosti (QSAR) i analogije/kategorije. Međutim, zakonski se zahtjevi razlikuju sukladno određenim krajnjim točkama. Razina informacija trebala bi odgovarati onoj koja bi se dobila standardnim ispitivanjima.
6. Izradite evidenciju o tome da su službeni preduvjeti za korištenje alternativnih podataka zadovoljeni, uključujući i to da su dobiveni potvrđenim metodama te da su rezultati prikladni za razvrstavanje i označivanje i/ili procjenu rizika.
7. Zahtijevaju se dosjei visoke kakvoće. Imajte na umu da ECHA, ukoliko utvrdi podatke koji nisu prikladni, može u kasnijoj fazi zatražiti informacije koje nedostaju.

Dostupne su detaljnije informacije o cjelovitim strategijama ispitivanja u cilju ispunjavanja zahtjeva obavješćivanja (vidjeti [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti poglavlje R.7a: Smjernice o pojedinim krajnjim točkama](#)).

Slika 1: Odnos između standardnih zahtjeva obavješćivanja i mogućih alternativa ispitivanjima na životinjama



2. Vaše opće obveze

Procjena opasnosti i rizika vaših tvari: svrha uredbi REACH i CLP² je osigurati visoku razinu zaštite ljudskog zdravlja i okoliša.

Kako bi se to postiglo, potrebne su prikladne informacije o svojstvima kemijskih tvari da bi se donijela odluka o njihovom razvrstavanju, označivanju i procjeni rizika. Stoga vas Uredba REACH obvezuje da registrirate svoje tvari i ispunite zahtjeve obavješćivanja propisane člancima 10. i 12. u vezi s prilogima od VI. do XI. Uredbi REACH.

U skladu s uredbom CLP, nova ispitivanja nisu potrebna³. Umjesto toga morate prikupiti i procijeniti sve dostupne informacije koje su relevantne za razvrstavanje vaših tvari i smjesa. To u praksi znači da se brojne tvari mogu razvrstati na temelju podataka koji su prikupljeni za vrijeme pripreme za registraciju sukladno Uredbi REACH.

Razmjena rezultata ispitivanja na kralježnjacima: u skladu s Uredbom REACH, podnositelji registracije obvezni su razmijeniti rezultate ispitivanja na kralježnjacima sa supodnositeljima registracije za istu tvar i izraditi zajednički podnesak, što je osnovni način da se nepotrebna ispitivanja na životinjama izbjegnu.

Uredba REACH obvezuje podnositelje registracije da prvo prikupe i razmijene postojeće informacije, razmotre potrebe za informacijama, utvrde informacijske praznine i tek onda, ako je to nužno, izrade nove podatke ili predlože strategiju ispitivanja.

Ovisno o tvari i krajnjoj točki, zaključak može biti da postojeće informacije o opasnostima za ljudsko zdravlje i okoliš nisu prikladne i da je potrebno izraditi nove informacije.

Ako su ispunjeni uvjeti iz Uredbe REACH, do informacija o svojstvima tvari moguće je doći i na druge načine osim s pomoću ispitivanja. Međutim, dodatna ispitivanja često su jedini način da se popune informacijske praznine.

Provođenje ispitivanja na kralježnjacima samo kao posljednje rješenje: Uredba REACH izričito nalaže da se, kad god je to moguće, informacije izrađuju na načine koji ne uključuju ispitivanja na kralježnjacima. Drugim riječima, provođenje ispitivanja na životinjama dopušteno je samo kao posljednje rješenje, nakon što su iscrpljeni svi drugi izvori podataka.

Stalno se razvijaju alternativne metode ispitivanja, kao što je *in vitro* ispitivanje, a posljedično tome prilagođavaju se i standardni zahtjevi obavješćivanja u skladu s Uredbom REACH. Ipak, mnogi se zahtjevi obavješćivanja, osobito za kemikalije koje se registriraju za velike tonaže, oslanjaju na standardne metode ispitivanja koje koriste kralježnjake kao model prema kojem predviđaju učinak kemikalija na ljude i okoliš. Međutim, postoje i drugi načini procjene svojstava tvari čak i za te krajnje točke, kao što su analogija i grupiranje.

Ukoliko se utvrdi da je novo ispitivanje na životinjama nužno, propisi nalažu primjenu znanstveno utemeljenog pristupa kojim će se ispitivanja na životinjama smanjiti, usavršiti ili zamijeniti.

Potrebno je provesti najblaže moguće ispitivanje na najmanjem broju životinja na način koji uzrokuje što manje boli, patnje, stresa i trajnog oštećenja. Ispitivanje treba provesti sukladno odredbama Direktive 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe s pomoću potvrđenih metoda koje su utvrđene Uredbom Komisije (EZ) br. 440/2008 o

² Uredba (EZ) br. 1272/2008 o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa

³ To ne vrijedi za fizikalno-kemijska svojstva, što nije obuhvaćeno ovim dokumentom.

utvrđivanju ispitnih metoda.

Napominjemo da za sva ispitivanja koja moraju ispuniti zahtjeve priloga IX. ili X. Uredbi REACH i za neke studije koje slijede zahtjeve priloga VIII. morate dostaviti prijedloge ispitivanja i dobiti odobrenje od ECHA-e da biste mogli provesti ispitivanje.

Prema postupcima procjene u skladu s Uredbom REACH, ECHA pregledava sve prijedloge ispitivanja i može zatražiti provjeru usklađenosti vašeg dosjea. Ukoliko prilikom pregleda vašeg dosjea ECHA utvrdi osnove za zabrinutost o tome da nisu korištene dostupne alternativne metode, Agencija može zatražiti da razjasnite to pitanje. Ako se dvojbena područja ne riješe, ECHA može obavijestiti nadležna tijela države članice o mogućoj nesukladnosti. Stoga trebate evidentirati obrazloženja o tome zašto su nova istraživanja na životinjama bila nužna.

Naposljetku, morate bez odlaganja ažurirati svoj dosje novim informacijama i studijama koje su vam postale dostupne.

3. Ispunite zahtjeve obavješćivanja – postupak u četiri koraka

Kao podnositelj registracije, podatke o svojim tvarima morate pribaviti na način koji je propisan u prilogima od VI. do X. Uredbi REACH. U prilogu VI. Uredbi REACH naveden je osnovni postupak u četiri koraka za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja. Napominjemo da ti koraci nisu nužno uzastopni. Upraksi, riječ je o iterativnom postupku, koji je prikazan na slici 2 u nastavku. Ovo je pregled preporučenih koraka za određivanje ispravne strategije te kako bi se zajamčilo izbjegavanje nepotrebnog ispitivanja na životinjama i udvostručavanje ispitivanja.

Usporediv postupak može se upotrijebiti za razvrstavanje tvari, iako prema Uredbi CLP niste obvezni provoditi nove studije.

1. korak – Prikupite i razmijenite postojeće informacije

Prikupljanje i razmjena svih dostupnih postojećih informacija prvi je korak u postupku ispunjavanja zahtjeva obavješćivanja. To je dodatno objašnjeno u poglavljima 3.1 i 3.2 u nastavku.

2. korak – Razmotrite potrebu za informacijama

U skladu s prilogima od VII. do X. Uredbi REACH morate utvrditi standardne zahtjeve obavješćivanja o intrinzičnim svojstvima svoje tvari i primijeniti ih na količinu koju proizvedete ili uvezete jer se morate uskladiti s tim zahtjevima obavješćivanja. Također morate utvrditi sve potrebne informacije o identitetu tvari sukladno prilogu VI.

U ovoj fazi također biste trebali razmotriti sve mogućnosti za prilagodbu ili odstupanje od zahtjeva obavješćivanja iznesene u stupcu 2. priloga od VII. do X. (posebna pravila za svaku krajnju točku) i u odjeljcima priloga XI. (opći kriteriji prilagodbe traženih informacija). O tome će se detaljnije raspravljati u nastavku (vidjeti poglavlja 3.3 i 4).

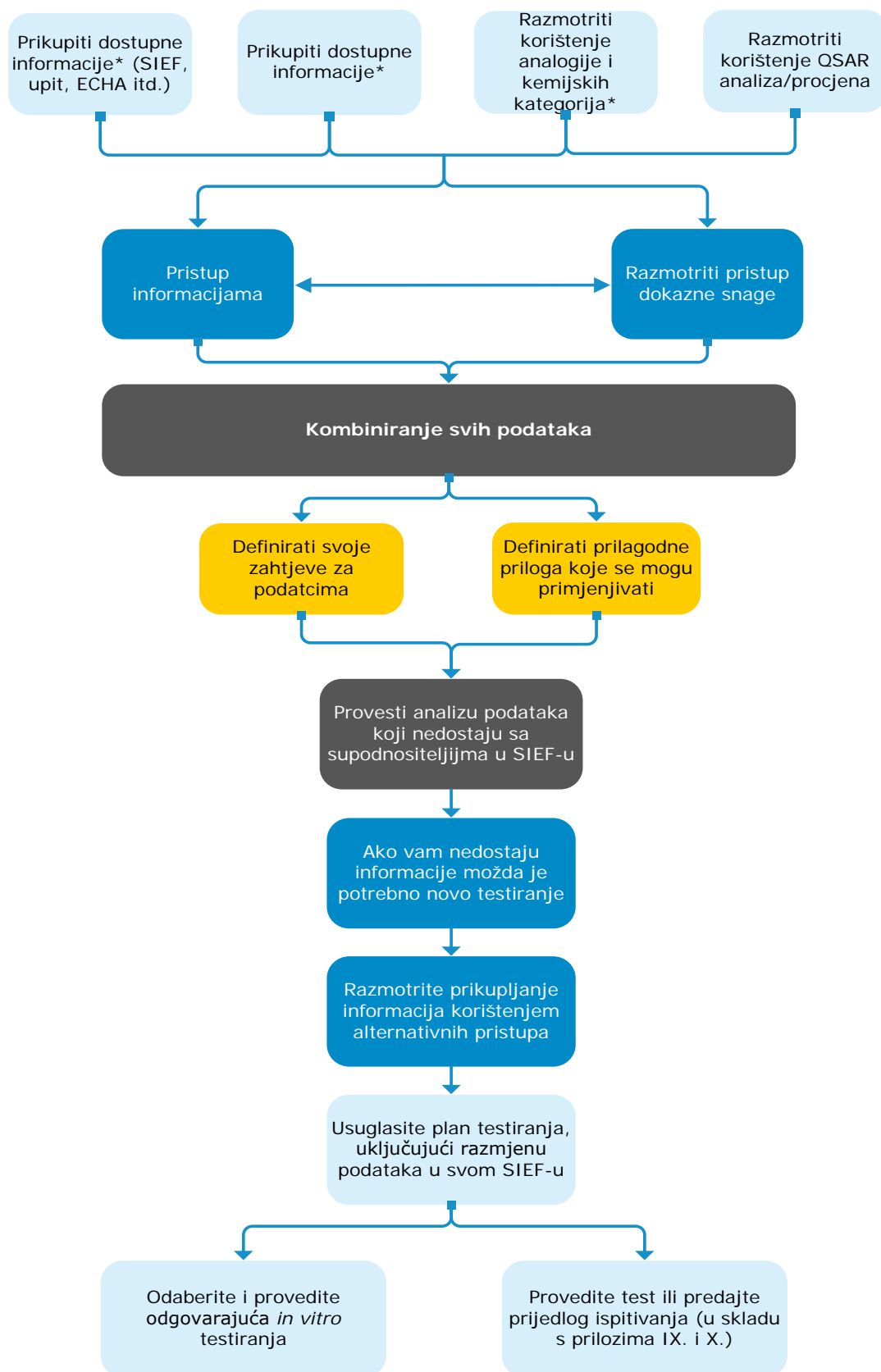
3. korak – Utvrdite informacijske praznine

Nakon prikupljanja svih dostupnih relevantnih i pouzdanih informacija iz 1. koraka trebate usporediti potrebe za informacijama koje se odnose na vašu tvar utvrđene u 2. koraku kako biste utvrdili postoje li praznine u traženim podacima.

4. korak: Izradite nove podatke ili predložite strategiju ispitivanja

Ako se u 3. koraku utvrdi da vam nedostaju podatci, morate izraditi nove informacije. To je dodatno objašnjeno u poglavlju 3.4 u nastavku.

Slika 2: Pregled iterativnog postupka prikupljanja informacija kako bi se izbjegla nepotrebna ispitivanja na životinjama



* Morate imati pravo korištenja tih informacija.

3.1 Korištenje postojećih informacija

Trebate prikupiti sve relevantne informacije o intrinzičnim svojstvima svoje tvari koje su dostupne, kao što su fizikalno-kemijska svojstva, sudbina u okolišu i toksičnost za okoliš, toksičnost za sisavce, kao i o uporabi i izloženosti, bez obzira na to traže li se informacije o određenoj krajnjoj točki za određenu razinu količine.

To uključuje sve dostupne, prikladne i pouzdane informacije, vaše ili od drugih vlasnika podataka i izvora:

- postojeće podatke o tvari, iz ispitivanja ili drugih izvora (npr. znanstvenih radova);
- informacije o proizvodnji i svim uporabama tvari, o izloženosti ljudi i okoliša i o svim povezanim mjerama upravljanja rizikom;
- podatke o analognim tvarima ukoliko je moguća „analogija“ ili svrstavanje u „kategoriju kemikalija“ (razmotrite kontakt sa SIEF-ima za srodne tvari);
- rezultate koji su dobiveni procjenom (Q)SAR-a, ako su dostupni odgovarajući modeli;
- sve ostale informacije koje podupiru pristup dokazne snage i mogu nadomjestiti podatke koji nedostaju za određene krajnje točke, ukoliko je to primjereno.

Uredba REACH obvezuje vas da uvrstite sve relevantne informacije koje su vam dostupne u tehnički dosje. Morate dostaviti barem standardne informacije koje se zahtijevaju u prilogima od VII. do X. Uredbi REACH, o količini tvari za koju podnosite registraciju.

U praksi, nakon što prikupite i procijenite sve postojeće informacije, morate odabrati informacije koje su **relevantne, prikladne i pouzdane**. Na temelju te procjene morate podnijeti sve informacije koje su bile korisne u ispunjavanju zahtjeva za svaku određenu krajnju točku tvari i prijaviti sve podatke koji su bili nužni za dokazivanje sigurne uporabe. Iako su podatci o jednoj krajnjoj točki iz relevantne i prikladne studije visoke kvalitete u načelu dostatni za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja, što se više podataka dostavi, to su zaključci postojaniji.

Ako su zadovoljeni propisani uvjeti, uporaba postojećih podataka može se sukladno odjeljku 1.1. priloga XI. Uredbi REACH smatrati valjanim obrazloženjem da ispitivanje nije znanstveno opravdano. Ispravnom uporabom i izvještavanjem o postojećim podacima pridonosite izbjegavanju nepotrebnog ispitivanja na životinjama. Odgovarajuće izvještavanje o postojećim informacijama također je temelj za korištenje alternativnih pristupa kao što je dokazna snaga (vidjeti poglavlje 4.1), analogija ili grupiranje (vidjeti poglavlje 4.4).

Kako to učiniti?

Opći kriteriji za ocjenjivanje informacija

- Opći kriteriji za ocjenjivanje informacija su pouzdanost, relevantnost i prikladnost, a detaljno su opisani u dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.4.](#) Ukratko, te su pojmove definirali Klimisch et al. (1997)⁴ na sljedeći način:

⁴ Klimisch H, Andreae M i Tillmann U (1997.). Sustavan pristup za procjenu kvalitete eksperimentalnih toksikoloških i ekotoksikoloških podataka. Regulatorna toksikologija i farmakologija, svezak 25 (1).

- **Relevantnost** – razmjer u kojem su podatci i ispitivanja prikladni za određeno određivanje opasnosti ili kvalifikaciju rizika.
- **Pouzdanost** – procjena inherentne kakvoće izvješća o ispitivanju ili publikacije koja se po mogućnosti odnosi na standardiziranu metodologiju i način na koji se opisuju eksperimentalni postupci i rezultati radi dokaza jasnoće i vjerodostojnosti nalaza. Pouzdanost podataka usko je povezana s pouzdanošću ispitne metode koja se koristi za izradu podataka (vidjeti odjeljak R.4.2. Smjernica).
- **Prikladnost** – definiranje korisnosti podataka radi određivanja opasnosti/rizika. Ako za svaku krajnju točku postoji više studija, najveća težina dodjeljuje se najpouzdanijim i najrelevantnijim studijama. Potrebno je pripremiti detaljne sažetke ključnih studija za svaku krajnju točku.

Relevantnost informacija u utvrđivanju opasnosti i rizika

Relevantnost informacija je razmjer u kojem su podatci i ispitivanja prikladni za određeno određivanje opasnosti ili kvalifikaciju rizika. Ona nije ograničena na postojeće podatke ispitivanja, nego može obuhvatiti i druge vrste informacija.

Prilikom procjene relevantnosti trebate razmotriti:

- relevantnost krajnje točke – učinci koji se istražuju u studiji trebaju biti jasno povezani s toksičnošću tvari (npr. fizikalni učinci i učinci uzrokovani složenim čimbenicima nisu relevantni);
- relevantnost ispitnog materijala – ispitni materijal treba odgovarati registriranoj tvari;
- relevantnost ispitne metode i uvjeta – uvjeti koji se primjenjuju ne smiju previše odstupati od međunarodno prihvaćenih smjernica za ispitivanje;
- relevantnost alternativnih podataka – npr. kod uporabe modela (Q)SAR, analogije, kategorija ili *in vitro* metoda, trebate provjeriti jesu li primjenjivi za dotičnu tvar (npr. područje primjenjivosti modela (Q)SAR, konzistentnost kategorije, relevantnost učinaka *in vitro* metode).

Pouzdanost informacija u utvrđivanju opasnosti i rizika

Relevantne informacije moraju biti dovoljno pouzdane da bi se uzele u obzir pri utvrđivanju opasnosti i rizika, kako je naznačeno u dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.4.](#) Informacije trebate dostaviti samo ako imate dokaz da je njihov sadržaj relevantan, pouzdan i prikladan.

Pouzdanost se stoga mjeri kvalitetom studije, korištenom metodom, prijavljenim rezultatima i prema zaključku. Pouzdanost ispitivanja stoga može biti rezultat kvalitete izvješća o ispitivanju, uporabe standardizirane metodologije i načina na koji su eksperimentalni postupci i rezultati opisani.

Kako biste priopćili pouzdanost određene studije, svim informacijama koje dostavite u tehničkom dosjeu morate dodijeliti ocjene prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja:

- 1 – pouzdano bez ograničenja;
- 2 – pouzdano uz ograničenja;
- 3 – nepouzdan;
- 4 – nije moguće dodijeliti.

Prikladnost informacija za utvrđivanje opasnosti i rizika

Prikladnost je u osnovi korisnost informacija za potrebe procjene opasnosti i rizika.

Informacije koje dostavljate također moraju biti prikladne za utvrđivanje određene opasnosti ili kvalifikacije rizika; one moraju omogućiti nesmetano donošenje odluka o tome zadovoljava li tvar kriterije za razvrstavanje i omogućiti da se izvedu odgovarajuće vrijednosti DNEL-a/PNEC-a za procjenu rizika.

Količina

Pored navedenog, količina je kriterij koji treba razmotriti pri procjeni snage dokaza, osobito kad su brojni izvori informacija dostupni za stvaranje dokazne snage i prilagodbu tražene studije o krajnjim točkama. Za cjelokupnu dokaznu snagu potrebna je veća količina informacija. Kako je prethodno navedeno, što je više dostupnih dokaza, utoliko bolje, osobito ako su postojeće informacije kontradiktorne.

Zajednički izvori podataka i njihovo ocjenjivanje

Iz sljedećih izvora možete dobiti korisne informacije:

- Informacije iz priručnika i baze podataka
- Postojeće studije – stari podatci
- Epidemiološke studije i drugi podatci o ljudima
- Predviđanja putem modela (Q)SAR
- *In vitro* metode i nove ispitne metode
- Analogija

Morate provjeriti imate li pravo koristiti te podatke za potrebe registracije (vidjeti također [Smjernice o razmjeni podataka](#)).

Informacije iz priručnika i baze podataka

U slučaju dobro proučenih kemikalija može biti prihvatljiva uporaba vrijednosti za fizikalno-kemijske, toksikološke i ekotoksikološke parametre iz stručno recenziranih podataka. Prilikom razmatranja pouzdanosti prikladno je tim izvorima recenziranih podataka dodijeliti 2. bodovni rezultat pouzdanosti, „pouzdana uz ograničenja“, jer se pretpostavlja da su proučeni različiti izvori podataka, da je provedena procjena metodologije ispitivanja i identiteta ispitivane tvari, te da je odabrana pouzdana i reprezentativna vrijednost za krajnje točke. U uvodu priručnika ili u informacijama u sažetku internetske baze podataka trebalo bi biti navedeno je li takav pregled proveden.

Korisni priručnici i skupovi podataka sa stručno recenziranim fizikalno-kemijskim podacima nalaze se u dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.7.a](#) (tablica R.7.1. – 2.).

Internetske baze podataka kao što su [uključene baze podataka](#) na OECD-ovom portalu eChemPortal korisni su izvori podataka, osobito ako navode referencu za odabranu vrijednost, i služe kao izvor koji upućuje na to gdje su dostupni dodatni podatci. Imajte na umu da je potrebno provjeriti prvobitan izvor podatka i navesti ga, umjesto izravnog navođenja baze podataka (ili sekundarnog izvora podataka bez njegovog pronalaženja) jer su ti izvori s bazama podataka obično sekundarni izvori podataka.

Prilikom uporabe podataka isključivo iz više sekundarnih izvora, od ključne je važnosti izraditi

pristup dokazne snage (više pojedinosti dostupno je u poglavlju 4.1) kako bi se utvrdilo da je odabrana primjerena vrijednost za traženu krajnju točku. Korištenje jednog stručno recenziranog sekundarnog izvora bez dodatnih potkrepljujućih dokaza uglavnom nije prihvatljivo.

Vrijednosti navedene u tehničkom dosjeu trebale bi biti iz više vjerodostojnih izvora podataka, zajedno s dodatnim podacima kao što su podatci o proizvodnji, pouzdana predviđanja putem modela QSAR i/ili podatci iz izvora koje možda nisu pregledali stručnjaci.

Vrijednostima fizikalno-kemijskih svojstava iz sigurnosno-tehničkih listova materijala i svim drugim tehničkim podacima poduzeća može se dodijeliti samo 4. bodovni rezultat pouzdanosti (tj. „nije moguće dodijeliti“), osim ako nisu dostavljene detaljne informacije kao što su eksperimentalna metodologija i ispitivana tvar, što bi omogućilo pripremu (detaljnog) sažetka studije i neovisnu procjenu pouzdanosti studije.

Teško je izvoditi općenite zaključke o pouzdanosti svakog izvora podataka za određeni parametar. Osobe koje provode pregled moraju osigurati pouzdanost identiteta ispitivane tvari, ispitne metode i rezultata.

Postojeće studije – stari podatci

Ne postoji definicija za „staru studiju“, no postoje dvije razlike:

(i) studije koje su provedene u skladu s načelima dobre laboratorijske prakse (DLP) navedenima u Direktivi 2004/10/EZ i studije koje su provedene prije uspostave DLP sustava (1987.). Pouzdanost studija izvan DLP sustava treba procijeniti za svaki pojedinačni slučaj prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja, a ona će u velikoj mjeri ovisiti o kvaliteti izvješća o studiji;

(ii) studije koje su provedene prema najnovijoj uredbi Komisije ili smjernicama OECD-a. Istovjetnost s posljednjim smjernicama razmatra se za svaki pojedinačni slučaj.

Iako prilog XI. Uredbi REACH jasno dopušta korištenje postojećih studija, podatci iz starih studija koje nisu provedene sukladno trenutačnim smjernicama za ispitivanje mogu biti manje pouzdani ili relevantni jer smjernice s kojima su studije usklađene možda nisu u skladu s najnovijim smjernicama. Konkretno, ako je izmjereno manje parametara (ili različiti parametri), mogući su nedostaci u izvještavanju i osiguravanju kvalitete. Stoga pouzdanost takvih studija može biti manja, zbog čega nisu prikladne da bi ih se uzelo u obzir kao ključne studije.

Međutim, takve studije mogu biti prikladne u pristupu dokazne snage ili kao popratne studije. Kako bi ECHA mogla provesti procjenu takvih nestandardnih podataka, trebete dostaviti što je više moguće dokumentacije, uključujući detaljan opis studije, korištene ispitne metode i ispitnog materijala, kao i sva odstupanja ili nepravilnosti. Ukoliko nema dovoljno informacija da bi se u IUCLID-u dokumentirao cjelovit detaljan sažetak studije, bolje je predati studiju kao popratnu studiju.

Prethodni podatci o ljudima

Ako su zadovoljeni propisani uvjeti, prethodni podatci o ljudima mogu se sukladno odjeljku 1.1.3. priloga XI. upotrijebiti da bi se potvrdilo kako ispitivanje nije znanstveno opravdano.

Epidemiološki podatci i drugi oblici izloženosti ljudi kao što su slučajno trovanje ili izloženost na radu, kliničke studije ili zabilježeni slučajevi mogu biti korisni u pristupu dokazne snage. U pogledu kriterija iz odjeljka 1.1.3. priloga XI. za procjenu prikladnosti podataka, potrebno je dostaviti prikladnu i pouzdanu dokumentaciju.

Predviđanje putem modela (Q)SAR

Dodatni dokazi mogu se dobiti razmatranjem valjanog predviđanja putem modela (Q)SAR. Dodatne pojedinosti i smjernice za korištenje podataka dobivenih s pomoću modela (Q)SAR dostupni su u praktičnom vodiču „[Kako koristiti i prijaviti \(Q\)SAR-ove](#)” i dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.6.](#)

In vitro metode i nove ispitne metode

In vitro ispitivanja mogu biti izvor dokaza. Dodatne pojedinosti nalaze se u poglavlju 4.3 u nastavku.

Odjeljak 1.2. priloga XI. Uredbi REACH navodi da „nove ispitne metode koje još nisu obuhvaćene ispitnim metodama iz članka 13. stavka 3.”, a koje su možda još uvijek u predvalidacijskoj fazi, mogu biti uzete u obzir u pristupu dokazne snage. Informacije dobivene s pomoću *in vitro* metoda mogu biti korisne kao dodatni dokazi koji mogu pomoći u tumačenju nalaza *in vivo* ispitivanja. Konkretno, podatci o metabolizmu i kinetički podatci dobiveni *in vitro* metodom mogu u kombinaciji s podacima iz *in vivo* ispitivanja pomoći u određivanju načina djelovanja. Takvi podatci mogu također pomoći u razvoju kinetičkih modela. Upamtite da *in vitro* podatci prijavljeni u registracijskom dosjeu moraju biti dovoljno detaljni da bi evaluacija relevantnosti u procjeni rizika bila moguća.

Analogija

Može se razmotriti uporaba informacija dobivenih s pomoću kemijskog analoga ili pripadnosti kategoriji kemikalija (vidjeti [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.6.](#) i poglavlje 4.4 u nastavku).

Potrebna razina stručnosti

Administrativna stručnost

Ako se dostupni rezultati ispitivanja zajedno s relevantnim ocjenama prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja mogu izravno upotrebljavati kao ulazni podatci u registracijskom dosjeu.

Znanstvena stručnost

Ako je dostupnim rezultatima potrebno dodijeliti ocjene prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja ili je potrebno tumačenje da bi se donio zaključak o bitnoj vrijednosti za daljnju procjenu.

Napredna razina znanstvene stručnosti

Ako se više izvora dokaza, npr. iz eksperimentalnih podataka, mogu koristiti kao alternative standardnom ispitivanju. Uporaba takvih podataka, znanstvena obrazloženja i pouzdano dokumentiranje takvih podataka podliježu vrlo specifičnim pravilima. Ako su potrebni pregovori s drugim podnositeljima registracije o drugim znanstvenim podacima na temelju znanstvenih zaključaka izvedenih iz eksperimentalnih ili drugih podataka.

3.2 Razmjena podataka

Razmjena podataka, sukladno Uredbi REACH, obvezna je za podnositelje registracije za istu tvar. To je osnovni način izbjegavanja nepotrebnog ispitivanja na životinjama. Stoga je nužna razmjena svih postojećih istraživanja na kralježnjacima koja je proveo jedan podnositelj registracije između svih supodnositelja registracije kojima su te informacije potrebne. To također znači da se supodnositelji registracije trebaju usuglasiti oko svih novih istraživanja na životinjama koja su im potrebna za registraciju i razmijeniti ih kako bi se izbjeglo udvostručavanje ispitivanja.

Istraživanja koja ne uključuju ispitivanja na kralježnjacima također treba razmjenjivati kako bi se smanjili troškovi registracije.

Kako bi se izbjegla nepotrebna ispitivanja na životinjama, također se preporučuje da podnositelji registracije analognih tvari (koji ne pripadaju vašem SIEF-u) razmjenjuju podatke.

Postupak razmjene podataka samo se ukratko spominje jer je detaljniji opis dostupan u [Smjernicama o razmjeni podataka](#).

Ako više poduzeća proizvodi ili uvozi tvar, podnositelji registracije moraju raspraviti o razmjeni podataka prije podnošenja zajedničke registracije.

Postoje dva mehanizma za razmjenu podataka koji ne ovise o tome je li tvar već registrirana:

- za (postojeće) tvari u postupnom uvođenju koje su predregistrirane, razmjena podataka provodi se unutar foruma za razmjenu informacija o tvarima (SIEF);
- za (nove) tvari koje nisu u postupnom uvođenju i tvari u postupnom uvođenju koje nisu predregistrirane, razmjena podataka provodi se nakon podnošenja upita.

Kako to učiniti?

Podnositelji registracije za istu tvar moraju uložiti sve napore kako bi osigurali da se troškovi razmjene informacija koje su potrebne za zajedničku registraciju odrede na pravedan, transparentan i nediskriminacijski način. Sve strane dužne su pravodobno ispuniti svoje obveze razmjene podataka i zajedničkog podnošenja. Ako strane ne uspiju postići dogovor, ECHA može pomoći riješiti sporove u vezi s razmjenom podataka. No pomoć ECHA-e trebalo bi zatražiti samo ako su sve druge mogućnosti iscrpljene.

[Savjeti o suradnji sa supodnositeljima registracije](#) dostupni su na portalu ECHA-e.

Dodatni savjeti

Podnositelji registracije možda žele upotrijebiti podatke koji nisu u vlasništvu članova SIEF-a. U tom je slučaju potrebna suglasnost vlasnika podataka. Preporučuje se da ta suglasnost bude valjana za sve supodnositelje registracije, uključujući za buduće supodnositelje. To bi supodnositeljima registracije omogućilo da se koriste određenim podacima bez potrebe da pojedinačno dogovaraju pristup tim podacima.

3.3 Odstupanja

O čemu je riječ?

Uredba REACH predviđa da izrada potrebnih informacija iz priloga od VII. do X. možda neće biti potrebna ili moguća. U takvim slučajevima imate pravo ne pružiti standardne informacije za krajnju točku (tj. biti izuzeti od toga). Kriteriji za odstupanje opisani su u stupcu 2. priloga od VII. do X. Uredbi REACH, a kriteriji prilagodbe standardnih zahtjeva obavješćivanja opisani su u prilogu XI.

Pažljivo korištenje tim mogućnostima omogućava izbjegavanje nepotrebnog ispitivanja na životinjama. Važno je naglasiti da propuštanje ispitivanja na životinjama ne smije ugroziti sigurnu uporabu tvari.

ECHA je primijetila da se ispitivanja često propuštaju na osnovi znanstvenih obrazloženja koja nisu prikladna ili nisu dostatno opravdana. U skladu s Uredbom REACH, svako odstupanje od standardnih zahtjeva obavješćivanja koje zatražite mora zadovoljiti relevantne uvjete iz stupca 2. priloga od VII. do X. ili iz odgovarajućeg dijela priloga XI. Nadalje, morate dostaviti znanstveno i valjano obrazloženje koje podupire vaše odstupanje od ispitivanja za određenu krajnju točku i morate ga jasno evidentirati u tehničkom dosjeu, te kada se primjenjuje, u izvješću o kemijskoj sigurnosti.

Pored jasnog, dobro dokumentiranog i čvrstog obrazloženja, morate dostaviti potkrepljujuće dokaze kako bi ECHA mogla neovisno procijeniti njihovu valjanost. Ukoliko je obrazloženje loše kvalitete ili nije dostatno dokumentirano, moglo bi doći do popratnih aktivnosti ECHA-e ili država članica u slučajevima kada je ugrožena sigurna uporaba tvari.

Posebna pravila iz stupca 2. priloga od VII. do X.

Za većinu krajnjih točaka propisani su specifični uvjeti, koji se nalaze u 2. stupcu, prema kojima se ispitivanje može:

- (i) izostaviti;
- (ii) zamijeniti drugim informacijama (postojećim ili onima koje treba izraditi), npr. studija utjecaja toksičnosti kratkoročnog ponovljenog doziranja u razdoblju od 28 dana može se zamijeniti pouzdanom studijom o subkroničnoj toksičnosti u razdoblju od 90 dana;
- (iii) dostaviti u kasnijoj fazi; ili
- (iv) prilagoditi na drugi način (npr. kod ispitivanja akutne toksičnosti, odabir drugog puta izloženosti ovisit će o prirodi tvari i vjerojatnom putu izloženosti ljudi, sukladno odjeljku 8.5. priloga VIII.).

Ispitivanje koje već nije dostupno možda neće biti ni potrebno ako se može dokazati da su zadovoljeni određeni kriteriji, tj. ukoliko su ispunjeni uvjeti za prilagodbu zahtjeva obavješćivanja navedeni u stupcu 2. Ovisno o informacijama koje su potrebne, postoji više različitih mogućnosti:

- Na primjer, ako je dostavljeno obrazloženje koje pokazuje da je tvar spontano zapaljiva na zraku pri sobnoj temperaturi, možda nije potrebno provođenje ispitivanja (*in vitro* i *in vivo*) za nagrizanje/nadraživanje kože, ozbiljno oštećenje očiju/nadraživanje očiju (odjeljci 8.1. odnosno 8.2. priloga VII. i VIII.) i preosjetljivost u dodiru s kožom (odjeljak 8.3. priloga VII.).
- Drugi je primjer slučaj kada se studija akutne toksičnosti (odjeljak 8.5. priloga VIII.) uglavnom može izostaviti ako je tvar razvrstana kao nagrizajuća za kožu (kategorija 1). Izmjenom zahtjeva koji se odnose na studiju akutne dermalne toksičnosti koja je provedena sredinom 2016. (odjeljak 8.5. priloga VIII.) uvedene su dodatne mogućnosti prilagodbe, npr. ispitivanje dermalnim putem nije potrebno provesti ako tvar ne

zadovoljava kriterije razvrstavanja za akutnu toksičnost ili STOT SE te su dostavljene dodatne popratne informacije.

- Ne morate provesti studiju o subkroničnoj toksičnosti (90 dana) ako je dostupna pouzdana studija kratkotrajne toksičnosti (28 dana) koja pokazuje ozbiljne učinke toksičnosti u skladu s kriterijima razvrstavanja tvari kao STOT RE kategorije 1 ili 2 i za koju zabilježena razina bez opaženog učinka (NOAEL – 28 dana) uz primjenu odgovarajućeg faktora nesigurnosti omogućava ekstrapolaciju prema NOAEL – 90 dana za isti put izloženosti.

U svim slučajevima kada se specifična pravila iz stupca 2. koriste za izostavljanje ispitivanja potrebno je zabilježiti uvjete u IUCLID-u pod unosom za specifičnu krajnju točku, zajedno s odgovarajućim razlogom iz dostupnih popisa za odabir.

Opća pravila iz priloga XI.

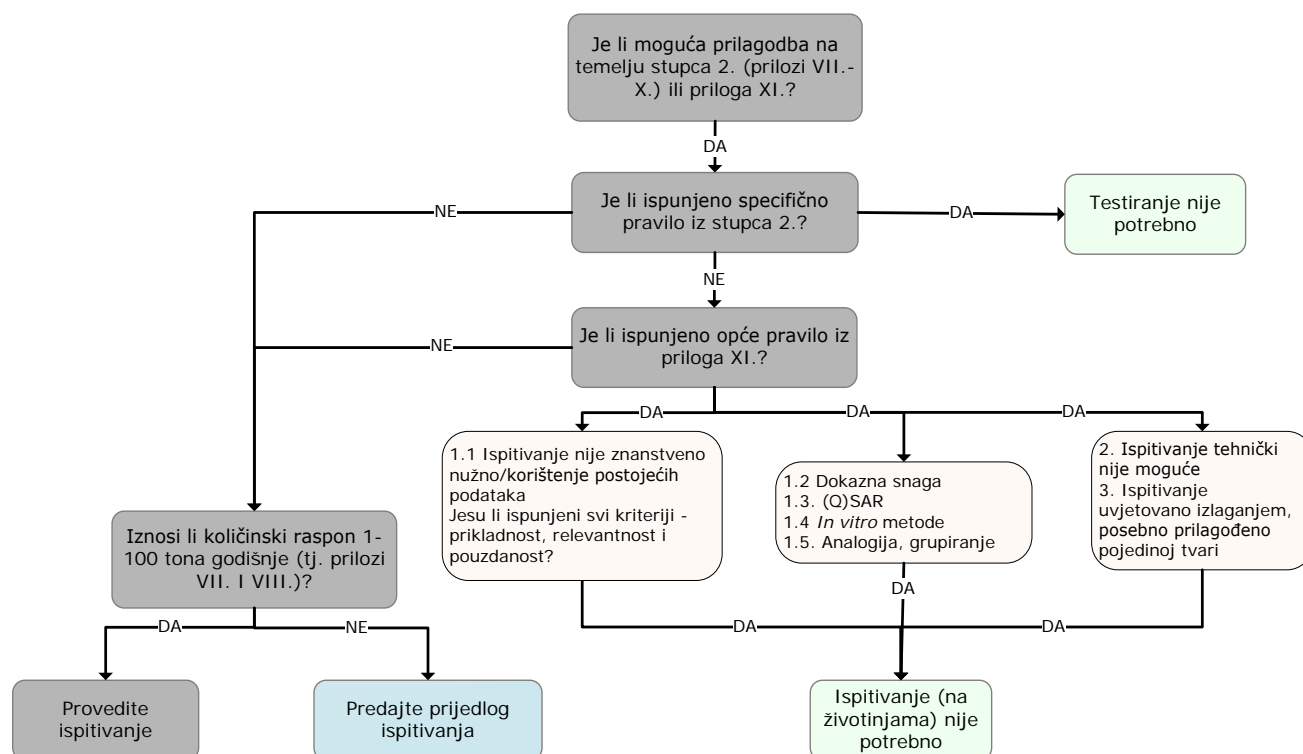
Pododjeljci iz priloga XI. navode opća pravila koja se mogu koristiti:

- pravila prilagodbe zahtjeva ispitivanja opisana su u odjeljku 1. i o njima će se detaljnije raspravljati u sljedećim poglavljima;
- u odjeljcima 2. i 3. razrađuju se opća pravila za izostavljanje ispitivanja.

Kada to učiniti?

Na slici 3. prikazan je postupak donošenja odluke za korištenje različitih mogućnosti odstupanja/prilagodbe.

Slika 3: Shema odlučivanja za odstupanje/prilagodbu standardnih zahtjeva obavješćivanja



Kako to učiniti?

Postupak u četiri koraka za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja opisan je u poglavlju 3 ovog praktičnog vodiča. Napominjemo da podnositelji registracije sukladno Uredbi REACH moraju dostaviti više od minimalnih informacija za svaku specifičnu krajnju točku (korak 1). Zapravo

je, sukladno uredbi, potrebno dostaviti sve dostupne informacije koje su relevantne. To može poslužiti u obrazloženju odstupanja.

Detaljnije smjernice o korištenju prilagodbi potražite u dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.5.](#) i u cjelovitim strategijama ispitivanja za specifične krajnje točke u poglavlju R.7., a – c.

Detaljnije informacije o pojedinim mogućnostima za odstupanje od informacija možete pronaći u poglavljima u nastavku i u praktičnom vodiču [Kako iskoristiti i prijaviti \(Q\)SAR-ove.](#)

Više informacija o tome kako to zabilježiti u IUCLID-u potražite u poglavlju 9.7.2. priručnika [„Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee“](#)

Opća pravila odjeljka 2. i 3. priloga XI. Uredbi REACH

Odjeljak 2.: Ispitivanje nije moguće iz tehničkih razloga

U Uredbi REACH navedeno je da u nekim slučajevima ispitivanje određenih krajnjih točaka možda nije tehnički moguće provesti te da se u takvim slučajevima od ispitivanja može odstupiti. Na primjer, ispitivanje možda nije moguće provesti zato jer tvar nije dovoljno topiva u vodi.

Osim toga, ako dostupne analitičke metode nisu dostatno osjetljive za provođenje ispitivanja određene tvari, ispitivanje možda neće biti tehnički moguće provesti. Za sve takve slučajeve morate dostaviti jasno obrazloženje zaključka da ispitivanje nije tehnički moguće provesti, kao i popratnu dokumentaciju.

Odjeljak 3.: Ispitivanje uvjetovano izlaganjem, posebno prilagođeno pojedinoj tvari

Uredbom REACH omogućeno je „odstupanje na temelju izloženosti“ za ispitivanja sukladno odjeljcima 8.6. i 8.7. priloga VIII. te za ispitivanja sukladno priložima IX. i X.

Kako biste ispunili uvjete za odstupanje na temelju izloženosti, morate dostaviti sljedeće:

- scenarije izloženosti razvijene za vašu tvar u izvješću o kemijskoj sigurnosti;
- prikladno i dobro dokumentirano obrazloženje s popratnom dokumentacijom koja ispunjava sve navedene uvjete i temelji se na iscrpnoj i točnoj procjeni izloženosti;
- dokaze o strogo kontroliranim uvjetima (kao što je navedeno u članku 18. stavku 4. točkama od (a) do (f)) koji se odnose na vašu tvar.

Pojedinosti o tvarima niskog rizika u postupnom uvođenju koje se proizvode ili uvoze u količinama od 1 do 10 tona godišnje (prilog III. Uredbi REACH)

Ako možete dokazati da je vaša tvar u postupnom uvođenju, koja se proizvodi ili uvozi u količinama od 1 do 10 tona godišnje, tvar „niskog rizika“, možda je možete registrirati sa smanjenom količinom informacija, koje obuhvaćaju samo fizikalno-kemijska svojstva.

Prvo morate potvrditi da tvar ne zadovoljava ni jedan od dva uvjeta iz priloga III:

a) postoje naznake da bi vaša tvar mogla imati CMR (karcinogena, mutagena ili reproduktivno toksična svojstva) ili PBT (postojano, bioakumulativno i otrovno)/vPvB (vrlo postojano i vrlo bioakumulativno) svojstva;

b) vjerojatno je da bi tvar sukladno Uredbi CLP bila razvrstana kao opasna (zbog svojstava koja se odnose na zdravlje ljudi i okoliš) te ima disperzivne ili difuzne uporabe.

ECHA je objavila inventar tvari za koje je vjerojatno da ispunjavaju kriterije za opasne tvari te je stoga izgledno da je za njih potreban potpuni skup standardnih informacija iz priloga VII.

Inventar je namijenjen tome da vam pomogne ocijeniti možete li registrirati svoju tvar, koja je proizvedena ili uvezena u rasponu od 1 do 10 tona godišnje, s ograničenim informacijama.

Zajedno s inventarom, ECHA je objavila i [„kontrolni popis“ u pet koraka](#) kako bi vam pomogla u donošenju zaključka o tome možete li iskoristiti podnošenje na osnovi smanjenih zahtjeva obavješćivanja. Osim toga, pružamo savjete o tome [kako upotrebljavati inventar](#), zajedno s konkretnim primjerima.

U svakom slučaju, i dalje ste obvezni dostaviti sve dostupne relevantne informacije o tvari koje posjedujete.

Potrebna razina stručnosti

Administrativna stručnost

Ako se dostupni rezultati mogu izravno upotrebljavati kao ulazni podatci u registracijskom dosjeu.

Znanstvena stručnost

Ako je potrebno donijeti odluku o tome treba li provesti ispitivanje ili ne, sukladno slici 3.

Ako su dostupni rezultati ispitivanja, ali potrebno je protumačiti rezultate i donijeti zaključke o bitnoj vrijednosti za procjenu.

Napredna razina znanstvene stručnosti⁵

Za sve pristupe koji su predloženi odjeljcima 1.2., 1.3., 1.4. i 1.5. priloga XI. i za procjenu može li se dostaviti znanstveno obrazloženje i pouzdana dokumentacija takvih podataka koja zadovoljava sve uvjete.

Ako je vaša tvar u inventaru tvari u skladu s prilogom III. te je potrebno dostaviti obrazloženje koje bi moglo poništiti zabrinutosti navedene u inventaru.

Dodatni savjeti

Morate dokumentirati osnove za podnošenje zahtjeva za izuzeće od priloga III. u odjeljku 14. dosjea u IUCLID-u. Detaljnije informacije potražite u [primjerima slučajeva](#) u skladu s prilogom III. na portalu ECHA-e.

⁵ [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti – Procjena dostupnih informacija – poglavlje R.4.](#)

3.4 Dobivanje novih podataka i podnošenje prijedloga ispitivanja

Zaključak pregleda svih dostupnih informacija može biti da je ipak potrebno izraditi nove podatke kako bi se ispunili zahtjevi obavješćivanja. U slučaju informacijskih praznina u odnosu na standardne zahtjeve obavješćivanja navedene u prilogima VII. i VIII. imate pravo izraditi nove informacije, a u slučaju informacijskih praznina u odnosu na zahtjeve obavješćivanja navedene u prilogima IX. i X. ili u odnosu na studije koje slijede određene studije sukladne prilogu VIII. morate prvo pripremiti i podnijeti prijedlog ispitivanja ECHA-i u registracijskom dosjeu⁶.

Kako bi se izbjegla nepotrebna ispitivanja na životinjama, preduvjet koji morate zadovoljiti prije provođenja novih ispitivanja kako biste ispunili zahtjeve obavješćivanja je da prvo procijenite sve postojeće i dostupne podatke (vidjeti poglavlje 3.1). U praksi to znači da ste prije provođenja ispitivanja na životinjama trebali pažljivo razmotriti pravila za odstupanje u skladu sa stupcem 2. (vidjeti poglavlje 3.3) i opća pravila prilagodbe (vidjeti prilog XI. Uredbi REACH i poglavlja 3.3 i 4.).

Prije no što rezultati bilo kojeg novog ispitivanja postanu dostupni, također morate provesti primjerene mjere upravljanja rizikom te evidentirati one koje ste preporučili daljnjim korisnicima.

Nužnost prijavljivanja vaših razmatranja o korištenju alternativa pri podnošenju prijedloga ispitivanja

Budući da bi ispitivanje na kralježnjacima trebalo biti posljednje rješenje, od rujna 2015. **obvezni** ste dostaviti svoja razmatranja alternativnih metoda i zaključka o tome zbog čega je ispitivanje na životinjama nužno.

Ta bi razmatranja trebala pružiti značajne informacije koje obuhvaćaju svaku mogućnost prilagodbe predviđenu stupcem 2. mjerodavnog priloga (IX. ili X.) ili sukladno prilogu XI. Ta razmatranja morate dostaviti u IUCLID-u polju <Obrazloženje za vrstu informacije> za svaku krajnju točku za koju je predloženo provođenje ispitivanja na kralježnjacima, s pomoću dostupnog predloška za slobodni unos teksta u tom polju. Napominjemo da su te informacije podložne provjeri potpunosti i da će biti objavljene.

Zatim morate pričekati ECHA-inu odluku o svom prijedlogu prije provođenja ispitivanja na kralježnjacima. Dodatne informacije o razmatranju prijedloga ispitivanja i donošenju odluka možete pronaći na portalu ECHA-e, u praktičnom vodiču: [Kako komunicirati s agencijom ECHA u evaluaciji dosjea](#).

⁶ Sukladno članku 10. točki (a) podtočki ix. i članku 12. stavku 1. točkama (d) i (e).

4. Alternative ispitivanjima na životinjama

Razne mogućnosti iz ovog poglavlja odgovaraju odjeljcima priloga XI. – pristup dokazne snage odnosi se na odjeljak 1.2., (Q)SAR modeli odnose se na odjeljak 1.3., *in vitro* podatci odnose se na odjeljak 1.4., a analogija i kategorije odnose se na odjeljak 1.5.

4.1 Dokazna snaga

O čemu je riječ?

Pristup dokazne snage uglavnom se odnosi na povezivanje dokaza iz više izvora radi procjene svojstva koje se razmatra. Prema tome, to može biti korisna tehnika u slučaju kada, na primjer, svaka pojedinačna informacija ili samo ispitivanje nije dostatno za rješavanje standardnih zahtjeva obavješćivanja, ali je moguće povezati jake i slabe strane pojedinačnih studija kako bi se donio zaključak o određenom svojstvu.

Pojam dokazna snaga nije jasno definiran znanstveni pojam niti dogovoren koncept koji obilježavaju utvrđeni alati i postupci⁷. Međutim, može ga se smatrati pristupom koji se temelji na dokazima, a koji uključuje procjenu relativnih težina (vrijednosti) različitih dostupnih informacija koje su prikupljene. Primjena ovog koncepta postiže se na objektivna način, s pomoću službeno prihvaćenih postupaka ili stručne prosudbe. Čimbenici kao što su kvaliteta podataka, dosljednost rezultata, priroda i težina učinaka te relevantnost informacija utječu na težinu koja se pridaje dostupnim dokazima.

Sukladno Uredbi REACH, pristup dokazne snage dio je postupka odlučivanja o svojstvu tvari te je stoga važan dio procjene kemijske sigurnosti.

Koncept dokazne snage također se koristio u razvijanju cjelovitih strategija ispitivanja. Na primjer, strategije koje uključuju niz utvrđenih ispitivanja za izradu dokazne snage službeno su prihvaćene unutar standardnih zahtjeva obavješćivanja u skladu s Uredbom REACH, npr. u slučaju ispitivanja nadraživanja/nagrivanja i mutagenosti kože i očiju. U ECHA-inu dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti](#), u poglavlju R.7.a nalaze se i drugi primjeri.

Naposljetku, koncept dokazne snage također ima posebnu primjenu u prilogu XI. Uredbi REACH, kao mogućnost da se zadovolje zahtjevi obavješćivanja iz priloga od VII. do X. kako slijedi:

*„Ispitivanja na životinjama mogu se izbjeći u slučaju dokazne snage koja upućuje na vjerojatna svojstva tvari. Ovakav je pristup moguć ukoliko postoje dostatne informacije iz **nekoliko neovisnih izvora** koje vode do zaključka da tvar ima (ili nema) određeno opasno svojstvo, iako se informacije iz svakog pojedinog izvora ne smatraju dostatnima za donošenje tog zaključka [...].*

Ukoliko je dostatna dokazna snaga za prisutnost ili odsutnost određenog opasnog svojstva dostupna:

- izostavljaju se daljnja ispitivanja na kralježnjacima za to svojstvo;
- mogu se izostaviti daljnja ispitivanja koja ne uključuju ispitivanja na kralježnjacima.

U svim slučajevima potrebno je osigurati odgovarajuću i pouzdanu dokumentaciju.”

⁷ Weed D (2005): dokazna snaga: pregled koncepata i metoda. Analiza rizika, sv. 25. br. 6. str. 1545. – 1557.

To se posebno odnosi na korištenje dokaza iz *nekoliko izvora*, kada bi se informacije iz svakog zasebnog izvora mogle smatrati nedostatnima.

Pristup dokazne snage svojom prirodom zahtijeva znanstvenu procjenu te je stoga neophodno dostaviti prikladnu i pouzdanu dokumentaciju kako bi se opravdalo korištenje tog pristupa. Dokazna snaga neće uvijek biti dostatna za izbjegavanje daljnjih ispitivanja, ali može biti korisna u razvoju cjelovite strategije ispitivanja, jer dostupni dokazi mogu pomoći u određivanju daljnjih koraka i najprikladnijeg ispitivanja.

U ovom se poglavlju detaljno govori o izvorima informacija koji mogu doprinijeti dokaznoj snazi.

Kada to učiniti?

Kada se prikupe postojeći podatci, koncept dokazne snage omogućava:

- uporabu manje pouzdanih informacija ili studija, koje zasebno možda ne bi mogle ispuniti uvjete za ključne studije;
- donošenje zaključka o svojstvu tvari; i stoga
- ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja.

To je jedan od načina za optimizaciju korištenja svih dostupnih informacija i različitih izvora podataka za krajnju točku, koji zajedno s drugim studijama mogu osigurati dovoljno informacija za provođenje analize na osnovi dokazne snage.

Važno je dokumentirati i objasniti na koji je način pristup utemeljen na dokazima korišten na pouzdan, detaljan i transparentan način. Dodatne informacije možda neće biti potrebne ako dostavite objašnjenje koje pokazuje da podatci povezani dokaznom snagom prikladno opisuju svojstvo koje se razmatra.

Kako to učiniti?

Prije svega, pristup dokazne snage uključuje prikupljanje svih dostupnih informacija – što više informacija, to bolje, a zatim zahtijeva stručnu procjenu prikupljenih informacija i razmatranje može li se izraditi predmet na osnovi dokazne snage.

Prikupite sve relevantne informacije

Kako biste započeli s izradom predmeta na osnovi dokazne snage, trebate prikupiti sve postojeće relevantne informacije iz svih mogućih izvora. Više pojedinosti o uporabi, ocjenjivanju i prijavljivanju postojećih informacija dostupno je u poglavlju 3.1

Procjena cjelokupnog paketa kako bi se donio zaključak o svojstvu

Kumulativna dokazna snaga: „udruživanje” informacija

Može biti dostupno nekoliko studija za istu ispitivanu tvar i istu krajnju točku, za koje se smatra da nisu u potpunosti pouzdane ili da ne mogu ispuniti uvjete za ključne studije. Međutim, kada se koriste u kombinaciji, rezultati studija mogu upućivati na otprilike isti učinak u odnosu na koncentraciju i vremensko razdoblje. U takvim bi slučajevima zajedničko korištenje svih studija moglo biti opravdano kako bi se donio zaključak o određenoj krajnjoj točki i ispunio zahtjev za obavješćivanje.

Primjeri studija koje nisu prikladne za ispunjavanje uvjeta za ključne studije su:

- problematična ispitivanja – ako se ne može utvrditi prihvatljiva procjena koncentracije izloženosti, potreban je oprez u procjeni rezultata ispitivanja, osim ako je riječ o dijelu pristupa dokazne snage;

- ispitivanja ocjenjena s 2, 3 i 4 prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja;
- ispitivanja koja su provedena prema nestandardnim smjernicama.

Primjer (kratkoročna toksičnost za ribe)

Kako biste dostavili podatke za krajnju točku (kratkoročna toksičnost za ribe) sukladno odjeljku 9.1.3. priloga VIII. možda posjedujete:

- valjane podatke o toksičnosti za ribe, ali dostupne samo za kratkotrajno izlaganje (npr. 24 sata);
- ispitivanja izloženosti koja je dulja od 96 sati, koja se ne mogu smatrati pouzdanima (npr. zbog loše dokumentacije), iako pružaju informaciju da do glavnog učinka dolazi unutar prva 24 sata. Stoga bi se mogla koristiti vrijednost od 24 sata;
- podatke o toksičnosti za nekoliko vremenskih točaka iz ispitivanja za vremensko razdoblje od 72 sata. Stoga je moguća ekstrapolacija vrijednosti za 96 sati prema krivulji vrijeme – učinak.

Prilikom ocjenjivanja postojećih podataka može se očekivati da cjelokupne informacije iz studije kojima bi se u potpunosti procijenila navedena razmatranja neće biti dostupne. Međutim, studije mogu biti dobre kvalitete te se može razmotriti njihova uporaba u pristupu dokazne snage. Pobrinite se da posjedujete ključne informacije, koje će pružiti određeno jamstvo da su temeljni podatci dobre kvalitete.

U takvim je okolnostima ključno znati je li ispitivanje provedeno prema standardnim smjernicama za ispitivanje te je potrebno prijaviti metodu studije. Osim toga, također bi trebalo dostaviti ključne informacije u tehničkom dosjeu. One su:

- (i) identifikacija ispitivane tvari;
- (ii) čistoća uzorka;
- (iii) vrsta na kojoj je provedeno ispitivanje; i
- (iv) trajanje ispitivanja. Dodatne smjernice navedene su u Smjernicama o registraciji.

Kako pristupiti proturječnim rezultatima studija

Pristup dokazne snage može se upotrijebiti kad nekoliko dostupnih studija imaju proturječne rezultate. Svaka se studija ocjenjuje i dodjeljuje joj se težina, ovisno o ispitnoj metodi, kvaliteti podataka i krajnjoj točki koja se razmatra. Potom se izvodi zaključak u skladu s odnosom različitih snaga.

Napominjemo da podatci visoke kvalitete *in vivo* (informacije na osnovi analogije) i *in vitro* ispitivanja uglavnom imaju veću težinu u donošenju odluke od QSAR metode ili interno provedene *in vitro* metode.

Stručna prosudba

Stručna je prosudba od ključnog značaja u izradi i procjeni paketa dokazne snage, i to pri razmatranju pouzdanosti, relevantnosti i prikladnosti, pri integraciji i usporedbi različitih informacija i dodjeljivanju težine svakom pojedinom podatku.

Stručnjaci koji provode tu znanstvenu procjenu moraju biti stručni u odnosu na relevantne krajnje točke i metode studija jer će morati procijeniti pouzdanost, relevantnost i prikladnost dostupnih podataka te zaključiti može li se tom kombinacijom dokaza izvesti zaključak o svojstvima ili mogućim učincima tvari.

Ukoliko podatci ispitivanja ne budu dostupni ili ne omogućavaju pouzdan zaključak, korištenje

drugih informacija i stručne procjene može omogućiti izvođenje zaključka.

Od ključne je važnosti da se sve korištene informacije, svi koraci poduzeti u procesu procjene i svi izvedeni zaključci u potpunosti evidentiraju i znanstveno obrazlože u tehničkom dosjeu, kako bi stručna procjena bila transparentna i razumljiva.

Prijavite i zabilježite relevantne informacije

Kako biste zadovoljili zahtjeve obavješćivanja za krajnju točku, morate podnijeti svoju dokaznu snagu u odjeljku dosjea u IUCLID-u za krajnje točke. Za svaki dokaz trebate izraditi pojedinačni zapis o studiji o krajnjim točkama (ESR) i odabrati „dokazna snaga” u polju <Prikladnost studije>.

Zatim trebate dostaviti informacije u obliku detaljnog sažetka studije – trebate ispuniti sve relevantne informacije u zaglavlju ESR-a „Administrativni podatci” (kao što su „Vrsta informacije” i „Pouzdanost”), „Izvor podataka”, „Materijali i metode” i „Rezultati i rasprava” (vidjeti studije slučaja na kraju poglavlja).

Svaki ESR koji je dostavljen kao dio pristupa dokazne snage podložan je provjeri potpunosti tijekom postupka registracije, kao i ESR-ovi koji su podneseni kao ključne studije.

Više informacija o pripremi registracijskih dosjea u formatu IUCLID i o provjeri potpunosti potražite u priručniku „[Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee](#)” s primjerima ispunjavanja zapisa o studiji o krajnjim točkama u poglavlju 9.7.4. i u prilogu 2.

Preporuke

- 1 Pripremite sažetak o krajnjoj točki koji proizlazi iz različitih ESR-ova, u kojem su sažeti nalazi za krajnje točke, kao i objašnjenje svog zaključka;
- 2 dostavite dovoljno podataka za svaki element dokazne snage kako biste omogućili ECHA-i da procijeni cjelokupne dokaze i kako biste dokazali da kombinacija informacija omogućava donošenje razumne prosudbe o fizikalno-kemijskim, ekotoksikološkim i toksikološkim intrinzičnim svojstvima tvari;
- 3 izradite jasnu dokumentaciju i izvješće o svojim znanstvenim razmatranjima pojedinih dokaza i cjelokupnu prosudbu kako biste omogućili ECHA-i da objektivno procijeni sveukupne dokaze;
- 4 svi zapisi o studiji o krajnjim točkama koji su dio pristupa dokazne snage **moraju biti označeni zastavicom** u polju <Prikladnost studije>;
- 5 dokazna snaga ne smije biti označena zastavicom ako podnositelj registracije namjerava odstupiti od studije na temelju stupca 2. priloga od VII. do X. Uredbi REACH;
- 6 dostavite **detaljan sažetak studije** za svaku studiju koja se koristi kao dio pristupa dokazne snage;
- 7 uvijek razmotrite kvalitetu dostupnih podataka, dosljednost rezultata, ozbiljnost i vrstu zabrinjavajućih učinaka te relevantnost podataka koji su dostupni za određeno svojstvo.

Potrebna razina stručnosti

Kako je već navedeno, potrebna je znanstvena stručnost za krajnje točke, osim kada su dostupni podatci uneseni u IUCLID. Svaki će slučaj biti drugačiji.

Administrativna stručnost	Ako se dostupni rezultati ispitivanja zajedno s relevantnim ocjenama prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja mogu izravno upotrebljavati kao ulazni podatci u registracijskom dosjeu.
Znanstvena stručnost	Ako je potrebno tumačenje dostupnih rezultata ili dodjeljivanje ocjena prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja da bi se donio zaključak o bitnoj vrijednosti za daljnju procjenu.
Napredna razina znanstvene stručnosti	Ako se više izvora dokaza, iz eksperimentalnih ili drugih podataka, mogu koristiti kao alternative standardnom ispitivanju; kod izrade pristupa dokazne snage i osiguravanja primjerene i pouzdane dokumentacije; kod procjene uvjeta iz odjeljka 1.2. priloga XI.

Dodatni savjeti

- 1 Dosje uvijek mora sadržavati dobro dokumentirano i valjano obrazloženje prilagodbe standardnih zahtjeva obavješćivanja koje se temelji na znanstvenom obrazloženju i dokumentaciji temeljnih dokaza.
- 2 ECHA prihvaća pristup dokazne snage samo ako je potkrijepljen s nekoliko ESR-ova u IUCLID-u i ima primjerenu dokumentaciju o različitim izvorima dokaza; morate koristiti odgovarajuće oznake u ESR-ovima i imati sažetak o krajnjoj točki koji obuhvaća druge ESR-ove koji se odnose na svaki pojedini dokaz.
- 3 ECHA je zamijetila da su podnositelji registracije koristili pristup dokazne snage na neprikladan ili nedostatan način, nastojeći upotrijebiti nekoliko izvora postojećih informacija koje nisu u potpunosti prikladne.
Iznimno, kada se može upotrijebiti potkrijepljeno obrazloženje da bi se na temelju nepostojanja izloženosti opravdalo neprovođenje ispitivanja, ne trebate označiti zapis o studiji o krajnjim točkama kao „dokaznu snagu”, nego biste trebali označiti odstupanje i kao razlog odabrati „okolnosti vezane uz izloženost”. Zatim biste trebali dostaviti prikladno kvantitativno obrazloženje koje se temelji na scenarijima izloženosti koji su razvijeni u izvješću o kemijskoj sigurnosti (CSR);
- 4 Napredne metodologije poput toksikogenomike također mogu pružiti informacije koje se odnose na procjenu rizika te pomoći u donošenju odluka za izvedbu uspješnih i učinkovitih strategija ispitivanja i pružanju mehanističkog temelja s pomoću kojeg se određuju način djelovanja, biološka relevantnost učinaka opaženih u *in vivo* studijama i relevantnost za ljude.

Studije slučaja

Studija slučaja 1: prikladna primjena pristupa dokazne snage za krajnju točku „Topivost u vodi” na temelju dviju vrsta dokaza: analogije i predviđanja putem modela QSAR.

U takvom slučaju potrebno je dostaviti dva glavna zapisa o studiji o krajnjoj točki (ESR) uz ESR za tvar koja je izvor. Popratni ESR-ovi služe samo kao temelj za analogijski pristup (ne za dokaznu snagu).

Prvi ESR (a) čini temelj za analogijski pristup. Ovo je eksperimentalni rezultat za strukturno povezanu tvar (analognu tvar, izvor analogije), polje <Vrsta informacije> određeno je kao „eksperimentalna studija”, polje <Prikladnost studije> ispunjeno je s „ključna studija”, označen je okvir za detaljni sažetak studije. Ispunjena su sva relevantna polja za detaljni sažetak studije (RSS), uključujući tumačenje i zaključak podnositelja registracije. Podnositelj registracije također može priložiti popratni dokument ili izvješće u ESR-u.

Drugi je ESR (b) **cilj** analogije (rezultat analogije) i služi kao analogija na osnovi potporne tvari

(strukturno analogne ili surogata); polje <Vrsta informacije> određeno je kao „analogija na osnovi potporne tvari (strukturno analogne ili surogata)“, polje <Prilagodnost studije> ispunjeno je s „dokazna snaga“. Unakrsno upućivanje na ESR (a), koji predstavlja izvornu studiju označeno je u polju „Unakrsne reference“. U polju <Obrazloženje za vrstu informacije> navodi se obrazloženje za analogijski pristup. Podnositelj registracije također može priložiti popratni dokument ili izvješće u ESR-u.

Treći je ESR (c) za predviđanja putem modela (Q)SAR, i tamo je polje <Vrsta informacije> određeno kao „(Q)SAR“, polje <Prilagodnost studije> ispunjeno je s „dokazna snaga“, i ispunjena su sva polja potrebna za detaljan sažetak studije. U poljima <Obrazloženje za vrstu informacije> i <Priloženo obrazloženje> navodi se dokumentacija na kojoj se temelje predviđanja putem modela (Q)SAR.

Izrađuje se sažetak za krajnju točku koji će obuhvatiti glavne nalaze pojedinih ESR-ova. Osim toga, podnositelj registracije dodatno dokumentira na koji je način utvrđeno svojstvo tvari s pomoću pristupa dokazne snage.

Više informacija potražite u poglavlju 9.7.2. priručnika [„Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee“](#).

Studija slučaja 2: neprikladna primjena pristupa dokazne snage

Dostavljen je samo jedan ESR, označen kao „dokazna snaga“ (u polju <Prilagodnost studije>), kojim je prikazana eksperimentalna studija ocijenjena s 4 prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja.

To nije dovoljno za izradu procjene, niti zadovoljava zahtjeve obavješćivanja. Stoga je važno da podnositelj registracije izradi bolji paket dokaza, s informacijama iz dodatnih izvora te da evidentira pojedine dokaze i objašnjenje o zaključcima za krajnje točke.

4.2 (Q)SAR

O čemu je riječ?

Modeli odnosa strukture i aktivnosti (SAR) i kvantitativnih odnosa strukture i aktivnosti (QSAR), pod zajedničkim nazivom (Q)SAR, teoretski su računalni modeli koji se mogu upotrebljavati za kvantitativno ili kvalitativno predviđanje fizikalno-kemijskih, bioloških svojstava (npr. (eko)toksikološka krajnja točka) i svojstava sudbine tvari u okolišu iz poznavanja njihove kemijske strukture. Ti su modeli uključeni u besplatne ili komercijalne programske pakete.

Uporaba modela (Q)SAR (koja se naziva i *in silico* pristup) može vam omogućiti izbjegavanje nepotrebnog ispitivanja, uključujući ispitivanja na životinjama, ukoliko su dobivene informacije dostatne za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja. Međutim, ta se predviđanja smatraju valjanima i mogu se koristiti samo ako su zadovoljeni određeni uvjeti.

Umjesto provođenja ispitivanja, pristupom s pomoću modela (Q)SAR predviđaju se intrinzična svojstva kemikalija s pomoću raznih baza podataka i teoretskih modela. Na temelju poznavanja kemijske strukture, modeli QSAR stavljaju u kvantitativan odnos karakteristike kemikalije s mjerom određene aktivnosti, a modeli SAR omogućuju kvalitativne zaključke o prisutnosti ili odsutnosti svojstva tvari na temelju strukturnog obilježja tvari.

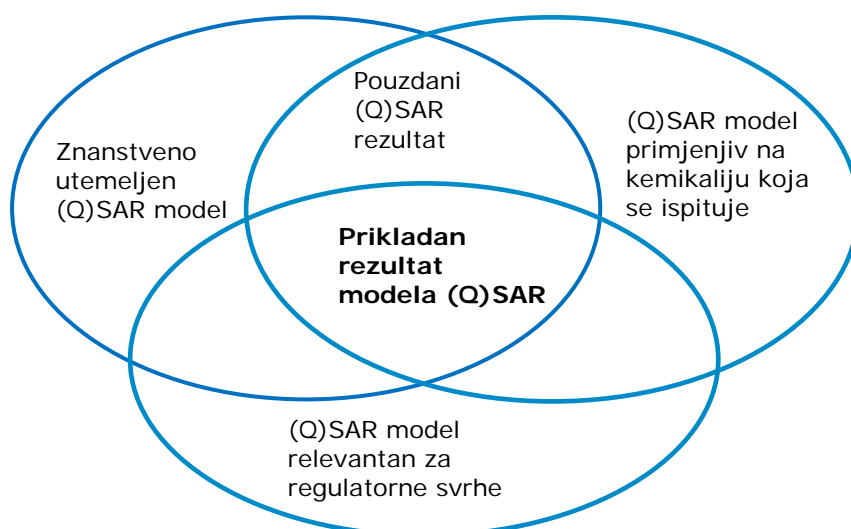
Kao i kod svih drugih oblika podataka, morate osigurati dostatnu dokumentaciju kako biste omogućili neovisnu procjenu rezultata. Više pojedinosti o modelima (Q)SAR dostupno je u praktičnom vodiču „Kako iskoristiti i prijaviti (Q)SAR-ove“

Kada to učiniti?

Predviđanja s pomoću modela (Q)SAR mogu se koristiti umjesto ispitivanja, kao prihvatljiva prilagodba, samo kada su dostupni prikladni rezultati modela (Q)SAR, tj. kada su zadovoljeni uvjeti iz odjeljka 1.3. priloga XI. Uredbe REACH:

- (i) tvar mora pripadati u područje primjenjivosti modela;
- (ii) rezultati se moraju dobiti s pomoću znanstveno utemeljenog modela;
- (iii) rezultati moraju biti dostatni za svrhu razvrstavanja i označivanja, kao i za procjenu rizika; i
- (iv) informacije trebaju biti dobro dokumentirane.

Slika 4: Shema načina utvrđivanja prikladnog rezultata modela (Q)SAR



Znanstvena utemeljenost modela procjenjuje se prema sljedećim načelima:

- (i) utvrđenoj krajnjoj točki;
- (ii) jednoznačnom algoritmu;
- (iii) utvrđenom području primjenjivosti;
- (iv) primjerenim mjerama za prikladnost, pouzdanost i predvidljivost; i
- (v) ako je moguće, mehanističkom tumačenju.

Neka jednostavna svojstva i krajnje točke mogu se pouzdano predvidjeti s pomoću modela (Q)SAR ukoliko su tvari obuhvaćene područjem primjenjivosti modela, dok za veće razine krajnjih točaka modeli (Q)SAR mogu pružiti samo preliminarnu naznaku o mogućoj vrsti toksičnosti tvari.

Potrebno je iskustvo i cjelovito razumijevanje modela QSAR kako bi se potvrdila pouzdanost i prikladnost predviđanja.

Kako to učiniti?

Općenito govoreći, trebali biste koristiti rezultate modela (Q)SAR kao dio pristupa dokazne snage (vidjeti poglavlje 4.1 ovog vodiča) ili kao dio cjelovite strategije ispitivanja.

Iskustvo ECHA-e u korištenju prilagodbi za rješavanje standardnih zahtjeva obavješćivanja pokazalo je da ne postoje jednostavna rješenja s pomoću modela (Q)SAR za složene krajnje točke u pogledu zdravlja kao što su toksičnost nakon ponovljene doze, razvojna i reproduktivna toksičnost općenito.

Prilikom korištenja modela (Q)SAR trebate obraditi sve dostupne modele (Q)SAR za tu krajnju točku. Dostupni modeli trebaju biti neovisni (različiti u smislu postupka predviđanja i temeljnih podataka).

Morate provjeriti da je vaša (ciljana) tvar obuhvaćena područjem primjenjivosti modela. U praksi morate provjeriti sljedeće elemente:

- (i) deskriptor domene;
- (ii) strukturnu domenu, mehanističku i metaboličku domenu, ako je moguće.

Imate li u sustavu obuke za model bliske strukturne analoge, pouzdanost predviđanja se povećava, osobito ako su analozi ispravno predviđeni ili unutar prihvatljive margine pogreške. Analogne tvari mogu se pretraživati u kompletu obuke za model i/ili za ispitivanje, kao i u dostupnim bazama podataka (npr. bazi podataka OECD QSAR alatnog okvira).

Naposljetku, morate dostaviti primjerenu dokumentaciju koja podupire vaše obrazloženje:

- (i) obrazac izvješćivanja za model (Q)SAR o predviđanju (QPRF) za dokumentiranje predviđanja; i
- (ii) obrazac izvješćivanja za model QSAR (QMRF) za dokumentiranje modela.

QMRF pruža opći opis modela i obično ga dostavlja izrađivač, a QPRF se odnosi na određeno predviđanje i potrebno ga je izraditi za svako predviđanje zasebno.

Dodatne pojedinosti i smjernice za korištenje podataka dobivenih s pomoću modela (Q)SAR dostupne su u praktičnom vodiču [„Kako iskoristiti i prijaviti \(Q\)SAR-ove“](#) i dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.6.](#)

Potrebna razina stručnosti

Napredna razina znanstvene stručnosti Za razumijevanje računalnih modela (Q)SAR, jer uporaba, obrazloženja i dokumentiranje takvih podataka podliježu vrlo specifičnim pravilima; kod procjene uvjeta iz odjeljka 1.3. priloga XI.

Dodatni savjeti

- 1** Zanimarite predviđanja koja ispunjavaju samo neke od uvjeta navedenih u odjeljku 1.3. priloga XI. Uredbe REACH ili navedite razlog za dostavljanje tih predviđanja. Što je rezultat predviđanja bliži regulatornoj graničnoj vrijednosti, predviđanje mora biti točnije.
- 2** QMRF kojim je opisana znanstvena vrijednost modela može biti priložen zapisu o studiji o krajnjim točkama, a QPRF za određeno predviđanje ili jednakovrijedne informacije uvijek treba navesti u IUCLID-u u polju koje se može unaprijed ispuniti <Obrazloženje za vrstu informacije>.
- 3** Bez obzira na uporabu OECD QSAR alatnog okvira, potrebno je pripremiti QPRF kako bi se opisali znanstveni razlozi ili dostavili potkrepljujući dokazi za predviđanje.
- 4** Razmotrite specifičan kemijski sastav svoje tvari kako biste donijeli odluku o tome je li tvar obuhvaćena područjem primjenjivosti modela ili postoji mogućnost da će se teško predvidjeti, npr. informacije o reaktivnosti ili određenim načinima djelovanja mogu istaknuti strukture kod kojih se može očekivati prevelika toksičnost, a predviđanja mogu biti manje precizna.

4.3 *In vitro* podatci

O čemu je riječ?

Ispitivanje koje se provodi *in vitro* (na latinskom: u staklu) provodi se u kontroliranim uvjetima, kao što su epruveta ili petrijeva zdjelica, izvan živog organizma. Nasuprot tome, u ispitivanju koje se provodi *in vivo* (na latinskom: unutar živog) koristi se živi organizam, npr. kralježnjak.

Rezultati koji su dobiveni odgovarajućom *in vitro* metodom mogu upućivati na postojanje određenog svojstva ili mogu biti važni za razumijevanje načina djelovanja tvari. U ovom kontekstu, „odgovarajućom“ znači dovoljno dobro razrađenom, sukladno međunarodno dogovorenim kriterijima za razradu ispitivanja (npr. sukladno predvalidacijskim kriterijima Europskoga centra za potvrdu alternativnih metoda (ECVAM)). Validacija je postupak kojim se utvrđuje pouzdanost i relevantnost postupka koji je uspostavljen za određenu svrhu.

Zahvaljujući promicanju alternativnih metoda, nekoliko *in vitro* metoda međunarodno je potvrđeno i prihvaćeno za regulatornu uporabu.

Kada se koriste kao prilagodba, te ako rezultati *in vitro* ispitivanja ukazuju na odsutnost intrinzičnog svojstva, možda će trebati provesti i standardno ispitivanje kako bi se utvrdila odsutnost svojstva. Iznimka su ona *in vitro* ispitivanja kod kojih negativni rezultati mogu biti prihvaćeni kada se koriste kao dio cjelovitog pristupa. Na primjer, kada su *in vitro* ispitivanja već prihvaćena kao standardni zahtjevi obavješćivanja (npr. za krajnje točke koje se odnose na nagrizanje/nadraživanje kože i ozbiljno oštećenje očiju/nadraživanje očiju) ili su ključni koraci u standardnoj cjelovitoj strategiji ispitivanja (npr. u slučaju mutagenosti).

U svim slučajevima, do podataka koji su dobiveni s pomoću *in vitro* metoda treba doći korištenjem znanstveno utemeljene metode i oni moraju biti prikladni za potrebe razvrstavanja i označavanja i/ili procjene rizika. Kao i kod svih drugih oblika podataka, morate osigurati dostatnu dokumentaciju kako biste omogućili neovisnu procjenu rezultata.

ECVAM je odgovoran za koordinaciju znanstvenog potvrđivanja novih alternativnih metoda ispitivanja u EU-u. U razvoju novih metoda ispitivanja utvrđeno je pet glavnih koraka – razvijanje ispitivanja, predvalidacijska faza, faza validacije, neovisna procjena i naposljetku napredak u smjeru regulatornog prihvaćanja.

Predvalidacijski postupak bitan je kako bi se osiguralo da sve metode koje su uključene u službenu validacijsku studiju na odgovarajući način ispunjavaju kriterije utvrđene za uvrštenje u takvu studiju. Načela predvalidacije i validacije te kriteriji za načine provođenja validacijskih studija novih ili ažuriranih ispitnih metoda opisani su u dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.4.](#) a usvojeni su iz Smjernica OECD-a, dokument 34. Detaljnije informacije o korištenju takvih *in vitro* metoda možete pronaći u smjernicama i na <http://ecvam.jrc.it/>.

Kategorije *in vitro* metoda i podataka

Postoje tri kategorije *in vitro* metoda i podataka koje se mogu koristiti za potrebe registracije tvari u skladu s Uredbom REACH.

(i) Validirane *in vitro* metode

Nakon što su validirane *in vitro* metode znanstveno prihvaćene sukladno međunarodno dogovorenim načelima validacije, obično su navedene u Uredbi o utvrđivanju ispitnih metoda i/ili Smjernicama za ispitivanje OECD-a i mogu u potpunosti ili djelomično zamijeniti *in vivo* ispitivanje, ovisno o namjeni za koju je metoda validirana i usvojena.

Neke *in vitro* ispitne metode dio su standardnih informacija koje se zahtijevaju za različite količinske raspone (npr. *in vitro* ispitivanja za nadraživanje kože i očiju, preosjetljivosti u dodiru s kožom, *in vitro* ispitivanja za procjenu mutagenosti). To su validirane metode za koje je dokazano da su prikladne i da pružaju odgovarajuće informacije za potrebe razvrstavanja i označavanja i/ili procjenu rizika.

(ii) Predvalidirane *in vitro* metode

In vitro ispitivanja koja zadovoljavaju međunarodno dogovorene kriterije za predvalidaciju također se smatraju prikladnima za uporabu sukladno Uredbi REACH kada rezultati takvih ispitivanja ukazuju na određeno opasno svojstvo. Međutim, ukoliko rezultati predvalidiranih metoda ne ukazuju na opasno svojstvo (negativni rezultati), potrebno ih je potvrditi s pomoću relevantnog ispitivanja koje je određeno u prilogima od VII. do X. za odgovarajuću krajnju točku (odjeljak 1.4. priloga XI.). Alternativno, ti rezultati mogu biti dio pristupa dokazne snage.

Kada se koriste podatci iz predvalidiranih *in vitro* metoda, u registracijskom dosjeu treba navesti podatke sukladno kriterijima ECVAM-a za ulazak u predvalidacijsku fazu koji uključuju dokaze o mogućnosti reprodukcije metode, njezinoj mehanističkoj relevantnosti i mogućnosti predviđanja.

(iii) *In vitro* metode koje nisu predvalidirane

Nadalje, predvalidirane metode i drugi *in vitro* podatci (koji nisu predvalidirani) mogu se koristiti za prikupljanje informacija koje će pružiti dodatne podatke za procjenu i tumačenje *in vivo* ili *in vitro* podataka, kao dio mehanizma djelovanja (npr. kinetički *in vitro* podatci, toksikogenomika, metabolomika) te poduprijeti prilagodbu standardnog sustava ispitivanja kao što je određeno u prilogu XI. (korištenje postojećih podataka, analogija i grupiranje kemikalija i/ili dokazna snaga).

Uvijek morate utvrditi namjenu korištenja takvih metoda u jasnom i dobro dokumentiranom znanstvenom obrazloženju. Potrebno je navesti kriterije prihvatljivosti tamo gdje je to primjenjivo (npr. predvalidirane metode koje se koriste kao dokaz).

Kada ih treba koristiti?

Sukladno članku 13. stavcima 1. i 3. *in vitro* ispitivanja prikladna su za izradu informacija o intrinzičnim svojstvima prije razmatranja *in vivo* ispitivanja na životinjama. Nadalje, odjeljak 1.2. priloga XI. navodi da „*nove ispitne metode koje još nisu obuhvaćene ispitnim metodama iz članka 13. stavka 3.*“, a koje su možda još uvijek u predvalidacijskoj fazi, mogu biti uzete u obzir u pristupu dokazne snage.

Provedene su izmjene priloga Uredbe REACH u korist alternativnih ispitnih metoda, uključujući *in vitro* metode. One će stupiti na snagu u dva koraka – prvo za nadraživanje kože i očiju i akutnu dermalnu toksičnost, a zatim za preosjetljivost u dodiru s kožom.

Prema novim zahtjevima koji se odnose na nagrizanje/nadraživanje kože, ozbiljno oštećenje očiju/nadraživanje očiju i izazivanje preosjetljivosti kože, ispitivanja koja se ne provode na životinjama postala su zadana, a druga izmjena pruža dodatne mogućnosti prilagodbe za rješavanje akutne dermalne toksičnosti. U većini slučajeva, informacije potrebne za razvrstavanje ili procjenu rizika tvari sada će se dobivati samo s pomoću *in vitro* studija.

Stoga se *in vitro* podatci mogu koristiti za potpunu ili djelomičnu zamjenu zahtjeva obavješćivanja koji bi se u suprotnom morali izraditi s pomoću *in vivo* podataka. Međutim, potrebno je također razmotriti i *in vitro* podatke koji su izrađeni metodama koje ne zadovoljavaju međunarodno dogovorene validacijske kriterije za određenu krajnju točku (prikladnost i prihvatljivost) te ih treba dostaviti u registracijskom dosjeu kao dio prikupljanja svih dostupnih informacija i koristiti ih u pristupu dokazne snage (odjeljak 1.2. priloga XI.) ili

kao potporu grupiranju tvari (odjeljak 1.5. priloga XI.).

Kako ih treba koristiti?

Procjenjivanje i izvješćivanje o prikladnosti i prihvatljivosti

Prije no što u svom registracijskom dosjeu dostavite validiranu *in vitro* ispitnu metodu, morate procijeniti kriterije kvalitete za odgovarajuću krajnju točku i prijaviti ih u relevantnom zapisu o studiji o krajnjim točkama (ESR) u IUCLID-u. Ukoliko je ta metoda navedena u Uredbi EU-a o utvrđivanju ispitnih metoda ili u Smjernicama za ispitivanje OECD-a, prikladnost za uporabu za određenu krajnju točku procijenjena je na međunarodnoj razini i tom se metodom može u potpunosti ili djelomično zamijeniti ispitivanje na životinjama.

Morate uzeti u obzir sva ograničenja koja su opisana u protokolu ispitne metode ili u tehničkim smjernicama. Na primjer, neke su *in vitro* metode prikladne samo za predviđanje pozitivnih rezultata (indikacija opasnog svojstva) ali ne i za negativne rezultate.

Također trebate provjeriti prihvatljivost svoje tvari za ispitivanje s pomoću *in vitro* modela koji odabirete jer su moguća ograničenja u području primjenjivosti ispitivanja.

Želite li iskoristiti predvalidirane *in vitro* metode za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja u skladu s Uredbom REACH, morate zadovoljiti uvjete iz odjeljka 1.4. priloga XI. i procijeniti prihvatljivost metode prema kriterijima ECVAM-a prije prijavljivanja rezultata u dosjeu u IUCLID-u. Želite li iskoristiti druge *in vitro* metode kao dio pristupa dokazne snage, prvo morate procijeniti kvalitetu metode i standarde kvalitete (mogućnost reprodukcije rezultata ispitivanja) prije uvrštavanja svojih razmatranja kao dio ESR-a u dosjeu u IUCLID-u.

Uporaba potrebe razvrstavanja i označavanja i/ili za procjenu rizika

Samo se validirane i predvalidirane *in vitro* metode mogu koristiti u određenim uvjetima za potrebe razvrstavanja i označavanja i/ili procjene rizika. Primjenjujete li validiranu *in vitro* metodu navedenu u prilogima od VII. do X. ili predvalidiranu ispitnu metodu koja ukazuje na opasna svojstva tvari, rezultati mogu biti prikladni za razvrstavanje i označavanje i/ili procjenu rizika. Drugi *in vitro* podatci mogu se koristiti samo kao dio pristupa dokazne snage, kao potpora donošenju odluka.

U pogledu ozbiljnog oštećenja očiju/nadraživanja očiju (odjeljak 8.2. priloga VII.), morate prikupiti ili izraditi informacije za razvrstavanje i procjenu rizika tvari s pomoću *in vitro* studija. Korištenje kombinacija *in vitro* studija u nekim je slučajevima moguće i dostatno. U drugim slučajevima, kada se ne mogu izvesti zaključci o razvrstavanju i označivanju, još uvijek mogu biti potrebne *in vivo* studije kako bi se udovoljilo zahtjevima obavješćivanja sukladno stupcu 2. odjeljka 8.2. priloga VIII. Isto načelo vrijedi i za svojstvo „nagrizanje/nadraživanje kože”.

U pogledu izazivanja preosjetljivosti kože (odjeljak 8.3. priloga VII.) i s obzirom na izmjene priloga Uredbi REACH, ako se na temelju ispitivanja ne mogu izvesti zaključci, ili ako dostupne *in vitro/in chemico* ispitne metode nisu primjenjive za tvar (vidjeti scenarij 2), može vam biti dozvoljeno provođenje *in vivo* ispitivanja (odjeljak 8.3.2. priloga VII.).

Preporuke

- 1 Podatci koji su izrađeni *in vitro* ispitnim metodama (validiranim i predvalidiranim) mogu se koristiti sukladno Uredbi REACH ako su informacije za krajnju točku opasnosti dostatne za potrebe razvrstavanja i označavanja i/ili procjenu rizika.
- 2 Naprednim *in vitro* tehnologijama mogu se dobiti vrijedne informacije o načinu djelovanja tvari i one mogu biti dijelom analogije ili obrazloženja za kategoriju.
- 3 *In vitro* podatci koji su dobiveni metodama koje nisu predvalidirane mogu se koristiti samo kao popratne informacije (npr. kao dio obrazloženja za dokaznu snagu).

- 4 Rezultate uvijek trebate prijavljivati u svom registracijskom dosjeu na detaljan i jasan način, zajedno s uvjetima ispitivanja i tumačenjem korisnosti rezultata. To je primjenjivo ako se studija upotrebljava kao ključna studija ili u okviru pristupa dokazne snage.
- 5 Ograničenja metode treba jasno priopćiti. Na primjer, *in vitro* ispitne metode možda ne odražavaju sve metaboličke procese koji mogu biti važni za toksičnost kemikalije, a prisutni su u *in vivo* ispitivanju.
- 6 Uvjeti iz odjeljka 1.4. priloga XI. Uredbe REACH moraju biti zadovoljeni.

Potrebna razina stručnosti

Administrativna stručnost	Ako se dostupni rezultati ispitivanja zajedno s relevantnim ocjenama prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja mogu izravno upotrebljavati kao ulazni podatci u registracijskom dosjeu.
Znanstvena stručnost	Ako je potrebno dodijeliti ocjene prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja ili je potrebno tumačenje dostupnih rezultata da bi se donio zaključak o bitnoj vrijednosti za daljnju procjenu.
Napredna razina znanstvene stručnosti	ako se više izvora dokaza, iz eksperimentalnih ili drugih podataka, može koristiti kao alternativa standardnom ispitivanju; kod izrade pristupa dokazne snage i osiguravanja primjerene i pouzdane dokumentacije; kod procjene uvjeta iz odjeljka 1.4. priloga XI.

Dodatni savjeti

Kako prijaviti in vitro metode u IUCLID-u ovisno o njihovom statusu validacije⁸

Kada u svom registracijskom dosjeu koristite rezultate validirane *in vitro* metode kako biste ispunili zahtjeve u skladu s Uredbom REACH, morate dostaviti detaljan sažetak studije ili sažetak studije u svojem registracijskom dosjeu u IUCLID-u. Morat ćete dostaviti dostatan opis uvjeta ispitivanja, rezultata i tumačenja za potrebe donošenja odluke o razvrstavanju i označivanju i/ili procjeni rizika.

Ako dostavljate rezultate predvalidirane *in vitro* metode kao ključne studije sa svrhom ispunjavanja zahtjeva za podacima za određenu krajnju točku, relevantnost metode mora biti jasno naznačena. Osim zahtjeva koji se odnose na detaljan sažetak studije, morate u registracijski dosje uvrstiti i dokumentaciju koja dokazuje da ta metoda zadovoljava kriterije za procjenu prihvatljivosti sukladno kriterijima ECVAM-a kako bi se procijenila prihvatljivost te metode i mogućnost prihvaćanja za potrebe razvrstavanja i označivanja i/ili procjene rizika.

Imajte na umu da, ukoliko rezultati takvih metoda ne ukazuju na određena opasna svojstva za određenu krajnju točku, morate provesti potrebno ispitivanje kako biste potvrdili negativne rezultate, osim ako se od ispitivanja može odstupiti sukladno drugim specifičnim i općim pravilima prilagodbe standardnih zahtjeva obavješćivanja.

Ako dostavite rezultate predvalidirane *in vitro* metode ili *in vitro* metode koja nije predvalidirana kao popratna studija, kao dio pristupa dokazne snage ili kao izostavljene

⁸ [Praktični vodič „Kako prijaviti detaljne sažetke studije“ \(RSS\)](#), priručnik [„Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee“](#) i sustav za pomoć IUCLID-a, kojem se pristupa pritiskom na tipku F1 kada ste unutar [softverske aplikacije IUCLID](#).

studije, morate to jasno naznačiti u registracijskom dosjeu i dostaviti prikladno i dobro dokumentirano obrazloženje, služeći se relevantnim poljima IUCLID-a u ESR-u.

Ako se *in vitro* informacije koriste u kontekstu dokazne snage, potrebno je dostaviti detalje o metodi u formatu IUCLID-a za detaljan sažetak studije. Također treba detaljno dokumentirati relevantnost nalaza studija u odnosu na zaključke koji su izvedeni iz cjelokupnog skupa podataka. Osim toga, ukoliko neke studije imaju nedostatke, ali navode ključne rezultate, također trebate izraditi detaljan sažetak studije i naznačiti nedostatke tih studija.

Takve studije mogu biti označene u polju <Prikladnost studije> u IUCLID-u kao „nije uvaženo zbog značajnih metodoloških nedostataka“.

Kako prijaviti u IUCLID-u korištenje in vitro podataka za ispunjavanje standardnih zahtjeva obavješćivanja

Za sve rezultate koje prijavljujete u svojem registracijskom dosjeu u IUCLID-u morate dostaviti obrazloženje prilagodbe standardnog sustava ispitivanja.

Scenarij 1.: Imate *in vitro* informacije u trenutku kad su *in vitro* rezultati prihvaćeni kao standardni zahtjevi

U pogledu izazivanja preosjetljivosti kože, očekuje se da će in chemico/in vitro metode biti prihvaćene kao standardni zahtjevi obavješćivanja do kraja 2016. (odjeljak 8.3.1. priloga VII.) te će tada možda biti moguće utvrditi potencijal tvari za izazivanje preosjetljivosti kože s pomoću strategije ispitivanja u kojoj se koriste in chemico/in vitro ispitne metode.

Potrebno je dostaviti informacije o trima ključnim pojavama izazivanja preosjetljivosti kože, osim ako je s manje informacija moguće provesti ispravno razvrstavanje tvari, tj. odrediti je li tvar uzročnik preosjetljivosti kože ili ne. Ako je tvar uzročnik preosjetljivosti kože, potrebno je procijeniti mogućnost izazivanja preosjetljivosti i odrediti razliku između potkategorija 1A i 1B.

U svom ćete dosjeu morati prijaviti *in chemico/in vitro* rezultate kao dokaznu snagu, s prikladnim obrazloženjem.

Kako biste izveli konačni zaključak o razvrstavanju za svoju tvar, morate izraditi zasebni ESR za svaku *in chemico/in vitro* metodu koju ste proveli. Možda ćete morati izraditi jedan do tri ESR-a, ovisno o tome možete li provesti razvrstavanje nakon prvog ili drugog ispitivanja.

Zatim za svaki dostupan dokaz morate za pripadajući ESR ispuniti polje <Prikladnost studije> tako što ćete odabrati s popisa za odabir „dokazna snaga“ ili „popratna studija“ (vidjeti poglavlje 4.1). Imajte na umu da za krajnju točku nije dovoljno podnijeti samo popratne studije.

Više informacija potražite u poglavlju 9.7.2. priručnika [„Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee“](#).

Provjera tehničke potpunosti

Sve studije koje su označene kao „Ključna studija“ i „Dokazna snaga“ podložne su [provjeri potpunosti](#), potrebnom koraku za uspješno podnošenje vašeg registracijskog dosjea.

Scenarij 2.: imate *in vivo* informacije u trenutku kad su *in vitro* rezultati prihvaćeni kao zahtjevi

Zbog izmjena priloga Uredbi REACH, neka *in vivo* ispitivanja više nisu zadana za zahtjeve obavješćivanja za određene krajnje točke (na primjer, za nadraživanje očiju ili nadraživanje kože).

Ukoliko su dostupna samo *in vivo* ispitivanja (na primjer, zato što tvar nije obuhvaćena područjem primjenjivosti *in vitro* ispitivanja), možete podnijeti *in vivo* ispitivanje, ali morate dostaviti izjavu o odstupanju za zahtjev koji se odnosi na *in vitro* ispitivanje (tj. obrazloženje prilagodbe). Napominjemo da je standardan iskaz za odstupanje dostupan u IUCLID-u.

U prvom ESR-u (*in vitro*), morate navesti da odstupate od *in vitro* ispitivanja prema (specifičnom ili općem) pravilu koje želite primijeniti, tako što ćete odabrati ispravan unos u polju s popisom za odabir, <Obrazloženje za odstupanje>, jer već imate *in vivo* informacije.

Administrativni podatci	
Krajnja točka	Nadraživanje kože: <i>in vitro/ex vivo</i>
Odstupanja	Studija nije znanstveno nužna/dostupne su druge informacije
Obrazloženje za odstupanja	Odaberite ispravno obrazloženje: Nije potrebno provesti <i>in vitro</i> studiju o nadraživanju kože jer su dostupni prikladni podatci iz <i>in vivo</i> studije o nadraživanju kože
Unakrsne reference	<Poveznica na zapis o studiji o krajnjim točkama iz odjeljka 7.3.1. (zapis o ključnoj studiji ili dokaznoj snazi) za nadraživanje kože: <i>in vivo</i> .>

Napomena: Vaše obrazloženje također može biti da *in vitro* metode nisu odgovarajuće za vašu tvar, ako je to zaista slučaj.

U drugom ESR-u (*in vivo*), zatim podnosite informacije iz potpunog detaljnog izvješća o studiji tako što ćete popuniti sva odgovarajuća polja.

U vezi s nadraživanjem kože ili očiju (odjeljci 8.1. i 8.2. priloga VII.), ako ne možete izvesti zaključke o razvrstavanju i označivanju, možda će ipak biti potrebno provesti *in vivo* studije. Morat ćete dostaviti ESR za *in vivo* studiju i podnijeti rezultate *in vitro* studija (s obrazloženjem <ne može se upotrijebiti za razvrstavanje>).

4.4 Analogija i kategorije

O čemu je riječ?

Sukladno Uredbi REACH, analogija je tehnika za predviđanje informacija o krajnjoj točki za tvar (ciljanu tvar) s pomoću podataka o istoj krajnjoj točki za jednu ili više drugih tvari (jednu ili više početnih tvari). Da bi se obuhvatila složenost svake krajnje točke, mora biti jasno na koji se način s pomoću analogije obuhvaća krajnja točka ili svojstvo koje se razmatra.

Tvari fizikalno-kemijskih, toksikoloških i ekotoksikoloških svojstava za koje je izgledno da će biti slične ili slijediti pravilan obrazac kao rezultat strukturne sličnosti mogu se smatrati skupinom ili „kategorijom“ tvari. Pojam „pristup na osnovi analogije tvari“ upotrebljava se u primjeni analogijskog pristupa između manjeg broja tvari koje su strukturno slične. S obzirom na mali broj tvari, trendovi možda neće biti očiti. Zbog strukturne sličnosti, zadano toksikološko svojstvo jedne tvari (izvora) koristi se za predviđanje istog svojstva druge tvari (ciljane tvari) u cilju ispunjavanja zahtjeva obavješćivanja u skladu s Uredbom REACH.

Stoga je uglavnom važno imati barem jednu prihvatljivu studiju dobre kvalitete za krajnju točku ili svojstvo koje se razmatra. Ako je dostupno nekoliko analoga s odgovarajućim podacima, za potrebe predviđanja može se upotrijebiti pristup prema najgorem mogućem slučaju. U tom se slučaju ponavlja procjena analogije za svaki par početne i ciljane tvari te se obrazlaže najgori slučaj.

„Pristup na osnovi kategorija“ koristi se kod primjene analogije između nekoliko tvari koje su u istoj skupini prema utvrđenim strukturnim sličnostima i dopuštenim različitostima između tvari. Rezultati će zbog strukturne sličnosti biti slični, ili će slijediti pravilan obrazac. Temelj za predviđanje unutar skupine za ciljanu tvar mora biti jasan (npr. „najgori slučaj“ ili analiza trendova).

Napominjemo da se sukladno Uredbi REACH sama strukturna sličnost ne smatra dostatnom za mogućnost predviđanja svojstva/svojstava ciljane tvari na osnovi analogije. Također je potrebno objasniti različitosti u strukturi, tj. zašto se smatra da strukturne razlike ili odstupanja unutar skupine ne utječu na predviđanje određenog svojstva.

Upotreba [okvira za ocjenu analogije](#) može vam pomoći u procjeni i ako je potrebno, poboljšati vaše analogije. ECHA je razvila okvir za ocjenu analogije (RAAF - read-across assessment framework) na temelju najčešće korištenih vrsta analogijskog pristupa. Prikazani su kao scenariji. Svaki je scenarij obilježen nizom znanstvenih razmatranja, koja su ključna za ocjenjivanje analogije. Nazivaju se elementi ocjenjivanja i sadrže logičan niz pitanja i mogućih ishoda (koji se zovu mogućnosti ocjene) i primjera.

Odgovori na ta pitanja pomažu u utvrđivanju razine pouzdanosti i opće prihvatljivosti analogijskog pristupa. RAAF je razvijen za tvari koje se sastoje od jednog sastojka i za toksikologiju u funkciji zdravlja ljudi. Međutim, njegova se načela mogu na osnovi analogije primijeniti i na krajnje točke u pogledu utjecaja na okoliš, tvari koje se sastoje od više sastojaka te UVCB tvari.

Sličnost tvari

Trebate uspostaviti osnovu za grupiranje kemikalija (prema njihovoj sličnosti) s pomoću pravila određenih odjeljkom 1.5. priloga XI. koja su dodatno objašnjena u dokumentu u skladu s Uredbom REACH, [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.6.: Modeli \(Q\)SAR i grupiranje kemikalija](#).

Definicija pristupa na osnovi kategorija ne isključuje analogijski pristup jer se u svojem osnovnom obliku sastoji od jedne početne i jedne ciljane tvari. Međutim, obrazloženje za kategoriju smatra se boljim ako je prikupljeno više analoga, i kada dovoljno povezanih podataka između članova ukazuje na njihovu sličnost ili pokazuje ustaljen obrazac

(ne)toksičnosti.

Te sličnosti mogu biti uzrokovane većim brojem faktora:

- (i) zajedničkom funkcionalnom skupinom;
- (ii) zajedničkim prekursorima ili proizvodima raspada;
- (iii) ustaljenim obrascem promjene jakosti svojstava; i
- (iv) zajedničkim bitnim sastavnim dijelom ili kemijskim razredom.

Ta se pravila o „sličnosti“ mogu primjenjivati pojedinačno. Međutim, pouzdanost kategorije je veća ako se obrazloženje za kategoriju (i sličnost) temelji na više osnova, na primjer, samo duljine lanca kao „dopuštene“ različitosti i zajedničkog metaboličkog puta.

U hipotezi treba uzeti u obzir putove izloženosti i trajanje učinaka.

Kada ih treba koristiti?

Kada utvrdite da vam u skupu podataka nedostaju podatci i da postoje ispitivanja o analognim tvarima, trebete razmotriti možete li se poslužiti analogijom za predviđanje intrinzičnih svojstava svoje registrirane tvari na temelju pravila „sličnosti“. Analogne tvari također se mogu utvrditi prema međunarodnim procjenama (npr. OECD HPV pristupi na osnovi kategorija) ili s pomoću stručnih alata, kao što je [OECD QSAR alatni okvir](#).

Ukoliko se pokaže da moguće grupiranje ili analogijski pristup treba potvrditi ili osnažiti, možete razmotriti provođenje ili predlaganje ispitivanja koja bi potvrdila kategoriju.

Kako ih treba koristiti?

Kako biste razvili grupiranje i analogiju, pratite korake opisane u dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.6.](#): Modeli (Q)SAR i grupiranje kemikalija. Također možete razmotriti i [Smjernice OECD-a o grupiranju tvari](#).

Kako trebam obilježiti grupiranje i analogiju tvari?

Morate procijeniti strukturne sličnosti ciljane i početne tvari i učinak strukturnih razlika između tvari na krajnje točke koje se razmatraju.

Toksikokinetičke informacije o tvarima koje se razmatraju, zajedno s informacijama o metaboličkoj sudbini, mogu znatno pridonijeti pouzdanosti analogijske hipoteze. Jasno razumijevanje fizikalno-kemijskog profila početne i ciljane tvari pomaže u izradi slučaja koji se temelji na analogiji.

U definiciji grupiranja/kategorije trebaju biti zabilježene kemijske sličnosti i trendovi u svojstvima i/ili aktivnostima koje međusobno povezuju članove kategorije. Morate biti upoznati s granicama (tj. područjem primjenjivosti) i strukturnim odnosima između članova kategorije i utvrditi jasne kriterije za pripadnost kategoriji. Trebate što detaljnije opisati sve početne i ciljane tvari, uključujući identifikatore, profile čistoće/nečistoće i učinak koji imaju na krajnje točke koje se razmatraju.

Obrazloženje koje dostavite treba pružiti znanstveno objašnjenje razloga iz kojih je analogija moguća. Ukoliko analogija ne sadrži dostatne, relevantne i pouzdane informacije o početnoj i ciljanoj tvari kao dokaz analogijske hipoteze, možda će biti potrebno provesti ili predložiti daljnja ispitivanja koja bi potkrijepila obrazloženje za analogiju. U obrazloženju se također trebaju navesti i strukturne razlike između tvari, kako bi se dokazalo da dopuštene razlike ne mijenjaju značajno predviđenu toksičnost.

Naposljetku, trebete izraditi matricu dostupnih podataka organiziranih u odgovarajućem redoslijedu koji odražavaju sve zabilježene trendove ili kretanja unutar skupine. Matrica treba ukazivati na dostupnost podataka i postojanje pouzdanih rezultata ključne studije.

Proučite portal ECHA-e o [grupiranju i analogiji tvari](#) na kojima su predstavljeni RAAF, primjer i povezani dokumenti. Razmotrite korištenje RAAF-a za procjenu svoje analogije.

[OECD QSAR alatni okvir](#) može se upotrijebiti za procjenu konzistentnosti kategorije upotrebom većeg broja profila (IT kodirano znanje, obično u obliku stabla odlučivanja). To uključuje:

- unaprijed utvrđenu kategorizaciju tvari (npr. prema definiciji američke Agencije za zaštitu okoliša (EPA) ili prema dokumentima o kategorijama OECD-a);
- empirijske (strukturne) profile, kao što su organske funkcionalne skupine;
- strukturne sličnosti koje se odnose na određenu krajnju točku (npr. za nadraživanje/nagrizanje kože i očiju, za *in vitro* mutagenost, itd.); i
- mehanističke (npr. vezivanje DNK vezujućeg proteina) i toksikološke profile.

Je li predviđanje na osnovi analogije prikladno za svrhe razvrstavanja i označivanja i/ili procjenu rizika?

Predviđanje na osnovi analogije kategorije treba biti prikladno za potrebe razvrstavanja i označivanja i/ili procjenu rizika. Primjerice, ne bi smjelo biti pristrano u odabiru početnih tvari ili izvornih studija, npr. tako da podcjenjuje opasnost. Prikladnost predviđanja za potrebe razvrstavanja i označivanja i/ili procjene rizika u skladu s Uredbom REACH može se razlikovati od potreba predviđanja u drugim kontekstima, npr. za razvoj proizvoda ili razvrstavanje prema opasnosti. U takvom slučaju mogu biti potrebne dodatne informacije kako bi se potvrdilo da je izrađeno predviđanje prikladno u regulatornom smislu. Također treba biti jasno na koji način predviđanje obuhvaća svaku pojedinu krajnju točku koja se razmatra, s obzirom na različite složenosti svake krajnje točke (npr. ključne parametre, biološke ciljeve). Možda bi trebalo razmotriti i prikladnost predviđanja za izvođenje zaključka sukladno kriterijima za potrebe razvrstavanja, npr. jesu li predviđanjem obuhvaćene vrste učinaka i odnos doze i odgovora na dozu. Osim toga, druga opasna svojstva tvari koja su djelomično obuhvaćena, ili nisu obuhvaćena standardnim zahtjevima obavješćivanja (npr. imunotoksičnost) također mogu biti relevantna za razumijevanje mogućih opasnosti i rizika tvari.

Što ispravno dokumentiranje grupiranja i analogije podrazumijeva?

Od ključnog je značaja da je obrazloženje analogije jasno prikazano. Analogija mora sadržavati zadovoljavajuće identifikatore tvari za sve početne i ciljane tvari, uključujući sastavne dijelove i profile čistoće/nečistoće. Dokumentacija također mora sadržavati detaljan opis hipoteze za grupiranje i analogiju, uključujući toksikokinetička razmatranja kad se koristi za toksikološke krajnje točke. Opravdanje za analogiju mora uključiti usporedbu eksperimentalnih podataka za početne i ciljane tvari i jasnu matricu podataka te istaknuti sve trendove među podacima. Važno je dobro dokumentirati analogiju kako bi se procjenitelju omogućilo provođenje prikladne procjene.

Pored dobre dokumentacije, pouzdanost kategorije ili pristupa na osnovi analogije ovisi o valjanosti analogijske hipoteze i njezinoj znanstvenoj osnovi, kao i o predočenim dokazima.

Smjernice koje se odnose na dokumentaciju navedene su u dokumentu [Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.6.](#): Modeli (Q)SAR i grupiranje kemikalija.

Karakterizacija tvari

Od ključne je važnosti da jasno definirate kemijske strukture i profile čistoće svih tvari koje su korištene u analogijskom pristupu jer različitosti u nečistoćama ili stereokemija mogu utjecati na aktivnost i kemijska svojstva. Detaljan opis sastava početnih i ciljanih tvari omogućava bolje korištenje dostupnih podataka. [Smjernice za identifikaciju i nazive tvari prema uredbama](#)

[REACH i CLP](#) preporučene su za sve tvari koje se koriste u analogiji. Također je potrebna jasna karakterizacija UVCB tvari.

Kako se in vitro podatci mogu koristiti u analogiji i izradi kategorija?

Ako su odgovarajući, podatci izrađeni s pomoću *in vitro* ispitivanja mogu se koristiti kao materijal koji povezuje početne i ciljane tvari. *In vitro* ili *ex vivo* podatci mogu razjasniti mehanistička razmatranja (toksikodinamičke sličnosti) i povećati pouzdanost analogijske hipoteze, u kontekstu zajedničkih metaboličkih proizvoda sličnih tvari ili apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja (ADME-a) općenito (toksikokinetička sličnost).

Osim toga, *in vitro* podatci mogu se također iskoristiti za dokazivanje biološke vrijednosti „mehanističke terminologije“ koja se koristi u modelima (Q)SAR, npr. kao pomoć u utvrđivanju područja primjenjivosti skupine tvari.

Potrebna razina stručnosti

Napredna razina znanstvene stručnosti

Ako se eksperimentalni podatci o jednoj ili više analognih tvari (analogija/grupiranje) mogu koristiti kao alternative standardnom ispitivanju; kod izrade pristupa na osnovi analogije/kategorije i osiguravanja primjerene i pouzdane dokumentacije; kod procjene uvjeta iz odjeljka 1.5. priloga XI.

Uporaba takvih podataka te obrazloženja i dokumentacija za takve podatke podliježu vrlo specifičnim pravilima.

Dodatni savjeti

- 1 Sve tvrdnje morate dokazati popratnim podatcima. Činjenični dokazi moraju uvijek biti dostupni u registracijskom dosjeu kao RSS, zasebno podnesen u zapisu o studiji o krajnjim točkama. Stoga, samo upućivanje na druge procjene (npr. u drugim registracijskim dosjeima ili na drugim internetskim stranicama ili provedeno unutar drugih zakonodavnih okvira) ECHA neće prihvatiti. Izvješća ili druge popratne informacije mogu se priložiti dosjeu.
- 2 Prihvatljivo obrazloženje analogije obično se temelji na više dokaza. Također treba uzeti u obzir različite putove izloženosti i oblike tvari. Razmatranje informacija iz toksikokinetičkih studija može poboljšati pouzdanost analogijske hipoteze.
- 3 U dokumentaciji mora biti detaljno opisano koje su krajnje točke opasnosti obuhvaćene analogijom, i mora biti utvrđena izvorna kemikalija koja se koristi u analogiji. Također je važno da bodovni rezultati pouzdanosti odražavaju *pretpostavke* o sličnosti. Stoga ocjenu 1 prema Klimischevom sustavu ocjenjivanja (pouzdana bez ograničenja) uglavnom ne bi trebalo koristiti za rezultate dobivene analogijom.
- 4 Preporučuje se usporedba eksperimentalnih podataka za krajnje točke opasnosti za sve članove kategorije (prikazana i u tabličnoj matrici podataka) koja bi u idealnom slučaju istaknula trendove unutar kategorije.
- 5 Za svaki zapis o studiji o krajnjim točkama (ESR) morate navesti u IUCLID-u razlikuje li se identitet ispitivane tvari od onog koji je utvrđen u odjeljku 1. dosjea (tj. registrirane tvari). Nadalje, upute o tome kako prijaviti analogije u IUCLID-u nalaze se u priručniku [„Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee“](#).
- 6 Analogija s informacijama koje još nisu izrađene (npr. slijedom podneska prijedloga za ispitivanje) za analognu tvar nije valjana prilagodba. U takvom slučaju naznačite da se planira eksperimentalna studija i pozovite se na analognu tvar za koju je predloženo ispitivanje.

7 U slučajevima kada su tvari prihvaćene kao članovi kategorija unutar drugih regulatornih programa (na primjer, OECD HPV kategorije), trebete uputiti na njih u dosjeu. U svakom slučaju, morate uvrstiti sve dostupne informacije (uključujući informacije koje su postale dostupne nakon procjene u drugom regulatornom programu) i ponovo procijeniti valjanost kategorije prema zahtjevima obavješćivanja u skladu s Uredbom REACH.

Korisne poveznice

Sustav za praćenje pregleda, validacije i odobrenja alternativnih metoda ispitivanja ([TSAR](#)) iz Zajedničkog istraživačkog centra:

TSAR je alat koji omogućava transparentan pregled statusa alternativnih ispitnih metoda u razvoju od znanstvenih protokola podnesenih za predvalidaciju do njihove aktivne uporabe u regulatornom smislu.

Europski centar za potvrdu alternativnih metoda ([ECVAM](#))

[OECD](#): Organizacija koja pruža Smjernice za ispitivanja za procjenu kemikalija

[Uredba o utvrđivanju ispitnih metoda](#) (Uredba Komisije (EZ) br. 440/2008)

Dodatne reference na portalu ECHA-e

[Kako pripremiti registraciju i PPORD dosjee.](#)

[Praktični vodič o tome kako iskoristiti i prijaviti \(Q\)SAR-ove](#)

[Praktični vodič za rukovoditelje malih i srednjih poduzeća te koordinateure za uredbu REACH](#)

[Smjernice za registraciju](#)

[Smjernice o razmjeni podataka](#)

[Grupiranje i analogija tvari](#), uključujući RAAF

[Mrežni seminari ECHA-e](#) o korištenju *in vitro* podataka, analogije, ... (2012, 2013, 2014, 2016.)

EUROPSKA AGENCIJA ZA KEMIČALIJE
ANNANKATU 18, P.P. 400,
FI-00121 HELSINKI, FINSKA
ECHA.EUROPA.EU