

## Wegwijzer

# Het gebruik van alternatieven voor dierproeven om aan de informatie-eisen voor REACH- registratie te voldoen

Versie 2.0 – juli 2016

# ABC

Versie	Wijzigingen
Versie 1.0	Eerste versies van wegwijzers 1, 2, 4, 5, 6 en 10
Versie 2.0	<p>Bundeling van de eerdere wegwijzers (PG's) waarin de verschillende onderwerpen aan de orde komen. De update omvat:</p> <p>Hoofdstuk 2: (PG10) Onnodige dierproeven voorkomen</p> <p>Paragraaf 3.3: (PG4) Weglating van gegevens melden</p> <p>Paragraaf 3.1 en 4.1: (PG2) Bewijskracht melden</p> <p>Paragraaf 4.2: Afzonderlijke update van PG5: Melden van (Q)SAR's, genaamd „Het gebruiken en melden van (Q)SAR's”</p> <p>Paragraaf 4.3: (PG1) Rapporteren van in-vitro gegevens</p> <p>Paragraaf 4.4: (PG6) Rapporteren van read-across en categorieën</p>

## Wegwijzer: Het gebruik van alternatieven voor dierproeven om aan de informatie-eisen voor REACH-registratie te voldoen

**Referentie:**ECHA-16-B-25-NL

**Cat. nummer:**ED-AE-16-114-NL-N

**ISBN:**978-92-9495-186-1

**ISSN:**1831-6638

**DOI:**10.2823/906793

**Uitgavedatum:**19 juli 2016

**Taal:**Nederlands

© Europees Agentschap voor chemische stoffen, 2016  
Schutblad © Europees Agentschap voor chemische stoffen

Reproductie is toegestaan op voorwaarde dat de bron volledig en in de volgende vorm wordt vermeld:

„Bron: Europees Agentschap voor chemische stoffen, <http://echa.europa.eu/>” en op voorwaarde dat de communicatieafdeling van ECHA hiervan schriftelijk op de hoogte wordt gesteld ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Als u naar aanleiding van dit document vragen of opmerkingen hebt, kunt u deze indienen met behulp van het formulier voor informatieverzoeken (onder vermelding van de referentie en datum van uitgave). Dit formulier is te vinden op de contactpagina van ECHA: <http://echa.europa.eu/nl/contact>

Verklaring van afwijzing van aansprakelijkheid: Dit is een werkvertaling van een document dat oorspronkelijk in het Engels werd gepubliceerd en dat op de ECHA-website beschikbaar is.

### Europees Agentschap voor chemische stoffen

Postadres: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland

Bezoekadres: Annankatu 18, Helsinki, Finland

## Inhoudsopgave

<b>1. INLEIDING .....</b>	<b>4</b>
1.1 Wie zouden deze wegwijzer moeten lezen? .....	4
1.2 Essentiële informatie.....	4
<b>2. UW ALGEMENE VERPLICHTINGEN.....</b>	<b>6</b>
<b>3. VOLDOE AAN UW INFORMATIE-EISEN – PROCEDURE IN VIER STAPPEN .....</b>	<b>8</b>
3.1 Het gebruik van bestaande informatie .....	10
3.2 Gezamenlijk gebruik van gegevens .....	16
3.3 Weglating van gegevens.....	17
3.4 Het genereren van nieuwe gegevens en het indienen van testvoorstellen .....	21
<b>4. ALTERNATIEVEN TER VOORKOMING VAN DIERPROEVEN .....</b>	<b>22</b>
4.1 Bewijskracht .....	22
4.2 (Q)SAR .....	29
4.3 In-vitrogegevens .....	32
4.4 Read-across en categorieën .....	39

## Lijst van afbeeldingen

<b>Afbeelding 1: Relatie tussen de verplichte standaardinformatie (IR) en mogelijke alternatieven voor dierproeven .....</b>	<b>5</b>
<b>Afbeelding 2: Overzicht van de zich herhalende procedure van het verzamelen van informatie om onnodige dierproeven te voorkomen .....</b>	<b>9</b>
<b>Afbeelding 3: Beslisboom voor het weglaten/aanpassen van verplichte standaardinformatie... ..</b>	<b>18</b>
<b>Afbeelding 4: Schema voor het identificeren van een toereikend (Q)SAR-resultaat. ....</b>	<b>29</b>

## 1. Inleiding

De REACH-verordening<sup>1</sup> vereist dat bij het genereren van nieuwe informatie over gevaarlijke eigenschappen onnodige dierproeven, waar mogelijk, worden voorkomen.

Het doel van deze wegwijzer is u te informeren over uw plicht om onnodige proeven op gewervelde dieren te voorkomen terwijl u tegelijkertijd wel voldoende informatie moet hebben over de eigenschappen van uw stoffen met het oog op indeling en risicobeoordeling. In deze wegwijzer wordt daarom een toelichting gegeven op het groeiende aantal alternatieven voor dierproeven en hoe u hiervan op juiste wijze verslag kunt doen.

Er worden ook aanbevelingen gedaan op basis van de ervaringen die ECHA tot nu toe heeft opgedaan met het proces van registratie en dossierbeoordeling. NB: de eisen die worden gesteld bij de controle op volledigheid van uw registratie worden niet in deze wegwijzer beschreven. Deze vindt u in bijlage 2 van de handleiding over [„Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers”](#).

Raadpleeg eventueel ook het [Richtsnoer voor informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid](#) (onder andere hoofdstuk R.2, R.3, R.4, R.5, R.6 en R.7). In deze meer gedetailleerde richtsnoeren vindt u voorbeelden en worden de hier geïntroduceerde begrippen toegelicht.

Tot slot kunt u ECHA-informatie vinden in de [Wegwijzer voor managers in het midden- en kleinbedrijf en REACH-coördinatoren](#) (paragraaf 2.2).

### 1.1 Wie zouden deze wegwijzer moeten lezen?

Deze wegwijzer is met name bedoeld voor fabrikanten en importeurs van stoffen (en hun enige vertegenwoordigers) en kan bijzonder nuttig zijn voor kleine en middelgrote ondernemingen ([mkb](#)) met verantwoordelijkheden uit hoofde van de REACH- of de CLP-verordening.

De wegwijzer is ook nuttig voor onderzoeksorganisaties die werken op contractbasis en adviseurs die diensten verlenen aan registranten. De wegwijzer kan u helpen bij het nemen van beslissingen over uw registraties en bij het beoordelen van informatie die u van anderen hebt gekregen. Daarnaast kan de wegwijzer nuttig zijn voor ondernemingen van buiten de Europese Unie (EU) die chemische stoffen exporteren naar de EU.

### 1.2 Essentiële informatie

Deze wegwijzer kan worden samengevat in enkele hoofdpunten:

1. Volg de „vier stappen” om aan de informatie-eisen te voldoen:
  - (i) verzamel en deel bestaande informatie;
  - (ii) bepaal de benodigde informatie;
  - (iii) signaleer de lacunes in de informatie; en
  - (iv) genereer nieuwe gegevens of stel een teststrategie voor.
2. Deel gegevens met andere (potentiële) registranten (in SIEF's voor geleidelijk geïntegreerde stoffen) of met eerdere registranten. Vraag bij de eerdere registranten de bestaande informatie op die betrekking heeft op proeven met gewervelde dieren.

---

<sup>1</sup> Verordening (EG) nr. 1907/2006 inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH).

3. In een aantal gevallen kunt u zich beroepen op het weglaten van gegevens indien dit overeenkomstig de voorschriften van REACH wordt gemotiveerd (bijlagen VII-X, tweede kolom en/of bijlage XI).
4. Indien nieuwe gegevens moeten worden gegenereerd, mag pas in laatste instantie worden gekozen voor dierproeven. In een aantal gevallen is voor dierproeven de voorafgaande goedkeuring van ECHA vereist. Aangezien u verplicht bent alternatieve methoden te overwegen, moet u uw overwegingen vastleggen ter onderbouwing van uw conclusie waarom gewervelde dieren nodig zijn voor het genereren van informatie. Mogelijk wordt u gevraagd uw overwegingen met betrekking tot alternatieve methoden te overleggen.
5. In plaats van rechtstreekse proeven kunnen alternatieve methoden worden gebruikt om conclusies te trekken ten aanzien van verschillende informatie-eisen. De alternatieve methoden die in REACH worden omschreven zijn een op bewijskracht gebaseerde aanpak, in-vitromethoden, kwantitatieve structuur-activiteitsrelatiemodellen (QSAR) en read-across/categorieën. De wettelijke eisen verschillen echter naar gelang de specifieke eindpunten. Het niveau van informatie dient gelijk te zijn aan het niveau dat de standaardtesten opleveren.
6. Leg vast dat aan de formele voorwaarden voor het gebruik van alternatieve gegevens is voldaan, bijvoorbeeld dat ze zijn verkregen door middel van gevalideerde methoden en dat de resultaten toereikend zijn voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling.
7. Er worden dossiers van goede kwaliteit verlangd. Indien ECHA vaststelt dat er sprake is van ontoereikende gegevens, kan de ontbrekende informatie op een later tijdstip worden opgevraagd.

Meer gedetailleerde informatie over geïntegreerde teststrategieën om aan de informatie-eisen te voldoen, is beschikbaar (zie het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid. Hoofdstuk R.7a: Eindpuntspecifieke richtsnoeren](#)).

**Afbeelding1: Relatie tussen de verplichte standaardinformatie (IR) en mogelijke alternatieven voor dierproeven**



## 2. Uw algemene verplichtingen

*Beoordelen van gevaren en risico's van uw stoffen:* het algemene doel van zowel de REACH- als de CLP<sup>2</sup>-verordening is het garanderen van een hoge mate van bescherming van de menselijke gezondheid en het milieu.

Hiervoor is informatie nodig over de eigenschappen van chemische stoffen die toereikend is voor de indeling, etikettering en risicobeoordeling van deze stoffen. Daarom vereist REACH dat u uw stoffen registreert en voldoet aan de informatie-eisen als bepaald in artikel 10 en 12 in samenhang met bijlage VI tot en met XI bij de REACH-verordening.

De CLP-verordening vereist geen nieuwe onderzoeken.<sup>3</sup> In plaats daarvan moet u voor het indelen van uw stoffen en mengsels alle beschikbare, relevante informatie verzamelen en beoordelen. Dit betekent in de praktijk dat veel stoffen kunnen worden ingedeeld op basis van gegevens die zijn verkregen tijdens de voorbereidingen voor de REACH-registratie.

*Het delen van resultaten van proeven met gewervelde dieren:* om onnodige dierproeven te voorkomen, zijn registranten op grond van REACH verplicht om de resultaten van proeven met gewervelde dieren te delen met hun mederegistranten van dezelfde stof en een gezamenlijke indiening op te stellen.

Op grond van REACH dienen registranten te beginnen met het verzamelen en gezamenlijk gebruikmaken van bestaande informatie en het bepalen van de benodigde informatie. Vervolgens dienen zij de lacunes in de informatie vast te stellen en, pas daarna, indien nodig nieuwe gegevens te genereren of een teststrategie voor te stellen.

Afhankelijk van de stof en het eindpunt, kan de conclusie zijn dat de bestaande informatie over de gevaren voor de gezondheid van de mens en het milieu niet toereikend is en dat nieuwe informatie zal moeten worden gegenereerd.

Informatie over de eigenschappen van stoffen mag op een andere manier worden gegenereerd dan door middel van testen, mits wordt voldaan aan de voorwaarden van REACH. In veel gevallen zijn aanvullende testen echter de enige manier om de ontbrekende informatie te verkrijgen.

*Proeven op gewervelde dieren uitsluitend als laatste mogelijkheid:* REACH vereist uitdrukkelijk dat informatie waar mogelijk op een andere manier wordt gegenereerd dan door middel van proeven met gewervelde dieren. Met andere woorden: dierproeven zijn alleen toegestaan als laatste mogelijkheid wanneer alle andere gegevensbronnen uitputtend zijn benut.

Er worden voortdurend alternatieve testmethoden ontwikkeld, zoals in-vitrotesten, en de verplichte standaardinformatie van REACH wordt daarom steeds aangepast. Desondanks zijn veel van de informatie-eisen, met name voor de in de hoge hoeveelheidsklassen geregistreerde chemische stoffen, gebaseerd op standaardtestmethoden waarbij gewervelde dieren worden gebruikt als model voor het voorspellen van de effecten van chemische stoffen op mens en milieu. Maar ook voor deze eindpunten zijn andere manieren beschikbaar voor het beoordelen van de eigenschappen van stoffen, zoals read-across en groepering.

Wanneer een nieuwe dierproef noodzakelijk blijkt, vereist de wetgeving wetenschappelijk solide benaderingen voor toepassing van de 3V's: vermindering, verfijning of vervanging van

---

<sup>2</sup> Verordening (EG) nr. 1272/2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels

<sup>3</sup> Behalve voor fysisch-chemische eigenschappen, die buiten het toepassingsgebied van dit document vallen.

het gebruik van dieren.

Er moet worden gekozen voor de minst zware test, waarvoor zo min mogelijk dieren nodig zijn, en deze moet worden uitgevoerd op een manier die zo weinig mogelijk pijn, lijden, angst en blijvende schade tot gevolg heeft. De test moet worden uitgevoerd overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt, waarbij gebruik wordt gemaakt van erkende methoden zoals opgenomen in de Verordening houdende vaststelling van testmethoden (EG nr. 440/2008).

NB: Voor alle onderzoeken die nodig zijn om te voldoen aan de eisen in REACH-bijlage IX of X en voor bepaalde onderzoeken ingevolge de eisen in bijlage VIII, moet u testvoorstellen indienen en goedkeuring krijgen van ECHA voordat u de test mag gaan uitvoeren.

Op grond van de evaluatieprocedures van REACH onderzoekt ECHA testvoorstellen en kan het uw dossier selecteren voor nalevingscontrole. Indien ECHA bij het onderzoek van uw dossier vaststelt dat mogelijk geen gebruik is gemaakt van beschikbare alternatieve methoden, kan ECHA u om opheldering vragen. Indien de zorgen hierover niet worden weggenomen, kan ECHA de autoriteiten in de lidstaat informeren over de mogelijke niet-naleving. U dient daarom vast te leggen op welke gronden u tot de conclusie bent gekomen dat nieuw dieronderzoek nodig is.

Tot slot bent u verplicht om nieuwe informatie en onderzoeken die beschikbaar komen zo spoedig mogelijk op te nemen in uw dossier.

### 3. Voldoe aan uw informatie-eisen – procedure in vier stappen

Als registrant moet u zorgen voor gegevens over uw stoffen zoals vermeld in REACH-bijlagen VI-X. In REACH-bijlage VI staat een basisprocedure van vier stappen om aan de informatie-eisen te voldoen. Deze stappen zijn niet noodzakelijk opeenvolgend. I

In de praktijk is dit een zich herhalend proces, zoals ook is te zien in afbeelding 2 hierna. Dit is een overzicht van de aanbevolen stappen voor het bepalen van een juiste strategie en het voorkomen van onnodige dierproeven en dubbele testen.

Een vergelijkbare procedure kan worden gebruikt voor de indeling van stoffen, hoewel u op grond van de CLP-verordening niet verplicht bent nieuwe onderzoeken uit te voeren.

#### Stap 1 – Verzamel en deel de bestaande informatie

Het verzamelen en delen van alle beschikbare bestaande informatie is de eerste stap in de procedure om te voldoen aan uw informatie-eisen. Dit wordt hierna verder toegelicht in paragraaf 3.1 en 3.2.

#### Stap 2 – Bepaal de benodigde informatie

Aan de hand van REACH-bijlagen VII-X dient u te bepalen wat de verplichte standaardinformatie is met betrekking tot de intrinsieke eigenschappen van uw stof, waarbij u de door u vervaardigde of ingevoerde hoeveelheid toepast omdat u aan de desbetreffende informatie-eisen dient te voldoen. Aan de hand van bijlage VI dient u ook te bepalen welke informatie is vereist over de stofidentiteit.

In dit stadium dient u ook al de mogelijke opties te overwegen voor het aanpassen of weglaten van de informatie-eisen als beschreven in kolom 2 van bijlagen VII-X (specifieke regels per eindpunt) en in de punten in bijlage XI (algemene criteria voor het aanpassen van de gevraagde informatie). Dit wordt hierna verder besproken (zie paragraaf 3.3 en 4).

#### Stap 3 – Signaleer de lacunes in de informatie

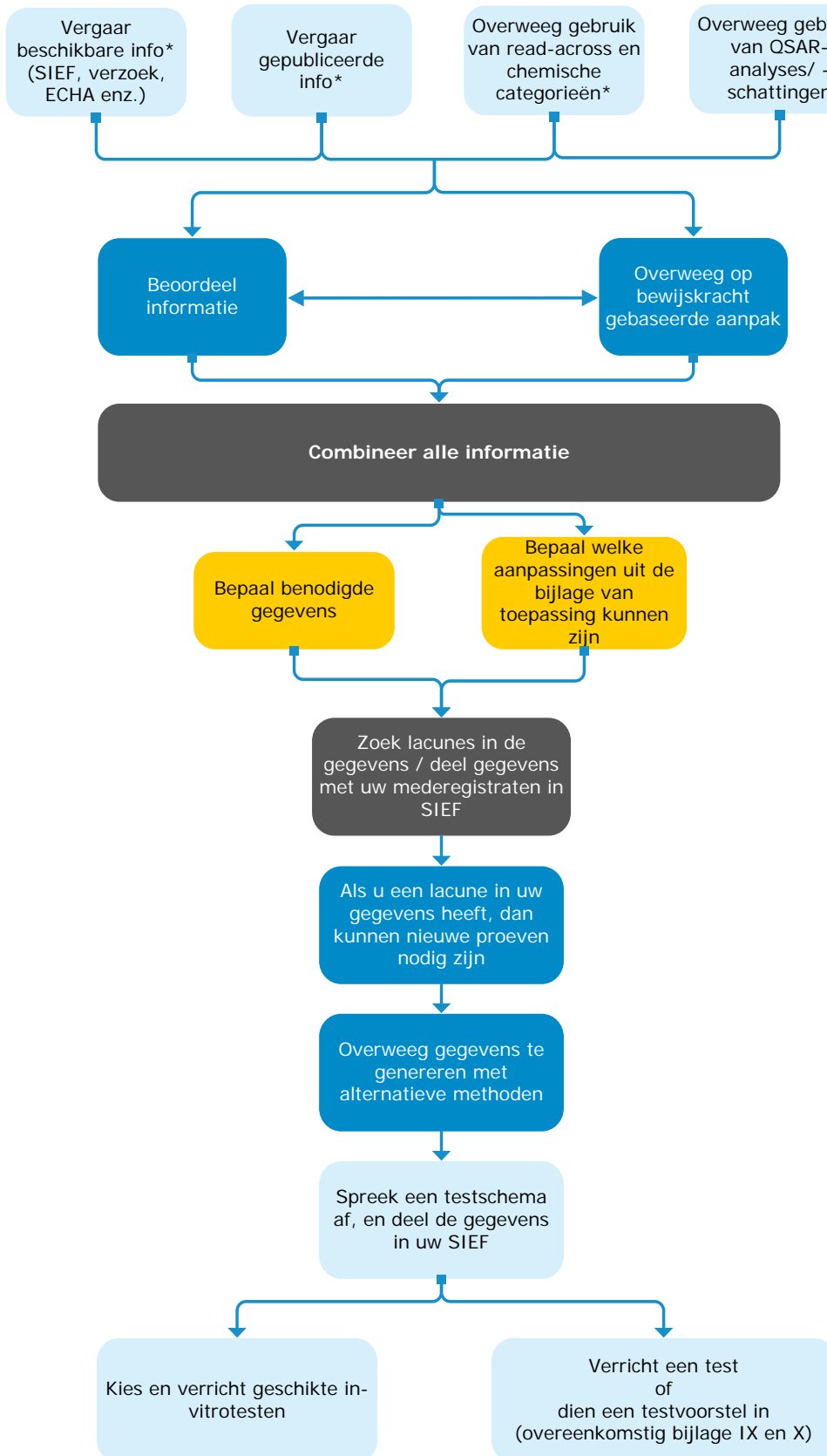
Na het verzamelen van alle beschikbare relevante en betrouwbare informatie in Stap 1 dient u deze te vergelijken met de voor uw stof benodigde informatie zoals bepaald in Stap 2 om te zien of er lacunes zijn in de gevraagde gegevens.

#### Stap 4 – Genereer nieuwe gegevens of stel een teststrategie voor

Indien in Stap 3 een lacune in de informatie wordt gesignaleerd, moet u nieuwe informatie genereren. Dit wordt hierna verder toegelicht in paragraaf 3.4.



Afbeelding2: Overzicht van de zich herhalende procedure van het verzamelen van informatie om onnodige dierproeven te voorkomen



\* U moet gerechtigd zijn om de informatie te gebruiken.

### 3.1 Het gebruik van bestaande informatie

U dient alle relevante beschikbare informatie te verzamelen over de intrinsieke eigenschappen van uw stof, zoals fysisch-chemische eigenschappen, lot in het milieu, en toxiciteit en toxiciteit voor zoogdieren, alsmede gebruik en blootstelling, ongeacht of informatie over een bepaald eindpunt voor de specifieke hoeveelheidsklasse is vereist.

Hieronder valt alle beschikbare, toereikende en betrouwbare informatie, van u of van andere gegevenseigenaren en bronnen:

- bestaande gegevens over de stof, afkomstig van testen of andere bronnen (bijv. wetenschappelijke publicaties);
- vervaardiging en alle vormen van gebruik van de stof, informatie over blootstelling van mens en milieu en daaraan verbonden risicobeheersmaatregelen;
- gegevens over analoge stoffen indien read-across of indeling bij een „chemische categorie” mogelijk is (u kunt eventueel contact opnemen met SIEF's voor verwante stoffen);
- door middel van (Q)SAR geschatte resultaten indien er geschikte modellen beschikbaar zijn;
- overige informatie, ter onderbouwing van een op bewijskracht gebaseerde aanpak voor het opvullen van lacunes voor bepaalde eindpunten, indien van toepassing.

Op grond van REACH dient u alle voor u relevante en beschikbare informatie op te nemen in het technisch dossier. U dient minimaal de in REACH-bijlagen VII-X gevraagde standaardinformatie te verstrekken, zoals van toepassing op de hoeveelheid van uw registratie.

In de praktijk moet u, nadat u alle bestaande informatie hebt verzameld en beoordeeld, de informatie selecteren die **relevant, toereikend en betrouwbaar** is. Op grond van deze beoordeling moet u alle informatie indienen die bruikbaar was bij het voldoen aan uw eisen voor elk specifiek eindpunt van de stof en alle gegevens vermelden die nodig waren voor het aantonen van het veilig gebruik ervan. Hoewel één gegevenseindpunt van een relevant, toereikend en hoogwaardig onderzoek in beginsel voldoende is om aan een informatie-eis te voldoen, geldt dat hoe meer gegevens worden verstrekt, hoe sterker de conclusies zijn.

Volgens punt 1.1 van REACH-bijlage XI kan het gebruik van bestaande gegevens worden gezien als een geldige motivering voor het standpunt dat onderzoek wetenschappelijk niet gerechtvaardigd is wanneer aan de gestelde voorwaarden wordt voldaan. Door het gebruiken en correct vermelden van bestaande gegevens draagt u bij aan het voorkomen van onnodige dierproeven. Het op juiste wijze verslag doen over bestaande informatie vormt ook de basis voor het gebruik van alternatieven zoals bewijskracht (zie paragraaf 4.1) en read-across of groepering (zie paragraaf 4.4).

#### Hoe gaat het in zijn werk?

##### *Algemene criteria voor het toekennen van scores aan informatie*

- De algemene criteria aan de hand waarvan scores worden toegekend aan informatie zijn relevantie, betrouwbaarheid en toereikendheid; deze worden uitgebreid beschreven in

het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.4](#). In het kort zijn deze begrippen door Klimisch c.s. (1997)<sup>4</sup> als volgt beschreven:

- **Relevantie** – de mate waarin gegevens en testen geschikt zijn voor een bepaalde gevarenidentificatie of risicokarakterisering.
- **Betrouwbaarheid** – beoordeling van de inherente kwaliteit van een testverslag of publicatie met betrekking tot bij voorkeur gestandaardiseerde methodologie en de wijze waarop de experimentele procedure en de resultaten zijn beschreven om de duidelijkheid en geloofwaardigheid van de bevindingen te bewijzen. De betrouwbaarheid van gegevens hangt nauw samen met de betrouwbaarheid van de testmethode die is gebruikt bij het genereren van de gegevens (zie paragraaf R.4.2 van het richtsnoer).
- **Toereikendheid** – definieert de bruikbaarheid van gegevens voor gevaren-/risicobeoordeling. Wanneer er meer dan één onderzoek voor elk eindpunt is, wordt het meeste gewicht toegekend aan de onderzoeken die het meest relevant en betrouwbaar zijn. Voor elk eindpunt moeten uitgebreide samenvattingen van de primaire onderzoeken worden opgesteld.

### Relevantie van de informatie voor het identificeren van de gevaren en risico's

Relevantie van informatie betekent de mate waarin gegevens en testen geschikt zijn voor een bepaalde gevarenidentificatie of risicokarakterisering. Dit heeft niet alleen betrekking op de feitelijke testgegevens maar kan ook gaan over andere soorten informatie.

Bij het beoordelen van de relevantie dient u het volgende in aanmerking te nemen:

- de relevantie van het eindpunt: de effecten die in een onderzoek worden onderzocht moeten duidelijk verband houden met de toxiciteit van de stof (bijv. fysische effecten; effecten als gevolg van complicerende factoren zijn niet relevant);
- de relevantie van het testmateriaal: het testmateriaal dient gelijkwaardig te zijn aan de geregistreerde stof;
- de relevantie van de testmethode en -omstandigheden: de toepaste omstandigheden mogen niet te veel afwijken van die van internationaal goedgekeurde testrichtsnoeren;
- de relevantie van alternatieve gegevens: als bijvoorbeeld gebruik wordt gemaakt van (Q)SAR, read-across, categorieën of in-vitro benaderingen, moet worden gecontroleerd of deze van toepassing zijn op de stof (bijv. toepassingsgebied van de (Q)SAR-modellen, consistentie van de categorie, relevantie van de in-vitro-effecten).

### Betrouwbaarheid van de informatie voor het identificeren van de gevaren en risico's

Relevante informatie moet betrouwbaar genoeg zijn om in aanmerking te worden genomen bij het identificeren van de gevaren en risico's, zoals aangegeven in het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.4](#). U mag informatie alleen indienen indien u bewijs hebt dat de inhoud ervan relevant, betrouwbaar en toereikend is.

Betrouwbaarheid wordt dus afgemeten aan de kwaliteit van het onderzoek, de gebruikte methode, de verslaglegging over de resultaten en de conclusie. De betrouwbaarheid van een test kan derhalve volgen uit de kwaliteit van het testverslag, het gebruik van een gestandaardiseerde methodologie en de manier waarop de experimentele procedure en de

---

<sup>4</sup> Klimisch H., Andrae M. en Tillmann U. (1997). *A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data*. *Regulatory Toxicology en Pharmacology* Volume 25 (1).

resultaten zijn beschreven.

In uw communicatie over de betrouwbaarheid van een bepaald onderzoek moet u aan alle informatie die u opneemt in het technisch dossier een score toekennen volgens het scoresysteem van Klimisch:

- 1 = betrouwbaar zonder beperking;
- 2 = betrouwbaar met beperking;
- 3 = niet betrouwbaar;
- 4 = niet toe te kennen.

### **Toereikendheid van de informatie voor het identificeren van de gevaren en risico's**

Toereikendheid is in wezen de bruikbaarheid van de informatie voor de beoordeling van gevaren en risico's.

De door u ingediende informatie dient toereikend te zijn voor een bepaalde gevarenidentificatie of risicokarakterisering. Op grond van de informatie moet eenduidig kunnen worden vastgesteld of de stof voldoet aan de criteria voor indeling en moeten de toepasselijke DNEL-/PNEC-waarden kunnen worden afgeleid voor risicobeoordeling.

### **Hoeveelheid**

Daarnaast is ook hoeveelheid een criterium dat in aanmerking moet worden genomen bij het beoordelen van het bewijs, met name wanneer meerdere informatiebronnen beschikbaar zijn voor het onderbouwen van bewijskracht en voor het aanpassen van het gevraagde eindpuntonderzoek. Voor de totale bewijskracht is meer dan één stukje informatie nodig. Zoals hiervoor al is aangegeven, geldt dat hoe meer informatie beschikbaar is, met name indien er sprake is van tegenstrijdige informatie, hoe beter.

### *Gemeenschappelijke gegevensbronnen en de waardering (scores) ervan*

De volgende bronnen kunnen nuttige informatie opleveren:

- Handboekinformatie en databases
- Bestaande onderzoeken – oude gegevens
- Epidemiologische onderzoeken en andere gegevens over de mens
- (Q)SAR-voorspelling
- In-vitrotesten en nieuw ontwikkelde testmethoden
- Read-across

U moet verifiëren of u het recht hebt deze gegevens voor registratie te gebruiken (zie ook het [Richtsnoer voor gezamenlijk gebruik van gegevens](#)).

### **Handboekinformatie en databases**

In het geval van goed onderzochte chemische stoffen kan het aanvaardbaar zijn waarden voor fysisch-chemische, toxicologische en ecotoxicologische parameters te gebruiken die zijn verkregen uit door vakgenoten getoetste gegevens. Aan deze bronnen van door vakgenoten getoetste gegevens kan bij het beoordelen van de betrouwbaarheid een betrouwbaarheidsscore 2 („geldig met beperking”) worden toegekend, omdat ervan uit wordt gegaan dat er diverse gegevensbronnen zijn geraadpleegd, dat de testmethodologie en de identiteit van de teststof zijn geëvalueerd en dat er een betrouwbare en representatieve waarde voor het eindpunt is geselecteerd. Of een dergelijk beoordelingsproces heeft plaatsgevonden, staat doorgaans

vermeld in de inleiding van het handboek of in de samenvattingsinformatie van een onlinedatabase.

Nuttige naslagwerken en gegevensverzamelingen met door vakgenoten getoetste fysisch-chemische gegevens vindt u in het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.7a](#) (tabel R.7.1-2).

Onlinedatabases, zoals de [deelnemende databases](#) op het OESO eChemPortal, zijn nuttige gegevensbronnen, met name indien een verwijzing is opgenomen voor de geselecteerde waarde, en zij dienen als bron voor het vinden van nadere informatie. Vergeet niet de oorspronkelijke gegevensbron te controleren en te raadplegen in plaats van rechtstreeks uit de database te citeren (of uit een secundaire gegevensbron zonder deze op te vragen), omdat deze databases zelf vaak secundaire bronnen zijn.

Indien u uitsluitend gegevens uit meerdere secundaire bronnen gebruikt, is het essentieel om een op bewijskracht gebaseerde aanpak op te zetten (zie voor meer informatie paragraaf 4.1) om zeker te weten dat er een passende waarde is geselecteerd voor het betreffende eindpunt. In het algemeen is het niet aanvaardbaar om één enkele, door een vakgenoot getoetste secundaire bron te gebruiken zonder verder ondersteunend bewijs.

Het technisch dossier moet waarden bevatten die afkomstig zijn uit meerdere gezaghebbende gegevensbronnen, naast ondersteunende gegevens zoals vervaardigingsinformatie, betrouwbare QSAR-voorspellingen en/of gegevens uit bronnen die mogelijk niet door vakgenoten zijn getoetst.

Waarden voor fysisch-chemische eigenschappen die afkomstig zijn uit veiligheidsinformatiebladen van materialen en alle andere technische bedrijfsgegevens hebben altijd een betrouwbaarheidsscore 4 („niet toe te kennen”), tenzij er gedetailleerde informatie is verstrekt, zoals de experimentele methodologie en teststof, om het opstellen van een (uitgebreide) onderzoekssamenvatting en een onafhankelijke beoordeling van de betrouwbaarheid van het onderzoek mogelijk te maken.

Het is moeilijk om algemene conclusies te trekken over de betrouwbaarheid van elke gegevensbron voor een individuele parameter. Beoordelaars dienen ervoor te zorgen dat de identiteit van de teststof, de testmethode en het resultaat betrouwbaar zijn.

### **Bestaande onderzoeken – oude gegevens**

Er bestaat geen definitie van „oud onderzoek”, maar er zijn twee punten waarop onderscheid kan worden gemaakt:

(i) Is het onderzoek uitgevoerd conform de beginselen van goede laboratoriumpraktijken (GLP) zoals opgenomen in Richtlijn 2004/10/EG of is het onderzoek uitgevoerd vóór het instellen van de GLP-regeling (1987)? De betrouwbaarheid van niet-GLP-onderzoeken moet per geval worden beoordeeld met het scoresysteem van Klimisch en is sterk afhankelijk van de kwaliteit van het onderzoeksverslag.

(ii) Is het onderzoek uitgevoerd in overeenstemming met de meest recente verordening van de Commissie of OESO-richtsnoeren? Of sprake is van gelijkwaardigheid aan het nieuwe richtsnoer moet per geval worden beoordeeld.

Hoewel op grond van REACH-bijlage XI het gebruik van bestaande onderzoeken zeker is toegestaan, kunnen gegevens uit oude onderzoeken die niet conform de huidige testrichtsnoeren werden uitgevoerd minder betrouwbaar of relevant zijn, aangezien het toegepaste richtsnoer wellicht niet in lijn is met de meeste recente richtsnoeren. Met name wanneer minder (of andere) parameters werden gemeten, kan de verslaglegging of kwaliteitsborging ontoereikend zijn. De betrouwbaarheid van dergelijke onderzoeken kan

daardoor minder zijn, met als gevolg dat ze niet toereikend zijn als primair onderzoek.

Niettemin kunnen ze wel toereikend zijn voor een op bewijskracht gebaseerde aanpak of als secundair onderzoek. Om ervoor te zorgen dat ECHA deze niet-standaardgegevens kan beoordelen, dient u zo veel mogelijk documentatie te verstrekken, waaronder een gedetailleerde beschrijving van het onderzoek, de testmethode en het testmateriaal, en eventuele afwijkingen of eigenaardigheden. Als er niet genoeg informatie is om een volledige, uitgebreide onderzoekssamenvatting te documenteren in IUCLID, kan het onderzoek beter als een secundair onderzoek worden ingediend.

### **Historische gegevens over de mens**

Volgens punt 1.1.3 van bijlage XI mogen historische gegevens over de mens worden gebruikt om te motiveren dat onderzoek wetenschappelijk niet gerechtvaardigd is daar waar aan de vastgestelde voorwaarden wordt voldaan.

Epidemiologische gegevens en andere ervaringen met menselijke blootstelling, zoals onopzettelijke vergiftiging of blootstelling tijdens beroepsuitoefening, klinische onderzoeken of praktijkverslagen, kunnen bruikbaar zijn voor opname in een op bewijskracht gebaseerde aanpak. Er moet toereikende en betrouwbare documentatie worden verstrekt met betrekking tot de criteria van bijlage XI, punt 1.1.3, voor het beoordelen van de toereikendheid van de gegevens.

### **(Q)SAR-voorspelling**

Het in aanmerking nemen van een geldige (Q)SAR-voorspelling kan nader bewijs leveren. Meer informatie en richtsnoeren over het gebruik van (Q)SAR-gegevens vindt u in de [wegwijzer voor „Het gebruiken en melden van \(Q\)SAR's”](#) en het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.6](#).

### **In-vitrotesten en nieuw ontwikkelde testmethoden**

In-vitrotesten kunnen een bron van bewijs zijn. Meer informatie is te vinden in paragraaf 4.3 hieronder.

In punt 1.2 van REACH-bijlage XI staat dat „recent ontwikkelde testmethoden die nog niet onder de in artikel 13, lid 3 bedoelde testmethoden zijn opgenomen” en die zich mogelijk nog in de prevalidatiefase bevinden, kunnen worden meegenomen in een op bewijskracht gebaseerde aanpak. Informatie verkregen via in-vitromethoden kan bruikbaar aanvullend bewijs opleveren dat helpt bij het verklaren van bevindingen uit in-vitrotesten. Met name in vitro gegenereerde gegevens over metabolisme en kinetische gegevens kunnen helpen bij het vaststellen van de werking wanneer ze gecombineerd worden met gegevens van in-vitrotesten. Deze gegevens kunnen ook bijdragen aan de ontwikkeling van kinetische modellen. De in-vitrogegevens moeten voldoende gedetailleerd in het registratiedossier worden vastgelegd zodat de relevantie in de risicobeoordeling kan worden beoordeeld.

### **Read-across**

Er kan worden overwogen om informatie te gebruiken die is gegenereerd met een analoge chemische stof of als onderdeel van een chemische categorie (zie het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.6](#) en paragraaf 4.4 hierna).

### **Vereiste deskundigheid**

#### **Administratieve deskundigheid**

Indien beschikbare resultaten van een test, met de bijbehorende Klimisch-scores, rechtstreeks kunnen worden gebruikt als input in het registratiedossier.

**Wetenschappelijke deskundigheid**

Indien beschikbare resultaten Klimisch-scores of een interpretatie vereisen, om te komen tot een relevante waarde voor verdere beoordeling.

**Gevorderde wetenschappelijke deskundigheid**

Indien meerdere bronnen van bewijs, bijv. afkomstig uit experimentele gegevens, kunnen worden gebruikt als alternatief voor standaardtesten. Gebruik, wetenschappelijke motivering en betrouwbare documentatie van deze gegevens zijn onderworpen aan zeer specifieke regels. Indien andere wetenschappelijke gegevens moeten worden onderhandeld met andere registranten op basis van wetenschappelijke resultaten van experimentele of andere gegevens.

## 3.2 Gezamenlijk gebruik van gegevens

In het kader van REACH zijn registranten van dezelfde stof verplicht gegevens te delen. Het is de belangrijkste manier om onnodige dierproeven te voorkomen. Daarom moeten bestaande onderzoeken met gewervelde dieren uitgevoerd door één registrant, worden gedeeld zodat ze kunnen worden gebruikt door alle mederegistranten die die informatie nodig hebben. Het betekent ook dat nieuw dieronderzoek dat nodig is voor de eigen registratie met mederegistranten moet worden afgesproken en gedeeld om te voorkomen dat testen dubbel worden uitgevoerd.

Onderzoeken die geen proeven met gewervelde dieren bevatten, dienen eveneens te worden gedeeld om de registratiekosten terug te dringen.

Om onnodige dierproeven te voorkomen, wordt het gezamenlijk gebruik van gegevens ook sterk aangeraden voor registranten van analoge stoffen (geen onderdeel van uw SIEF).

De procedure voor het gezamenlijk gebruik van informatie wordt hier slechts kort genoemd; een meer gedetailleerde beschrijving is te vinden in het [Richtsnoer voor gezamenlijk gebruik van gegevens](#).

In het geval dat een stof door meer dan één bedrijf wordt vervaardigd of ingevoerd, moeten registranten het gezamenlijk gebruik van informatie bespreken voorafgaand aan de gezamenlijke registratie.

Er zijn twee mechanismen voor het gezamenlijk gebruik van gegevens, ongeacht of de stof al is geregistreerd:

- in geval van een geleidelijk geïntegreerde (bestaande) stof die is gepre-registreerd, vindt het gezamenlijk gebruik van gegevens plaats in de informatie-uitwisselingsforums voor stoffen (SIEF's);
- in geval van een niet-geleidelijk geïntegreerde (nieuwe) stof en in geval van een geleidelijk geïntegreerde stof die niet is gepre-registreerd, vindt het gezamenlijk gebruik van gegevens plaats na een informatieverzoek.

### Hoe gaat het in zijn werk?

Registranten van dezelfde stof moeten alles in het werk stellen om ervoor te zorgen dat de kosten voor het delen van de informatie die nodig is voor gezamenlijke registratie, op een billijke, transparante en niet-discriminerende wijze worden vastgesteld. Alle partijen moeten tijdig voldoen aan hun verplichtingen ter zake van het gezamenlijk gebruik van gegevens en de gezamenlijke indiening. Indien partijen niet tot overeenstemming kunnen komen, kan ECHA helpen om geschillen over het gezamenlijk gebruik van gegevens op te lossen. Deze optie dient echter alleen in het uiterste geval te worden gebruikt.

Op de website van ECHA vindt u informatie over het [samenwerken met uw mederegistranten](#).

### Nog enkele tips

Registranten willen mogelijk gegevens gebruiken die geen eigendom zijn van een SIEF-lid. In dat geval is goedkeuring van de gegevenseigenaar nodig. Aanbevolen wordt zo'n goedkeuring te laten gelden voor alle, ook toekomstige, mederegistranten. Hierdoor kunnen mederegistranten de gegevens gebruiken zonder dat zij individueel moeten onderhandelen over toegang tot die gegevens.



### 3.3 Weglating van gegevens

#### Wat houdt dit in?

In de REACH-verordening is er rekening mee gehouden dat het genereren van de in bijlagen VII-X vereiste informatie wellicht niet nodig of mogelijk is. In die gevallen is het toegestaan de standaardinformatie voor het eindpunt niet te verstrekken (d.w.z. weg te laten). De criteria voor het weglaten van informatie worden beschreven in de REACH-verordening, kolom 2 van bijlagen VII-X; criteria voor het aanpassen van de verplichte standaardinformatie worden beschreven in bijlage XI.

Door zorgvuldig gebruik te maken van deze mogelijkheden kunt u onnodige dierproeven voorkomen. Het achterwege laten van dierproeven mag het veilig gebruik van stoffen echter niet in gevaar brengen!

ECHA heeft gemerkt dat testen regelmatig achterwege zijn gelaten op grond van ongeschikte of onvoldoende gemotiveerde wetenschappelijke argumenten. Telkens wanneer u gebruikmaakt van de mogelijkheid verplichte standaardinformatie weg te laten, moet u op grond van REACH voldoen aan de toepasselijke voorwaarden als vermeld in kolom 2 van bijlagen VII-X of in het betreffende punt van bijlage XI. Bovendien moet u een wetenschappelijke en geldige motivering geven ter ondersteuning van het door u achterwege laten van het testen voor een specifiek eindpunt. U moet dit duidelijk documenteren in het technisch dossier en, indien van toepassing, in het chemischeveiligheidsrapport.

Naast de duidelijke, goed gedocumenteerde en uitgebreide motivering moet u ook het ondersteunende bewijs indienen zodat ECHA zelf de geldigheid daarvan kan beoordelen. Een motivering van slechte kwaliteit of een motivering die onvoldoende is gedocumenteerd, kan leiden tot vervolgacties van ECHA of de lidstaten daar waar het veilig gebruik van een stof in gevaar kan komen.

#### *Specifieke regels in kolom 2 van de bijlagen VII-X*

De meeste eindpunten hebben specifieke reeksen voorwaarden, onderdeel van kolom 2, op grond waarvan de test kan worden:

- (i) weggelaten;
- (ii) vervangen door andere informatie (bestaand of te genereren). Zo kan een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening op korte termijn (28 dagen) worden vervangen door een betrouwbaar onderzoek naar subchronische toxiciteit (90 dagen);
- (iii) ingediend in een latere fase; of
- (iv) aangepast op een andere manier (bijv. in bijlage VIII, punt 8.5 is voor het testen van acute toxiciteit de keuze van een tweede blootstellingsroute afhankelijk van de aard van de stof en de waarschijnlijke route van de blootstelling van de mens).

Een test die nog niet beschikbaar is, is misschien niet nodig indien kan worden aangetoond dat aan bepaalde criteria is voldaan, d.w.z. indien is voldaan aan de voorwaarden in kolom 2 voor het aanpassen van de verplichte informatie. Er zijn diverse mogelijkheden, afhankelijk van de verplichte informatie.

- Een voorbeeld: indien een motivering wordt gegeven waaruit blijkt dat de stof bij kamertemperatuur spontaan ontbrandt in lucht, is het wellicht niet nodig te testen op huidcorrosie/-irritatie, ernstig oogletsel/oogirritatie (bijlagen VII en VIII, punt 8.1 resp. 8.2) en huidsensibilisering (bijlage VII, punt 8.3) (in vitro en in vivo).
- Een ander voorbeeld is het geval waarin een onderzoek naar acute toxiciteit (bijlage VIII, punt 8.5) over het algemeen kan worden weggelaten indien de stof is ingedeeld als

corrosief voor de huid (categorie 1). Sinds medio 2016 zijn er naar aanleiding van een herziening van de verplichting tot een onderzoek naar acute dermale toxiciteit (bijlage VIII, punt 8.5) aanvullende aanpassingsmogelijkheden ingevoerd. Zo is testen op blootstelling van de huid niet nodig indien de stof niet voldoet aan de criteria voor indeling voor acute toxiciteit of STOT SE en nadere ondersteunende informatie wordt gegeven.

- U hoeft geen onderzoek naar subchronische toxiciteit (90 dagen) uit te voeren indien een betrouwbaar onderzoek naar toxiciteit op korte termijn (28 dagen) beschikbaar is en ernstige effecten laat zien overeenkomstig de criteria voor het indelen van de stof, als STOT RE, categorie 1 of 2, en waarvoor de waargenomen NOAEL-28 dagen, met toepassing van een geschikte onzekerheidsfactor, extrapolatie mogelijk maakt naar NOAEL-90 dagen voor dezelfde blootstellingsroute.

In alle gevallen waarbij de specifieke regels van kolom 2 worden gebruikt om een test weg te laten, moeten de voorwaarden worden vastgelegd in IUCLID, onder de specifieke eindpuntinvoer en door middel van de toepasselijke reden uit de opgenomen keuzelijst.

### Algemene regels in bijlage XI

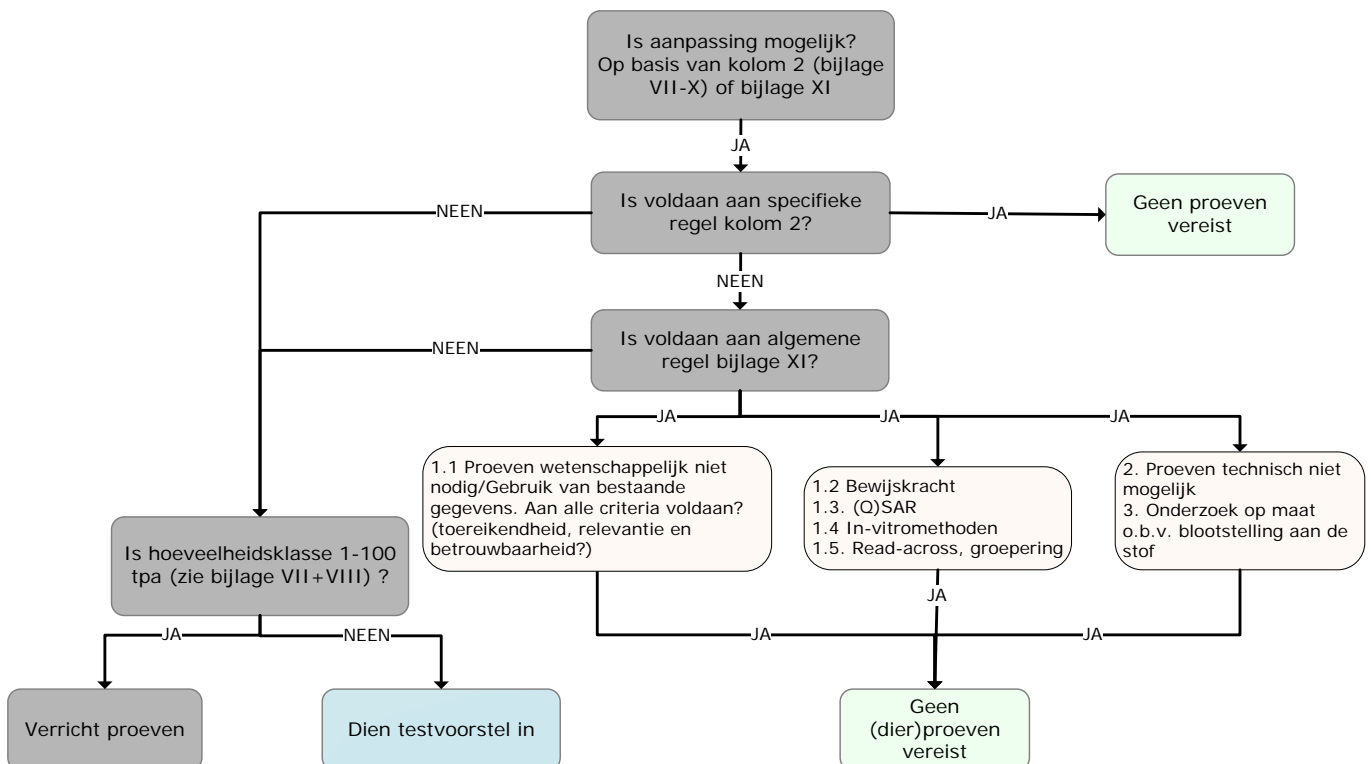
In bijlage XI worden de algemene regels beschreven die kunnen worden gebruikt:

- in punt 1 worden de regels beschreven voor het aanpassen van de testvereisten en deze zullen in de volgende hoofdstukken nader worden besproken;
- in de punten 2 en 3 worden de algemene regels voor het weglaten van testen uitgewerkt.

### Wanneer dient het te worden toegepast?

Afbeelding 3 illustreert het besluitvormingsproces voor het gebruik van de verschillende weglatings-/aangepassingsmogelijkheden.

**Afbeelding3: Beslisboom voor het weglaten/aanpassen van verplichte standaardinformatie**



## Hoe gaat het in zijn werk?

De procedure in vier stappen voor het voldoen aan de informatie-eisen wordt beschreven in paragraaf 3 van deze wegwijzer. Op grond van REACH zijn registranten verplicht om meer dan minimale informatie te verstrekken met betrekking tot elk specifiek eindpunt (Stap 1). Zij zijn verplicht om „alle” en „eventueel” beschikbare informatie die „relevant” kan zijn, in te dienen. Dit kan bijdragen aan de argumentatie voor het achterwege laten van onderzoek.

Zie voor meer gedetailleerde informatie over het gebruik van aanpassingen het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.5](#), en de geïntegreerde teststrategieën (ITS's) voor specifieke eindpunten in R.7 a-c.

Nadere informatie over de individuele mogelijkheden voor het weglaten van informatie is te vinden in de hoofdstukken hierna en in de wegwijzer over [„Het gebruiken en melden van \(Q\)SAR's”](#).

Zie voor meer informatie over het vastleggen in IUCLID hoofdstuk 9.7.2 van de handleiding [„Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers”](#).

### *Algemene regels in de punten 2 en 3 van REACH-bijlage XI*

#### Punt 2: Testen is technisch niet mogelijk

De REACH-verordening erkent dat testen voor bepaalde eindpunten in sommige gevallen technisch niet mogelijk is en in die gevallen mag de test achterwege worden gelaten. Zo is testen soms niet mogelijk doordat de stof onvoldoende oplosbaar is in water.

Bovendien kan testen technisch gezien niet mogelijk zijn indien de beschikbare analysemethoden niet gevoelig genoeg zijn om de test voor een bepaalde stof uit te voeren. In al die gevallen moet u een duidelijke motivering geven, en ondersteunende informatie verstrekken, voor uw standpunt dat de test technisch niet mogelijk wordt geacht.

#### Punt 3: Onderzoek op maat op basis van de blootstelling aan de stof

Op grond van de REACH-verordening is het toegestaan de testen in punt 8.6 en 8.7 van bijlage VIII en de testen in de bijlagen IX en X „op basis van blootstelling achterwege te laten”.

Om in aanmerking te komen voor het achterwege laten van onderzoek op basis van blootstelling dient u de volgende informatie te verstrekken:

- blootstellingsscenario's die voor uw stoffen zijn uitgewerkt in het chemischeveiligheidsrapport;
- een toereikende en goed gedocumenteerde motivering, met ondersteunende informatie die voldoet aan alle genoemde voorwaarden en is gebaseerd op een grondige en strikte beoordeling van de blootstelling;
- bewijs dat de strikt gecontroleerde voorwaarden (als beschreven in artikel 18, lid 4, onder a tot en met f) van toepassing zijn op de stof.

### *Bijzonderheden voor geleidelijk geïntegreerde stoffen met een laag risico, geproduceerd of ingevoerd in hoeveelheden van tussen de 1 en 10 ton per jaar (REACH-bijlage III)*

Indien u kunt aantonen dat uw geleidelijk geïntegreerde stof, geproduceerd of ingevoerd in hoeveelheden van tussen de 1 en 10 ton per jaar, kan worden beschouwd als een stof met een „laag risico”, kunt u deze mogelijk registreren met beperkte informatie waarin alleen de fysisch-chemische eigenschappen zijn opgenomen.

U dient eerst te bevestigen dat de stof aan geen van beide voorwaarden in bijlage III voldoet:

- a) er is een indicatie dat de stof mogelijk CMR- of PBT-/zPzB-eigenschappen heeft;
- b) de stof wordt waarschijnlijk ingedeeld als gevaarlijk volgens CLP (vanwege eigenschappen met betrekking tot de menselijke gezondheid en het milieu) en er is sprake van een verspreid (dispersief) en diffuus gebruik.

ECHA heeft een inventaris gepubliceerd van stoffen die waarschijnlijk voldoen aan de criteria voor gevaarlijke stoffen en waarvoor dus waarschijnlijk alle in bijlage VII genoemde standaardinformatie is vereist.

De inventaris helpt u om te beslissen of u uw stof, geproduceerd of ingevoerd in hoeveelheden van tussen de 1 en 10 ton per jaar, met beperkte informatie kunt registreren.

Tegelijk met de inventaris heeft ECHA een [„checklist” in vijf stappen](#) gepubliceerd als hulpmiddel om na te gaan of bij de indiening een beperkt aantal informatie-eisen van toepassing is. Daarnaast geven we informatie over [het gebruik van de inventaris](#) met daarbij een aantal verhelderende voorbeelden.

In elk geval blijft u verplicht om alle beschikbare, relevante informatie die u hebt over de stof te verstrekken.

## Vereiste deskundigheid

### Administratieve deskundigheid

Indien beschikbare resultaten rechtstreeks kunnen worden gebruikt als input in het registratiedossier.

### Wetenschappelijke deskundigheid

Indien een beslissing moet worden genomen over het al dan niet uitvoeren van een test, overeenkomstig afbeelding 3.

Indien de resultaten van een test beschikbaar zijn maar moeten worden geïnterpreteerd en om te komen tot een relevante waarde voor beoordeling.

### Gevorderde wetenschappelijke deskundigheid<sup>5</sup>

Voor de benaderingen als voorgesteld in de punten 1.2, 1.3, 1.4 en 1.5 van bijlage XI, en om te beoordelen of een wetenschappelijke motivering en betrouwbare documentatie van die gegevens kunnen worden verstrekt, en aan alle voorwaarden wordt voldaan.

Indien uw stof is opgenomen in de inventaris van bijlage III en een motivering nodig is om de in de inventaris genoemde zorgen eventueel weg te nemen.

## Nog enkele tips

U moet u overwegingen voor het toepassen van de uitzondering in bijlage III documenteren in het IUCLID-dossier, rubriek 14. Raadpleeg voor nadere informatie de [praktijkvoorbeelden](#) van bijlage III op de website van ECHA.

---

<sup>5</sup> [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid - Evaluatie van beschikbare informatie - hoofdstuk R.4](#)

### 3.4 Het genereren van nieuwe gegevens en het indienen van testvoorstellen

De evaluatie van alle beschikbare informatie kan niettemin leiden tot de conclusie dat nieuwe gegevens moeten worden gegenereerd om aan de informatie-eisen te voldoen. Voor lacunes in informatie die betrekking hebben op de verplichte standaardinformatie als genoemd in de bijlagen VII en VIII, mag u nieuwe informatie genereren. Voor lacunes in informatie die betrekking hebben op de informatie-eisen als genoemd in de bijlagen IX en X of onderzoeken in vervolg op bepaalde onderzoeken uit bijlage VIII moet u eerst een testvoorstel opstellen en indienen bij ECHA in uw registratiedossier.<sup>6</sup>

Om onnodige dierproeven te voorkomen geldt dat u voordat nieuwe testen worden uitgevoerd om te voldoen aan de informatie-eisen, eerst alle bestaande en beschikbare gegevens moet beoordelen (zie paragraaf 3.1). In de praktijk betekent dit ook dat u, voordat u overgaat tot het uitvoeren van dierproeven, de regels voor het achterwege laten van onderzoek in kolom 2 (zie paragraaf 3.3) en de algemene regels voor aanpassing (zie REACH-bijlage XI en paragraaf 3.3 en 4) zorgvuldig moet hebben overwogen.

Totdat de resultaten van eventuele nieuwe testen bekend zijn, moet u ook de gepaste risicobeheersmaatregelen uitvoeren en documenteren welke risicobeheersmaatregelen u aanbeveelt aan downstreamgebruikers.

*De noodzaak van het vermelden van uw overwegingen ter zake van het gebruik van alternatieven wanneer u een testvoorstel indient.*

Aangezien alleen in het uiterste geval zou moeten worden overgegaan tot proeven op gewervelde dieren **moet** u sinds september 2015 uw overwegingen vermelden ter zake van alternatieve methoden en waarom dierproeven noodzakelijk zijn.

Deze overwegingen moeten zinvolle informatie bevatten waarin wordt ingegaan op elk van de aanpassingsmogelijkheden als voorzien in kolom 2 van de toepasselijke bijlage (IX of X) of in bijlage XI. U moet deze overwegingen opnemen in het IUCLID-veld *<Justification for type of information>* (Motivering voor soort informatie) van elk eindpunt waarvoor proeven op gewervelde dieren worden voorgesteld, waarbij u gebruikmaakt van het (vrije tekst) sjabloon in dat veld. NB: deze informatie wordt onderworpen aan een controle op volledigheid en zal worden verspreid.

Vervolgens moet u wachten tot ECHA een besluit over uw voorstel heeft genomen voordat u de proef op gewervelde dieren uitvoert. Meer informatie over beoordeling van het testvoorstel en de besluitvorming vindt u op de website van ECHA en in de wegwijzer [Communiceren met ECHA bij dossierbeoordeling](#).

---

<sup>6</sup> Op grond van artikel 10, onder a, punt ix, en artikel 12, lid 1, onder d en e.

## 4. Alternatieven ter voorkoming van dierproeven

De diverse mogelijkheden in dit hoofdstuk komen overeen met de punten in bijlage XI: bewijskracht heeft betrekking op punt 1.2, (Q)SAR heeft betrekking op punt 1.3, in-vitrogegevens heeft betrekking op punt 1.4, en read-across en categorieën heeft betrekking op punt 1.5.

### 4.1 Bewijskracht

#### Wat houdt dit in?

De op bewijskracht gebaseerde aanpak verwijst gewoonlijk naar het combineren van bewijs uit meerdere bronnen voor het beoordelen van een bepaalde eigenschap. Het kan daarom een bruikbare techniek zijn in gevallen waarin bijvoorbeeld elk stukje informatie of elke test op zichzelf onvoldoende is om aan een standaardinformatie-eis te voldoen, maar waarbij door het combineren van de sterke en zwakke punten van afzonderlijke onderzoeken misschien wel een conclusie kan worden getrokken over een bepaalde eigenschap.

De term bewijskracht (WoE) is geen wetenschappelijk gedefinieerde term noch een overeengekomen geformaliseerd concept dat wordt gekenmerkt door gedefinieerde hulpmiddelen en procedures.<sup>7</sup> Bewijskracht kan worden gezien als een op bewijs gebaseerde aanpak waarbij het relatieve gewicht (de waarde) wordt beoordeeld van verschillende stukjes beschikbare informatie die zijn verzameld. Dit concept kan op een objectieve manier worden toegepast door gebruik te maken van een geformaliseerde procedure of een deskundig oordeel. Het gewicht dat aan beschikbaar bewijs wordt toegekend, is afhankelijk van factoren als de kwaliteit van de gegevens, consistentie in resultaten, aard en ernst van effecten, en relevantie van de informatie.

Binnen de REACH-verordening maakt de op bewijskracht gebaseerde aanpak deel uit van de procedure om te beslissen over een eigenschap van een stof en is daarmee een belangrijk onderdeel van de beoordeling van de chemische veiligheid.

Het concept van de op bewijskracht gebaseerde aanpak werd ook gebruikt bij de ontwikkeling van geïntegreerde teststrategieën. Een voorbeeld: strategieën met een serie gedefinieerde testen voor het onderbouwen van bewijskracht zijn binnen de verplichte standaardinformatie van REACH geformaliseerd in het geval van bijvoorbeeld huid-/oogirritatie/-corrosie en testen op mutageniteit. In het [Richtsnoer voor informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid](#) van ECHA, hoofdstuk R.7a, worden andere voorbeelden gegeven.

Tot slot kent het concept van de op bewijskracht gebaseerde aanpak op grond van REACH-bijlage XI ook een specifieke toepassing als mogelijkheid om te voldoen aan de informatie-eisen van bijlagen VII-X:

*„Dierproeven kunnen worden vermeden als er bewijskracht is die duidt op de waarschijnlijke eigenschappen van een stof. Deze benadering kan worden toegepast als er vanuit **verschillende onafhankelijke bronnen** voldoende informatie is die tot de conclusie leidt dat een stof al dan niet een bijzondere gevaarlijke eigenschappen heeft, terwijl de informatie uit één bron alleen onvoldoende wordt geacht om deze veronderstelling te steunen [...].*

*Wanneer er voldoende bewijskracht beschikbaar is voor de aan- of afwezigheid van een bepaalde gevaarlijke eigenschap:*

---

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

- moet worden afgezien van verder onderzoek voor die eigenschap bij gewervelde dieren;
- mag worden afgezien van verder onderzoek waarbij geen gewervelde dieren betrokken zijn.

*In alle gevallen moet er voldoende en betrouwbare documentatie worden verstrekt."*

Er wordt nadrukkelijk verwezen naar het gebruik van bewijs uit *verschillende bronnen*, waarbij de informatie uit elk van de bronnen afzonderlijk mogelijk onvoldoende wordt geacht.

De op bewijskracht gebaseerde aanpak vereist uit de aard der zaak een wetenschappelijk oordeel en daarom is het noodzakelijk om toereikende en betrouwbare documentatie te verstrekken om het gebruik van deze aanpak te motiveren. De bewijskracht zal niet in alle gevallen voldoende zijn om verdere testen te vermijden maar kan bruikbaar zijn bij het ontwikkelen van een geïntegreerde teststrategie (ITS), aangezien het beschikbare bewijs kan helpen bij het bepalen van de volgende stappen en de meest geschikte test.

In dit hoofdstuk worden de bronnen beschreven van informatie die kan bijdragen aan bewijskracht.

### **Wanneer dient het te worden toegepast?**

Zodra bestaande gegevens zijn verzameld, biedt de op bewijskracht gebaseerde aanpak de mogelijkheid om:

- gebruik te maken van minder betrouwbare informatie of onderzoeken, die afzonderlijk mogelijk niet toereikend zijn als primair onderzoek;
- te komen tot een conclusie over een stofeigenschap; en aldus
- te voldoen aan uw informatie-eisen.

Het is een manier om optimaal gebruik te maken van alle beschikbare informatie en verschillende gegevensbronnen voor een eindpunt, hetgeen in combinatie met andere onderzoeken voldoende informatie op kan leveren, d.w.z. dat een analyse op grond van een op bewijskracht gebaseerde aanpak mogelijk is.

Het is belangrijk om goed te documenteren en toe te lichten dat deze op bewijskracht gebaseerde aanpak op betrouwbare, degelijke en transparante wijze is toegepast. Mogelijk is nadere informatie niet nodig indien u een motivering geeft waaruit blijkt dat de gegevens, gecombineerd in een op bewijskracht gebaseerde aanpak, de eigenschap in kwestie toereikend beschrijven.

### **Hoe gaat het in zijn werk?**

Een op bewijskracht gebaseerde aanpak betekent allereerst het verzamelen van alle beschikbare informatie: hoe meer informatie hoe beter. Vervolgens moet de verzamelde informatie deskundig worden beoordeeld en worden overwogen of een op bewijskracht gebaseerde aanpak in dit geval onderbouwd kan worden.

#### **Alle relevante informatie verzamelen**

Het onderbouwen van een op bewijskracht gebaseerde aanpak begint met het verzamelen van alle bestaande en relevante informatie, uit alle mogelijke bronnen. Meer informatie over het gebruiken, waarderen en vermelden van bestaande informatie wordt gegeven in paragraaf 3.1.

#### **Beoordeling van het totaalpakket voor een conclusie over een eigenschap**

*Cumulatief gewicht: „bundelen” van informatie*

Er kunnen verschillende onderzoeken beschikbaar zijn voor dezelfde teststof voor hetzelfde

eindpunt, die niet volledig betrouwbaar worden geacht of in aanmerking komen als primair onderzoek. Indien deze echter in combinatie worden gebruikt, kunnen de onderzoeksresultaten wijzen op een effect bij ongeveer dezelfde concentratie en tijd. In die gevallen kan het gerechtvaardigd zijn alle onderzoeken samen te gebruiken om een conclusie te trekken over een specifiek eindpunt en te voldoen aan de informatie-eis.

Voorbeelden van onderzoeken die niet toereikend zijn om in aanmerking te komen als primaire onderzoeken zijn:

- Problematische testen: indien er geen redelijke schatting van de blootstellingsconcentratie kan worden gemaakt, moet terughoudend worden omgegaan met het testresultaat, behalve wanneer dit onderdeel is van een op bewijskracht gebaseerde aanpak.
- Onderzoeken met Klimisch-score 2, 3 & 4
- Onderzoeken die zijn uitgevoerd volgens niet-standaard richtsnoeren

#### Voorbeeld (toxiciteit op korte termijn voor vissen)

Voor een eindpunt (toxiciteit op korte termijn voor vissen) uit bijlage VIII, punt 9.1.3, beschikt u mogelijk over:

- geldige gegevens over toxiciteit voor vissen, alleen beschikbaar voor blootstelling op korte termijn (bijv. 24 uur);
- testen waarbij sprake is van meer dan 96 uur blootstelling maar die niet als betrouwbaar kunnen worden aangemerkt (bijv. vanwege gebrekkige documentatie), hoewel uit de testen blijkt dat het voornaamste effect optreedt binnen de eerste 24 uur. Daarom kan de waarde van 24 uur mogelijk worden gebruikt;
- toxiciteitsgegevens voor verschillende tijdstippen uit een test van 72 uur; op grond van de tijd-effectcurve mag daarom wellicht de waarde bij 96 uur worden geëxtrapoleerd.

Bij het beoordelen van bestaande gegevens kan het gebeuren dat niet alle onderzoeksinformatie beschikbaar is om bovengenoemde punten volledig te kunnen beoordelen. De onderzoeken kunnen echter van goede kwaliteit zijn en kunnen eventueel worden gebruikt in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak. Zorg ervoor dat u in het bezit bent van sleutel informatie waaruit blijkt dat de onderliggende gegevens van goede kwaliteit zijn.

Wanneer er sprake is van dergelijke omstandigheden is het van essentieel belang om te weten of de test werd uitgevoerd volgens de standaardtestrichtsnoeren en moet de onderzoeksmethode worden vermeld. Daarnaast moet de sleutel informatie ook worden opgenomen in het technisch dossier. Deze bestaat uit:

- (i) teststofidentificatie;
- (ii) zuiverheid van het monster;
- (iii) diersoort; en
- (iv) duur van de test. Nadere richtsnoeren worden gegeven in het Richtsnoer voor registratie.

#### *Omgaan met tegenstrijdige onderzoeksresultaten*

Een op bewijskracht gebaseerde aanpak kan worden gebruikt wanneer verschillende beschikbare onderzoeken tegenstrijdige resultaten opleveren: aan elk onderzoek zal een score en een gewicht worden toegekend afhankelijk van de testmethode, de kwaliteit van de gegevens en het eindpunt in kwestie. Vervolgens zal een conclusie worden getrokken op grond van het saldo van de verschillende gewichten.



NB: In-vivogegevens (read-across-informatie) en in-vitrogegevens zullen in het algemeen zwaarder wegen in de besluitvorming dan een QSAR of een interne in-vitromethode.

### *Beoordeling door deskundigen*

Beoordeling door deskundigen is van wezenlijk belang bij de onderbouwing en de waardebeoordeling van de op bewijskracht gebaseerde aanpak, namelijk bij het beoordelen van de betrouwbaarheid, relevantie en toereikendheid, bij het samenvoegen en vergelijken van verschillende stukjes informatie en bij het toekennen van een gewicht aan elk stukje informatie.

Deskundigen die dit wetenschappelijke oordeel geven, moeten deskundigheid bezitten over de relevante eindpunten en onderzoeksmethoden, aangezien ze de betrouwbaarheid, relevantie en toereikendheid van de beschikbare gegevens moeten beoordelen en moeten bepalen of het gecombineerde bewijs voldoende is om een conclusie te kunnen trekken over de eigenschappen of potentiële effecten van de stof.

Wanneer testgegevens niet beschikbaar zijn of geen harde conclusie toelaten, kan het gebruik van andere informatie en deskundig oordeel ervoor zorgen dat een conclusie kan worden getrokken.

Om het deskundigenoordeel transparant en begrijpelijk te maken, is het essentieel dat alle gebruikte informatie, alle stappen die zijn uitgevoerd in het beoordelingsproces en alle conclusies die zijn getrokken, volledig worden gedocumenteerd en wetenschappelijk gemotiveerd in het technisch dossier.

### **Het vermelden en vastleggen van de relevante informatie**

Om te voldoen aan de informatie-eis voor een eindpunt moet u uw op bewijskracht gebaseerde aanpak opnemen in de eindpuntribriek van het IUCLID-dossier. Voor elk stukje bewijs dient u een afzonderlijk eindpuntonderzoeksrecord (ESR) aan te maken en „weight of evidence” (bewijskracht) te selecteren in het veld <Adequacy of study> (Adequaatheid van het onderzoek).

Vervolgens dient u de informatie te verstrekken in de vorm van een uitgebreide onderzoekssamenvatting: u moet alle relevante informatie invullen onder de ESR-kopjes „Administrative data” (Administratieve gegevens) (zoals „Type of information” (Soort informatie) en „Reliability” (Betrouwbaarheid)), „Data source” (Gegevensbron), „Materials and methods” (Materialen en methoden) en „Results and discussion” (Resultaten en discussie) (zie de casussen aan het eind van het hoofdstuk).

Elk ESR dat is ingediend in het kader van een op bewijskracht gerichte aanpak zal tijdens het registratieproces worden onderworpen aan een controle op volledigheid, net als de ESR's die zijn ingediend als primaire onderzoek.

Raadpleeg voor meer informatie over het opstellen van registratiedossiers in de IUCLID-opmaak en over de controle op volledigheid de handleiding over [„Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers”](#): paragraaf 9.7.4 voor voorbeelden van het invullen van eindpuntonderzoeksrecords en bijlage 2.

### *Aanbevelingen*

- 1 Stel op basis van de verschillende ESR's een eindpuntsamenvatting op waarin de bevindingen voor het eindpunt worden samengevat alsmede de motivering van de door u getrokken conclusie.
- 2 Neem voor elk onderdeel van de bewijskracht voldoende gegevens op om ECHA in staat te stellen het totale bewijs te beoordelen en om aan te tonen dat op basis van de gecombineerde

informatie een rationeel oordeel kan worden gegeven over de fysisch-chemische, ecotoxicologische en toxicologische intrinsieke eigenschappen van een stof.

**3** Zorg voor duidelijke documentatie en verslaglegging van uw wetenschappelijke overwegingen ter zake van de bewijsstukken en het totale oordeel, zodat ECHA het totale bewijs objectief kan beoordelen.

**4** Alle eindpuntonderzoeksrecords die deel uitmaken van een op bewijskracht gebaseerde aanpak **moeten worden gemarkeerd** als zodanig in het veld <Adequacy of study> (Adequaatheid van het onderzoek).

**5** Bewijskracht moet niet worden gemarkeerd indien de registrant van plan is een onderzoek op basis van kolom 2 van de REACH-bijlagen VII-X achterwege te laten.

**6** Geef **uitgebreide onderzoekssamenvattingen** voor elk onderzoek dat is gebruikt in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak.

**7** Let altijd op de kwaliteit van de beschikbare gegevens, de consistentie van de resultaten, de ernst en het soort verontrustende effecten en de relevantie van de beschikbare gegevens voor de eigenschap.

### Vereiste deskundigheid

Zoals hiervoor is beschreven, is wetenschappelijke deskundigheid vereist, per eindpunt, behalve wanneer beschikbare gegevens worden ingevoerd in IUCLID. Elk geval is anders.

#### Administratieve deskundigheid

Indien beschikbare resultaten van een test, met de bijbehorende Klimisch-scores, rechtstreeks kunnen worden gebruikt als input in het registratiedossier.

#### Wetenschappelijke deskundigheid

Indien beschikbare resultaten een interpretatie vereisen of van Klimisch-scores moeten worden voorzien om te komen tot een relevante waarde voor verdere beoordeling.

#### Gevorderde wetenschappelijke deskundigheid

Indien meerdere bronnen van bewijs, al dan niet afkomstig uit experimentele gegevens, kunnen worden gebruikt als alternatief voor standaardtesten; bij het onderbouwen van de op bewijskracht gebaseerde aanpak en het zorgen voor toepasselijke en betrouwbare documentatie; bij het beoordelen van de voorwaarden van bijlage XI, punt 1.2.

### Nog enkele tips

**1** Het dossier moet altijd een goed gedocumenteerde en geldige motivering bevatten voor het aanpassen van de verplichte standaardinformatie, gebaseerd op wetenschappelijke argumenten, en documentatie van onderliggend bewijs.

**2** ECHA aanvaardt een op bewijskracht gebaseerde aanpak alleen indien deze in IUCLID wordt onderbouwd met verschillende ESR's en met toepasselijke documentatie voor de verschillende bronnen van bewijs; in de ESR's moet u de juiste markeringen gebruiken en u moet een eindpuntsamenvatting opnemen die betrekking heeft op alle andere ESR's voor elk afzonderlijk bewijsstuk.

**3** ECHA heeft gemerkt dat registranten op ongepaste of ontoereikende wijze gebruik hebben gemaakt van de op bewijskracht gebaseerde aanpak door te proberen verschillende bronnen met minder toereikende, bestaande informatie te gebruiken.

Bij uitzondering, wanneer er zwaarwegende argumenten zijn die rechtvaardigen dat een test niet wordt uitgevoerd vanwege het ontbreken van blootstelling, dient u het eindpuntonderzoeksrecord niet te markeren als „weight of evidence” (bewijskracht), maar moet u aangeven dat er gegevens worden weggelaten en hiervoor de reden „exposure considerations” (overwegingen betreffende blootstelling) selecteren. Vervolgens moet u een toereikende kwantitatieve motivering geven die is gebaseerd op de blootstellingsscenario's in het chemischeveiligheidsrapport (CSR).

4 Geavanceerde methodologieën zoals toxicogenomica kunnen de risicobeoordeling ook ondersteunen en helpen bij de besluitvorming voor het ontwikkelen van efficiënte en effectieve teststrategieën. Ze kunnen eveneens de mechanistische basis vormen waarmee kan worden ingegaan op de werking, de biologische relevantie van de effecten vastgesteld in in-vivo-onderzoeken en de menselijke relevantie.

## Casussen

*Casus 1:* juiste toepassing van een op bewijskracht gebaseerde aanpak, voor het eindpunt „Oplosbaarheid in water”, op basis van twee soorten bewijs: read-across en QSAR-voorspelling.

In zo'n geval moeten twee belangrijke eindpuntonderzoeksrecords (ESR's) worden gegeven bij het ESR voor de bronstof. Het bijbehorende ESR levert alleen de basis voor een read-across-aanpak (niet voor een op bewijskracht gebaseerde aanpak).

Het eerste ESR (a) levert de basis voor de read-across-aanpak. Dit is een experimenteel resultaat voor een structureel verwante stof (analoge stof, bron voor read-across); het veld <Type of information> (Soort informatie) wordt ingesteld op „experimental study” (experimenteel onderzoek), in het veld <Adequacy of study> (Adequaatheid van het onderzoek) wordt aangegeven „key study” (primair onderzoek), het vakje voor uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt aangevinkt. Alle velden die van toepassing zijn op een uitgebreide onderzoekssamenvatting (RSS) worden ingevuld, inclusief de interpretatie en conclusie van de registrant. De registrant kan ook een ondersteunend document of verslag bijvoegen in het ESR.

Het tweede ESR (b) is het read-across **doelrecord** (uitkomst van read-across) en dient als een read-across van ondersteunende stoffen (structurele analogie of surrogaat); het veld <Type of information> (Soort informatie) wordt ingesteld op „read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)” (read-across van ondersteunende stoffen (structurele analogie of surrogaat)), in het veld <Adequacy of study> (Adequaatheid van het onderzoek) wordt „weight of evidence” (bewijskracht) ingevuld. Er wordt een kruisverwijzing opgenomen naar het ESR (a) dat staat voor het brononderzoek in het veld „Cross-reference” (Kruisverwijzing). In het veld <Justification for type of information> (Motivering voor soort informatie) wordt een motivering gegeven voor de read-across-aanpak. De registrant kan ook een ondersteunend document of verslag bijvoegen in het ESR.

Het derde ESR (c) is voor een (Q)SAR-voorspelling, waarbij het veld <Type of information> (Soort informatie) wordt ingesteld op „(Q)SAR”, in het veld <Adequacy of study> (Adequaatheid van het onderzoek) wordt „weight of evidence” (bewijskracht) ingevuld en alle verplichte velden voor een uitgebreide onderzoekssamenvatting worden ingevuld. In de velden <Justification for type of information> (Motivering voor soort informatie) en <Attached justification> (Bijgevoegde motivering), wordt de documentatie verstrekt waarop de QSAR-voorspelling is gebaseerd.

Er wordt een eindpuntsamenvatting gemaakt met daarin de voornaamste bevindingen van de afzonderlijke ESR's. Daarnaast documenteert de registrant nader hoe de eigenschap van de stof is geverifieerd op grond van de op bewijskracht gebaseerde aanpak.

Raadpleeg voor meer informatie paragraaf 9.7.2 van de handleiding over [„Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers”](#).

*Casus 2:* onjuiste toepassing van een op bewijskracht gebaseerde aanpak

Er is maar één ESR opgenomen dat is gemarkeerd als „weight of evidence” (bewijskracht) (in het veld <Adequacy of study> (Adequaatheid van het onderzoek)), en dat staat voor een Klimisch-4 experimenteel onderzoek.

Dit is onvoldoende om het te beoordelen of om te voldoen aan de informatie-eis. Het is dus belangrijk dat de registrant een sterker bewijspakket opbouwt dat gebruikmaakt van aanvullende informatiebronnen en dat hij de bewijsstukken en de beredenering van de conclusie voor het eindpunt documenteert.

## 4.2 (Q)SAR

### Wat houdt dit in?

Modellen voor structuur-activiteitsrelaties (SAR) en kwantitatieve structuur-activiteitsrelaties (QSAR) - samen aangeduid als (Q)SAR's - zijn theoretische, geautomatiseerde modellen die kunnen worden gebruikt voor een kwantitatieve of kwalitatieve voorspelling van de fysisch-chemische en biologische eigenschappen (bijv. een (eco)toxicologisch eindpunt) van een stof, en de eigenschappen wat betreft lot in het milieu, op basis van de kennis van hun chemische structuur. Deze modellen zijn opgenomen in gratis en in commerciële softwarepakketten.

Door gebruik te maken van (Q)SAR's (ook wel in-silicobenadering) kunt u mogelijk onnodige testen, waaronder dierproeven, vermijden, indien de verkregen informatie voldoende is om aan de informatie-eisen te voldoen. Deze voorspellingen kunnen echter alleen als geldig worden beschouwd en worden gebruikt wanneer aan bepaalde voorwaarden is voldaan.

De (Q)SAR-benadering probeert de intrinsieke eigenschappen van chemische stoffen te voorspellen door gebruik te maken van verschillende databases en theoretische modellen in plaats van het uitvoeren van testen. Op basis van kennis van chemische structuur verbinden QSAR's op kwantitatieve wijze kenmerken van de chemische stof aan de mate van een bepaalde activiteit, terwijl met SAR's kwalitatieve conclusies kunnen worden getrokken over de aanwezigheid of afwezigheid van een eigenschap van een stof, op basis van een structuurkenmerk van de stof.

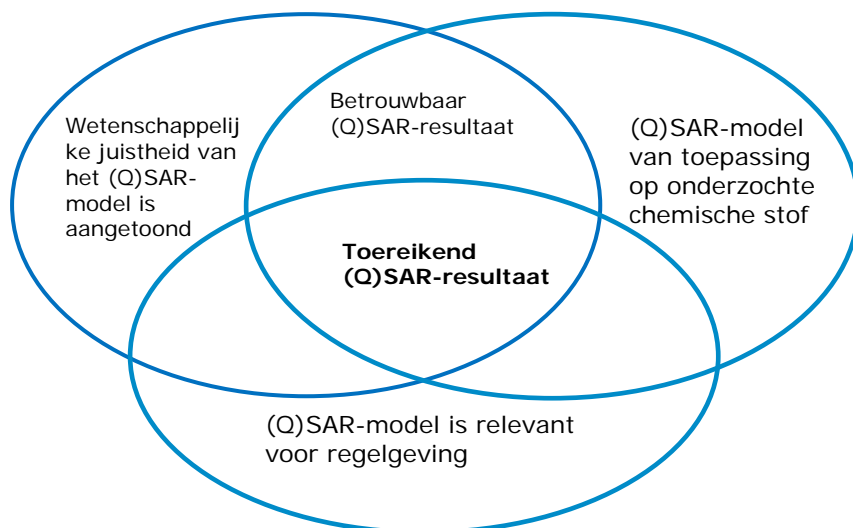
Net als voor alle andere vormen van gegevens moet u voldoende documentatie verstrekken om een onafhankelijke beoordeling van de resultaten mogelijk te maken. Meer informatie over (Q)SAR-modellen is te vinden in de wegwijzer over „Het gebruiken en melden van (Q)SAR's”.

### Wanneer dient het te worden toegepast?

(Q)SAR-voorspellingen kunnen worden gebruikt in plaats van testen, als een aanvaardbare aanpassing, maar alleen wanneer toereikende (Q)SAR-resultaten beschikbaar zijn, d.w.z. is voldaan aan de voorwaarden van REACH-bijlage XI, punt 1.3:

- (i) de stof valt binnen het toepassingsgebied van het (Q)SAR-model;
- (ii) de resultaten zijn verkregen met behulp van een model waarvan de wetenschappelijke juistheid is aangetoond;
- (iii) de resultaten zijn geschikt voor indeling en etikettering, en voor risicobeoordeling;
- (iv) er wordt afdoende en betrouwbare documentatie verstrekt.

**Afbeelding4: Schema voor het identificeren van een toereikend (Q)SAR-resultaat.**



De wetenschappelijke juistheid van het model wordt beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- (i) een gedefinieerd eindpunt;
- (ii) een ondubbelzinnig algoritme;
- (iii) een gedefinieerd toepassingsgebied;
- (iv) geschikte maatstaven van deugdelijkheid, degelijkheid en voorspellende waarde; en
- (v) een mechanistische interpretatie, indien mogelijk.

Een aantal eenvoudige eigenschappen en eindpunten kunnen betrouwbaar worden voorspeld met behulp van (Q)SAR-modellen en indien de stoffen binnen het toepassingsgebied van het model vallen; (Q)SAR's voor meer geraffineerde eindpunten kunnen slechts een voorlopige indicatie geven van het soort toxiciteit dat de stof kan vertonen.

Ervaring en een goed begrip van QSAR's zijn nodig om de betrouwbaarheid en toereikendheid van de voorspellingen te verifiëren.

Hoe gaat het in zijn werk?

In het algemeen dient u (Q)SAR-resultaten te gebruiken in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak (zie paragraaf 4.1 van deze wegwijzer) of een geïntegreerde teststrategie.

De ervaring van ECHA met het gebruik van aanpassingen om te voldoen aan de verplichte standaardinformatie leert dat er geen eenvoudige (Q)SAR-oplossingen zijn voor complexe eindpunten met betrekking tot de gezondheid zoals toxiciteit bij herhaalde toediening, ontwikkelingstoxiciteit en giftigheid voor de voortplanting in het algemeen.

Bij het gebruik van (Q)SAR's, dient u alle beschikbare (Q)SAR-modellen voor het eindpunt uit te voeren. De beschikbare modellen moeten onafhankelijk zijn (verschillend wat betreft de formalisering van de voorspelbaarheid en onderliggende gegevens).

U moet verifiëren of uw (doel-)stof binnen het toepasbaarheidsdomein (AD) van het model valt. In de praktijk moet u de volgende elementen controleren:

- (i) descriptor domein;
- (ii) structuurdomein, mechanistische en metabolische domeinen, indien mogelijk.

De aanwezigheid van nauw verwante structuuranalogen in de trainingsset van het model verhoogt de betrouwbaarheid van de voorspelling, met name indien de analogen juist worden voorspeld of binnen de aanvaardbare foutmarge. Analogen kunnen worden gezocht vanuit de modeltrainings- en/of testset en in beschikbare databases (zoals de database van de QSAR Toolbox van de OESO).

Tot slot dient u de juiste documentatie in te dienen ter ondersteuning van uw motivering:

- (i) rapportageformaat (Q)SAR-voorspelling (QPRF) om de voorspelling te documenteren; en
- (ii) rapportageformat (Q)SAR-model (QMRF) om het model te documenteren.

Waar het QMRF bestaat uit een algemene beschrijving van het model en gewoonlijk wordt verstrekt door de ontwikkelaar, is het QPRF specifiek voor de voorspelling en moet het voor elke voorspelling worden opgesteld.

Meer informatie en richtsnoeren over het gebruik van (Q)SAR-gegevens vindt u in de [wegwijzer over „Het gebruiken en melden van \(Q\)SAR's”](#) en het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.6](#).

## Vereiste deskundigheid

### **Gevorderde wetenschappelijke deskundigheid**

Voor het begrijpen van de (Q)SAR-computermodellen aangezien het gebruik, de motivering en documentatie van dergelijke gegevens gebonden is aan zeer specifieke regels; voor het beoordelen van de voorwaarden in bijlage XI, punt 1.3.

## Nog enkele tips

- 1** Laat voorspellingen die slechts voldoen aan enkele voorwaarden van REACH-bijlage XI, punt 1.3, buiten beschouwing of licht toe waarom deze voorspellingen toch zijn opgenomen. Hoe dichter het voorspelde resultaat een wettelijke drempel nadert, hoe preciezer de voorspelling moet zijn.
- 2** Het QMRF waarin de wetenschappelijke juistheid van het model wordt beschreven, mag bij het eindpuntonderzoeksrecord worden gevoegd, terwijl het QPRF voor de specifieke voorspelling altijd moet worden bijgevoegd of er moet gelijkwaardige informatie worden opgenomen in het vooraf in te vullen IUCLID-veld <Justification for type of information> (Motivering voor soort informatie).
- 3** Ook bij gebruik van de QSAR Toolbox van de OESO moet een QPRF worden opgesteld waarin de wetenschappelijke redenering wordt beschreven of waarin ondersteunend bewijs voor de voorspelling wordt gegeven.
- 4** Neem de chemische samenstelling van uw stof in aanmerking bij uw beslissing of de stof binnen het toepassingsgebied van het model valt of moeilijk te voorspellen is; informatie over de reactiviteit of specifieke werking kan bijvoorbeeld licht werpen op structuren waar overmatige toxiciteit verwacht wordt, en voorspellingen mogelijk minder nauwkeurig zijn.

### 4.3 In-vitrogegevens

#### Wat houdt dit in?

Een test die wordt uitgevoerd in vitro (Latijn: in glas), wordt uitgevoerd in een gecontroleerde omgeving, zoals een reageerbuis of een petrischaaltje, buiten een levend organisme.

Daarentegen is een test die wordt uitgevoerd in vivo (Latijn: in de levenden) een test waarbij een levend organisme wordt gebruikt, bijv. een gewerveld dier.

Resultaten die zijn verkregen uit geschikte in-vitromethoden kunnen de aanwezigheid van een bepaalde eigenschap aangeven of kunnen belangrijk zijn voor het begrijpen van de werking van een stof. „Geschikt” betekent in dit verband voldoende ontwikkeld volgens internationaal afgesproken criteria voor testontwikkeling (bijv. de prevalidatiecriteria van het Europees Centrum voor de validatie van alternatieve methoden (ECVAM)). Validatie is het proces waarbij de betrouwbaarheid en relevantie van een procedure wordt vastgesteld voor een specifiek doel.

Dankzij de bevordering van alternatieve methoden zijn verscheidene in-vitrotestmethoden internationaal erkend en aanvaard voor gebruik in het kader van regelgeving.

Wanneer deze worden gebruikt als een aanpassing, en indien de resultaten van een in-vitrotest duiden op de afwezigheid van een intrinsieke eigenschap, moet de standaardtest mogelijk toch nog worden uitgevoerd om de afwezigheid van de eigenschap te bevestigen. Uitzonderingen zijn onder andere die in-vitrotesten waarvoor negatieve resultaten mogelijk aanvaardbaar zijn wanneer ze worden gebruikt in het kader van een geïntegreerde benadering. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer in-vitrotesten al als verplichte standaardinformatie zijn aanvaard (bijv. voor de eindpunten huidcorrosie/-irritatie en ernstig oogletsel/oogirritatie) of wanneer ze essentiële stappen vormen binnen een standaard geïntegreerde teststrategie (bijv. in het geval van mutageniteit).

In alle gevallen moeten de gegevens die met behulp van in-vitromethoden zijn gegenereerd, zijn verkregen met behulp van een wetenschappelijk juiste methode en moeten ze toereikend zijn voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling. Net als voor alle andere vormen van gegevens moet u voldoende documentatie verstrekken om een onafhankelijke evaluatie van de resultaten mogelijk te maken.

Binnen de EU is ECVAM verantwoordelijk voor het coördineren van de wetenschappelijke validatie van nieuwe alternatieve testmethoden. Er bestaan vijf stappen in de evolutie van nieuwe testmethoden: testontwikkeling, prevalidatiefase, validatiefase, onafhankelijke beoordeling en ten slotte de fase voor de wettelijke aanvaarding.

Het prevalidatieproces is essentieel om te verzekeren dat alle methoden die zijn opgenomen in een formeel validatieonderzoek voldoen aan de criteria voor opname in dat onderzoek. Prevalidatie- en validatieprincipes en criteria voor hoe validatieonderzoeken van nieuwe of bijgewerkte testmethoden dienen te worden uitgevoerd, worden beschreven in het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.4](#) en zijn overgenomen uit het OESO Begeleidingsdocument 34. Uitgebreidere informatie over het gebruik van deze in-vitromethoden is te vinden in het Begeleidingsdocument en op <http://ecvam.jrc.it/>.

#### *Categorieën in-vitromethoden en -gegevens*

Er bestaan drie categorieën in-vitromethoden en -gegevens die kunnen worden gebruikt bij de registratie van stoffen op grond van de REACH-verordening.

##### (i) Gevalideerde in-vitromethoden

Gevalideerde in-vitromethoden worden, na wetenschappelijke goedkeuring op grond van internationaal afgesproken validatieprincipes, gewoonlijk opgenomen in de Verordening houdende vaststelling van testmethoden en/of in de OESO-testrichtsnoeren en kunnen een in-



vivotest geheel of gedeeltelijk vervangen, afhankelijk van het doel waarvoor de methode werd gevalideerd en aangenomen.

Sommige in-vitrotestmethoden behoren tot de standaardinformatie die wordt vereist op de verschillende productieniveaus (bijv. in-vitro-analyses voor huid- en oogirritatie, huidsensibilisering, in-vitro-analyses ter beoordeling van mutageniteit). Dit zijn gevalideerde methoden die toereikend en geschikt zijn gebleken voor het verschaffen van informatie voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling.

#### (ii) Geprevalideerde in-vitromethoden

In-vitrotesten die voldoen aan de internationaal afgesproken prevalidatiecriteria worden ook geschikt geacht voor het gebruik in het kader van REACH wanneer de resultaten van deze testen duiden op een bepaalde gevaarlijke eigenschap. Indien de resultaten van geprevalideerde methoden echter niet duiden op de aanwezigheid van een gevaarlijke eigenschap (negatieve resultaten), moeten deze gestaafd worden met de toepasselijke test zoals vermeld in de bijlagen VII-X voor het overeenkomstige eindpunt (bijlage XI, punt 1.4). Een andere mogelijkheid is dat de resultaten worden gebruikt in het kader van een op bewijskracht (WoE) gebaseerde aanpak.

Wanneer resultaten van geprevalideerde in-vitromethoden worden gebruikt, moeten de ECVAM-criteria voor opname in de prevalidatiefase (waaronder het bewijs van de reproduceerbaarheid van de methode, de mechanistische relevantie ervan en het voorspellend vermogen) worden ingevoerd in het registratiedossier.

#### (iii) Niet-geprevalideerde in-vitromethoden

Voorts kunnen geprevalideerde methoden en andere in-vitrogegevens (niet-geprevalideerd) worden gebruikt bij het verzamelen van informatie om aanvullende gegevens te verschaffen voor de beoordeling en interpretatie van in-vivo- of in-vitrogegevens, in het kader van het werkingsmechanisme (bijv. kinetische in-vitrogegevens, toxicogenomica, metabolomica) en voor ondersteuning van de aanpassing van de standaardtestprocedure zoals vermeld in bijlage XI (gebruik van bestaande gegevens, read-across en groepering van chemische stoffen en/of bewijskracht).

U moet altijd beschrijven waarom u dergelijke methoden gebruikt. Dit doet u in een duidelijke en goed gedocumenteerde wetenschappelijke motivering. Indien van toepassing (bijv. geprevalideerde methoden gebruikt als ondersteunend bewijs) moeten de criteria voor geschiktheid worden gegeven.

### Wanneer dient dit te worden gebruikt?

Op grond van artikel 13, lid 1 en 3, zijn in-vitrotesten geschikt voor het genereren van informatie over intrinsieke eigenschappen voordat in-vivodierproeven in overweging worden genomen. Daarnaast staat in bijlage XI, punt 1.2, dat „*recent ontwikkelde testmethoden die nog niet onder de in artikel 13, lid 3 bedoelde testmethoden zijn opgenomen*” en die zich mogelijk nog in de prevalidatiefase bevinden, kunnen worden meegenomen in een op bewijskracht gebaseerde aanpak.

De REACH-bijlagen zijn gewijzigd ten gunste van alternatieve testmethoden, waaronder in-vitromethoden. De wijzigingen treden gefaseerd in werking: eerst voor huid- en oogirritatie en acute dermale toxiciteit, en daarna voor huidsensibilisering.

Door de nieuwe eisen voor huidcorrosie/-irritatie, ernstig oogletsel/oogirritatie en huidsensibilisering worden testmethoden zonder dierproeven de norm, terwijl een andere wijziging voorziet in aanvullende aanpassingsmogelijkheden voor acute dermale toxiciteit. In de meeste gevallen zal de informatie die nodig is voor de indeling of risicobeoordeling van een stof nu alleen nog worden verkregen door middel van in-vitro-onderzoeken.

In-vitrogegevens kunnen derhalve worden gebruikt ter vervanging, geheel of gedeeltelijk, van informatie die anders had moeten worden gegenereerd met in-vitrogegevens. In-vitrogegevens, inclusief gegevens die zijn verkregen via methoden die niet voldoen aan internationaal afgesproken validatiecriteria (adequaatheid en geschiktheid) voor een specifiek eindpunt, moeten echter ook in aanmerking worden genomen en in het registratiedossier worden opgenomen in het kader van het verzamelen van alle beschikbare informatie en worden gebruikt in een op bewijskracht gebaseerde aanpak (bijlage XI punt 1.2) of ter ondersteuning van de groepering van stoffen (bijlage XI, punt 1.5).

## Hoe dient dit te worden gebruikt?

### *Beoordelen en verslag doen van adequaatheid en geschiktheid*

Voordat u een gevalideerde in-vitrotestmethode opneemt in uw registratiedossier, moet u de kwaliteitscriteria voor het overeenkomstige eindpunt beoordelen en u moet daarvan verslag doen in het IUCLID-eindpuntonderzoeksrecord (ESR). Wanneer de methode is opgenomen in de Europese Verordening houdende vaststelling van testmethoden of in de OESO-testrichtlijnen, is de adequaatheid voor het gebruik voor een specifiek eindpunt reeds op internationaal niveau beoordeeld en kan de methode worden gebruikt om dierproeven geheel of gedeeltelijk te vervangen.

U moet rekening houden met eventuele beperkingen zoals beschreven in het protocol testmethoden of in de technische richtsnoeren. Zo zijn bepaalde in-vitromethoden alleen toereikend voor het voorspellen van positieve resultaten (indicatie van een gevaarlijke eigenschap) maar niet voor negatieve resultaten.

U dient ook te controleren of uw stof geschikt is voor testen met behulp van het door u gekozen in-vitromodel, aangezien het toepassingsgebied van de test beperkt kan zijn.

Indien u gebruik wenst te maken van geprevalideerde in-vitromethoden om te voldoen aan de informatie-eisen van REACH, moet u voordat u de resultaten in het IUCLID-dossier meldt, voldoen aan de voorwaarden in bijlage XI, punt 1.4, en de geschiktheid van de methode beoordelen aan de hand van de ECVAM-criteria. Indien u in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak andere in-vitromethoden wilt gebruiken, moet u eerst de kwaliteit van de methode en de kwaliteitsnormen (reproduceerbaarheid van testresultaten) beoordelen voordat u uw overwegingen als onderdeel van het ESR opneemt in het IUCLID-dossier.

### *Gebruik voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling*

Alleen gevalideerde en geprevalideerde in-vitromethoden kunnen onder specifieke voorwaarden worden gebruikt voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling. Indien u gebruikmaakt van een gevalideerde in-vitromethode die is opgenomen in de bijlagen VII-X of van een geprevalideerde testmethode die de gevaarlijke eigenschappen van een stof aangeeft, kunnen de resultaten worden beschouwd als adequaat voor indeling, etikettering en/of risicobeoordeling. Andere in-vitrogegevens kunnen alleen worden gebruikt in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak ter ondersteuning van de besluitvorming.

Met betrekking tot ernstig oogletsel/oogirritatie (bijlage VII, punt 8.2) moet u informatie voor de indeling en risicobeoordeling van een stof verzamelen of genereren door middel van in-vitro-onderzoeken. In een aantal gevallen kunnen combinaties van in-vitro-onderzoeken worden gebruikt en zullen deze voldoende zijn. In andere gevallen waar geen conclusies over de indeling en etikettering kunnen worden getrokken, kunnen toch in-vivo-onderzoeken nodig zijn om te voldoen aan de informatie-eisen in bijlage VIII, punt 8.2, kolom 2. Hetzelfde principe geldt voor de eigenschap „huidcorrosie/huidirritatie”.

Met betrekking tot huidsensibilisering (bijlage VII, punt 8.3) en vanwege wijzigingen in de REACH-bijlagen geldt dat indien geen conclusie kan worden getrokken op grond van deze testen **of** indien de beschikbare in-vitro-/in-chemicotestmethoden niet van toepassing zijn voor

de stof (zie scenario 2), u daarna mogelijk mag overgaan tot het uitvoeren van de in-vivotest (bijlage VII, punt 8.3.2).

### Aanbevelingen

- 1 Gegevens die zijn gegenereerd met in-vitrotestmethoden (gevalideerd en geprevalideerd) mogen volgens REACH worden gebruikt indien de informatie voor het gevaarseindpunt voldoende is voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling.
- 2 Geavanceerde in-vitrotechnologieën kunnen waardevolle informatie geven over de werking van de stof en kunnen deel uitmaken van een read-across en een categorie-onderbouwing.
- 3 In-vitrogegevens verkregen op basis van (niet-)geprevalideerde methoden kunnen alleen worden gebruikt als ondersteunende informatie (bijv. bij de motivering van een op bewijskracht gebaseerde aanpak).
- 4 In uw registratiedossier dient u altijd op een gedetailleerde, duidelijke manier verslag te doen van de resultaten, inclusief de testomstandigheden en de interpretatie van de bruikbaarheid van de resultaten. Dit geldt wanneer het onderzoek wordt gebruikt als primair onderzoek of in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak.
- 5 Beperkingen aan de methode moeten duidelijk worden aangegeven. Zo kunnen in-vitrotestmethoden mogelijk niet alle metabolische processen repliceren die optreden in vivo en die relevant kunnen zijn voor de chemische toxiciteit.
- 6 Er moet worden voldaan aan de voorwaarden die zijn beschreven in de REACH-verordening, bijlage XI, punt 1.4.

### Vereiste deskundigheid

#### Administratieve deskundigheid

Indien beschikbare resultaten van een test, met de bijbehorende Klimisch-scores, rechtstreeks kunnen worden gebruikt als input in het registratiedossier.

#### Wetenschappelijke deskundigheid

Indien beschikbare resultaten een interpretatie vereisen of moeten worden voorzien van Klimisch-scores, om te komen tot een relevante waarde voor verdere beoordeling.

#### Gevorderde wetenschappelijke deskundigheid

Indien meerdere bronnen van bewijs, al dan niet afkomstig uit experimentele gegevens, kunnen worden gebruikt als alternatief voor standaardtesten; bij het onderbouwen van de op bewijskracht gebaseerde aanpak en het zorgen voor toepasselijke en betrouwbare documentatie; bij het beoordelen van de voorwaarden van bijlage XI, punt 1.4.

### Nog enkele tips

#### *Rapporteren van in-vitrogegevens in IUCLID afhankelijk van hun validatiestatus<sup>8</sup>*

Wanneer u in uw registratiedossier gebruikmaakt van resultaten afkomstig uit een gevalideerde in-vitromethode om te voldoen aan de REACH-vereisten, moet u de uitgebreide onderzoekssamenvatting of de onderzoekssamenvatting opnemen in uw IUCLID-registratiedossier. U moet een toereikende beschrijving geven van de testomstandigheden,

---

<sup>8</sup> [Wegwijzer over „Het rapporteren van uitgebreide onderzoekssamenvattingen” \(RSS\)](#), de handleiding over „[Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers](#)” en de helpfunctie van IUCLID, die u vindt door in [IUCLID](#) op F1 te klikken.

resultaten en interpretatie voor de besluitvorming ten aanzien van de indeling en etikettering en/of risicobeoordeling.

Indien u de resultaten opneemt van een geprevalideerde in-vitromethode, als primair onderzoek om te voldoen aan de gegevensvereisten voor een specifiek eindpunt, moet de relevantie van de methode duidelijk worden gemaakt. In aanvulling op de eisen aan een RSS, moet u documentatie opnemen waaruit blijkt dat de methode voldoet aan de criteria voor beoordeling van de geschiktheid op grond van de ECVAM-criteria in het registratiedossier, ter beoordeling van de geschiktheid van de methode en de mogelijke aanvaarding ervan voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling.

NB: Indien de resultaten van deze methoden geen bepaalde gevaarlijke eigenschappen aangeven voor het betreffende eindpunt, moet u de test uitvoeren die nodig is om de negatieve resultaten te bevestigen, tenzij het testen achterwege kan worden gelaten op grond van andere specifieke en algemene regels voor aanpassing van de verplichte standaardinformatie.

Indien u de resultaten van een geprevalideerde of een niet-geprevalideerde in-vitromethode indient, als ondersteunende onderzoeken, of in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak of als buiten beschouwing gelaten onderzoeken, moet u dit duidelijk aangeven. Tevens moet u de toepasselijke en goed gedocumenteerde motivering opnemen in uw registratiedossier, waarbij u gebruikmaakt van de toepasselijke IUCLID-velden in het ESR.

Indien in-vitro-informatie wordt gebruikt in het kader van een op bewijskracht gebaseerde aanpak, moeten details over de methode worden opgenomen in het IUCLID-format voor RSS'en. Ook moet u in detail documenteren wat de relevantie is van de bevindingen van de onderzoeken in relatie tot conclusies op grond van de volledige gegevensverzameling. Indien bepaalde onderzoeken gebrekkig zijn maar essentiële resultaten opleveren, moet u ook RSS'en opstellen waarin de zwakke punten van de onderzoeken worden belicht.

Dergelijke onderzoeken kunnen worden gemarkeerd als „disregarded due to major methodological deficiencies” (buiten beschouwing gelaten vanwege grote methodologische gebreken) in het IUCLID-veld <Adequacy of study> (Adequaatheid van het onderzoek).

### *Rapporteren van het gebruik van in-vitrogegevens in IUCLID om te voldoen aan de verplichte standaardinformatie*

Wanneer u in uw IUCLID-registratiedossier resultaten rapporteert, moet u een motivering geven voor het aanpassen van de standaardtestprocedure.

#### Scenario 1: U beschikt over in-vitro-informatie terwijl in-vitroresultaten de standardeis zijn geworden

*Met betrekking tot huidsensibilisering* wordt verwacht dat in-chemico-/in-vitromethoden eind 2016 de standaardinformatie-eis zullen zijn (bijlage VII, punt 8.3.1), en dan is het wellicht mogelijk om de kans dat een stof leidt tot huidsensibilisering binnen een teststrategie te bepalen door middel van een reeks in-chemico-/in-vitromethoden.

Er moet informatie worden verstrekt over drie belangrijke gevallen van huidsensibilisering, tenzij de stof al juist kan worden ingedeeld op basis van informatie over minder gevallen, d.w.z. of de stof al dan niet een huidsensibilisator is. Indien de stof een huidsensibilisator is, moet de kans op huidsensibilisering worden beoordeeld en moet onderscheid worden gemaakt tussen subcategorieën 1A en 1B.

In uw registratiedossier moet u de in-chemico-/in-vitroresultaten rapporteren als bewijskracht met de toepasselijke motivering.

U moet een afzonderlijk ESR aanmaken voor elk van de door u uitgevoerde in-chemico-/in-vitromethoden om tot een definitieve conclusie te komen over de indeling van uw stof. Mogelijk moet u één tot drie afzonderlijke ESR's aanmaken indien u na de eerste of tweede test kunt indelen.

Vervolgens moet u voor elk stukje beschikbaar bewijs, voor elk ESR het veld <Adequacy of study> (Adequatheid van het onderzoek) invullen door in de keuzelijst te kiezen voor „weight of evidence” (bewijskracht) of „supporting study” (ondersteunend onderzoek) (zie paragraaf 4.1). NB: het uitsluitend indienen van ondersteunende onderzoeken voor een eindpunt is niet voldoende.

Raadpleeg voor meer informatie paragraaf 9.7.2 van de handleiding over „[Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers](#)”.

#### *Technische controle op volledigheid (TCC)*

Alle onderzoeken die zijn gemarkeerd als „Key study” (Primair onderzoek) en „Weight of evidence” (Bewijskracht) zijn onderworpen aan de [controle op volledigheid](#). Dit is een noodzakelijke stap voor het succesvol indienen van uw registratiedossier.

#### Scenario 2: U beschikt over in-vivo-informatie terwijl in-vitroresultaten de eis zijn geworden

Vanwege wijzigingen in de REACH-bijlagen zijn een aantal in-vivotesten niet langer de standaardinformatie-eis voor een aantal eindpunten (bijvoorbeeld voor oog- of huidirritatie).

Indien alleen in-vivotesten beschikbaar zijn (bijvoorbeeld omdat de stof niet binnen het toepassingsgebied van de in-vitrotest valt), kunt u het in-vivo-onderzoek indienen, waarbij u een verklaring moet geven voor het achterwege laten van het vereiste in-vitro-onderzoek (d.w.z. aanpassing motivering). NB: in IUCLID bestaat een standaardformulering voor het achterwege laten van onderzoek.

Omdat u al beschikt over in-vivo-informatie moet u in het eerste (in-vitro-)ESR aangeven dat u de in-vitrotesten achterwege laat, overeenkomstig de (specifieke of algemene) regel die u wenst toe te passen, door de juiste vermelding te kiezen in het keuzelijstveld <Justification for data waiving> (Motivering voor weglating van gegevens).

Administratieve gegevens	
Eindpunt	Huidirritatie: in vitro/ex vivo
Weglating van gegevens	Onderzoek wetenschappelijk gezien niet noodzakelijk/andere informatie beschikbaar
Motivering voor weglating van gegevens	Kies de juiste motivering: Er hoeft geen in-vitro-onderzoek naar huidirritatie te worden uitgevoerd omdat er toereikende gegevens beschikbaar zijn afkomstig uit een in vivo-onderzoek naar huidirritatie
Kruisverwijzing	<Link naar rubriek 7.3.1 eindpuntonderzoeksrecord (primair onderzoek of bewijskracht) voor huidirritatie: in vivo.>

NB: U kunt ook motiveren dat de in-vitromethoden niet geschikt zijn voor uw stof wanneer dat inderdaad het geval is.

In het tweede (in-vivo-)ESR neemt u vervolgens de informatie op uit het volledige, uitgebreide onderzoeksverslag door alle toepasselijke velden in te vullen.

Met betrekking tot huid- of oogirritatie (bijlage VII, punt 8.1 en 8.2) geldt dat indien u geen conclusies kunt trekken over de indeling en etikettering, in-vivo-onderzoeken toch nog nodig kunnen zijn. U zult een ESR voor een in-vivo-onderzoek moeten opnemen, terwijl u ook de resultaten van de in-vitro-onderzoeken moet verstrekken (met de motivering <cannot be used for classification> (niet bruikbaar voor indeling)).

## 4.4 Read-across en categorieën

### Wat houdt dit in?

In de context van REACH is read-across een techniek voor het voorspellen van eindpuntinformatie voor één stof (doelstof), door gebruik te maken van gegevens afkomstig van hetzelfde eindpunt van een andere stof of stoffen (bronstof(fen)). Om recht te doen aan de complexiteit van elk eindpunt moet duidelijk zijn hoe de read-across-aanpak ingaat op het eindpunt of de eigenschap in kwestie.

Stoffen waarvan de fysisch-chemische, toxicologische en ecotoxicologische eigenschappen naar verwachting vergelijkbaar zijn of ten gevolge van een vergelijkbare structuur een regelmatig patroon volgen, kunnen als een groep of „categorie” stoffen worden beschouwd. De term „analoge benadering” wordt gebruikt wanneer de read-across-aanpak wordt ingezet tussen een klein aantal stoffen met een vergelijkbare structuur. Omdat het om een klein aantal stoffen gaat, kunnen mogelijk geen trends worden waargenomen. Als gevolg van een vergelijkbare structuur wordt een bepaalde toxicologische eigenschap van één stof (de bronstof) gebruikt om dezelfde eigenschap te voorspellen van een andere stof (de doelstof) om te voldoen aan een van de informatie-eisen van REACH.

Daarom is het gewoonlijk van belang om te beschikken over ten minste één aanvaardbaar onderzoek van goede kwaliteit voor het eindpunt of de eigenschap in kwestie. Indien verschillende analogen met geschikte gegevens voorhanden zijn, kan bij de voorspelling gebruik worden gemaakt van de benadering waarbij wordt uitgegaan van de meest ongunstige gegevens („worst case”). In dat geval wordt de beoordeling van de read-across herhaald voor elk paar bron- en doelstoffen op zo'n manier dat de meest ongunstige situatie wordt onderbouwd.

De „categoriebenadering” wordt gebruikt wanneer read-across wordt ingezet tussen verschillende stoffen die worden gegroepeerd op basis van een bepaalde vergelijkbare structuur en toelaatbare verschillen tussen de stoffen. Vanwege de vergelijkbare structuur zullen de resultaten ofwel vergelijkbaar zijn of een regelmatig patroon volgen. De basis voor een voorspelling binnen de groep voor de doelstof moet expliciet worden vermeld (bijv. „worst case” of trendanalyse).

NB: op grond van REACH wordt een vergelijkbare structuur op zichzelf niet voldoende geacht om de mogelijkheid om een of meerdere eigenschappen van de doelstof te voorspellen door read-across te rechtvaardigen. De structurele verschillen moeten ook worden toegelicht, d.w.z. waarom ervan uit wordt gegaan dat structurele verschillen, of verscheidenheid binnen de groep, de voorspelde eigenschap niet zullen beïnvloeden.

Het [Read-Across Assessment Framework \(RAAF\)](#) (het read-across-beoordelingskader) kan u helpen bij de beoordeling en waar nodig uw read-across verbeteren. ECHA heeft het RAAF ontwikkeld op basis van de meest voorkomende soorten read-across-aanpak. Deze zijn weergegeven in de vorm van scenario's. Elk scenario wordt gekenmerkt door een aantal wetenschappelijke overwegingen, die essentieel zijn bij de beoordeling van read-across. Ze worden beoordelingselementen genoemd en omvatten onder andere een logische opsomming van vragen en mogelijke uitkomsten (beoordelingsopties) en voorbeelden.

Het beantwoorden van deze vragen helpt bij het bepalen van de mate van vertrouwen in en de aanvaardbaarheid in het algemeen van de read-across-aanpak. Het RAAF werd ontwikkeld voor stoffen met één bestanddeel en de toxicologie van de menselijke gezondheid. De uitgangspunten in het RAAF kunnen echter van overeenkomstige toepassing zijn op milieu-eindpunten, en op stoffen met meerdere bestanddelen en op UVCB-stoffen.

### Vergelijkbaarheid van stoffen

U dient de basis voor het groeperen van de chemische stoffen (wat hun gelijkenis betreft) te bepalen met behulp van de regels als vermeld in Annex XI, punt 1.5, en nader uitgewerkt in het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals](#) ((Q)SAR's en het groeperen van chemische stoffen) van REACH.

De definitie van de categoriebenadering sluit de analoge benadering niet uit, waarbij deze in de eenvoudigste vorm één bronstof en één doelstof bevat. De onderbouwing van een categorie wordt echter sterker wanneer er meer analogen worden verzameld en wanneer er genoeg gegevens zijn over het verband tussen de stoffen die deel uitmaken van de categorie om aan te tonen dat ze voldoende vergelijkbaar zijn, of een consistent patroon van (niet-)toxiciteit laten zien.

De vergelijkbaarheid kan het gevolg zijn van een aantal factoren:

- (i) een gemeenschappelijke functionele groep;
- (ii) een gemeenschappelijke precursor of afbraakproducten;
- (iii) een constant patroon in de verandering van de potentie; en
- (iv) gemeenschappelijke bestanddelen of chemische klasse.

Deze „vergelijkbaarheidsregels” mogen afzonderlijk worden toegepast. Indien de categorie (en vergelijkbaarheid) wordt onderbouwd op basis van meer dan één grond, bijvoorbeeld met alleen ketenlengte als „toelaatbaar” verschil en gemeenschappelijk metabolisch traject, is de categorie betrouwbaarder.

De hypothese moet rekening houden met blootstellingsroutes en duur van de effecten.

### Wanneer dient dit te worden gebruikt?

Wanneer u een lacune vaststelt in de informatie in uw gegevensverzameling en er bestaande testen zijn op analoge stoffen, moet u overwegen of u read-across kunt gebruiken voor het voorspellen van de intrinsieke eigenschappen van uw geregistreerde stof, op basis van de „vergelijkbaarheidsregels”. Analoge stoffen kunnen ook worden geïdentificeerd op basis van internationale beoordelingen (bijv. HPV-categoriebenaderingen van de OESO) of door het gebruik van speciale instrumenten als de [QSAR Toolbox van de OESO](#).

Indien blijkt dat een mogelijke groepering en read-across-aanpak moet worden bevestigd of nader moet worden onderbouwd, kunt u overwegen om testen uit te voeren of voor te stellen ter ondersteuning van de categorie.

### Hoe dient dit te worden gebruikt?

Voor het ontwikkelen van een groepering en een read-across-aanpak, dient u de stappen te volgen die staan beschreven in het [Richtsnoer over informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.6: \(Q\)SARs and grouping of chemicals](#) ((Q)SAR's en het groeperen van chemische stoffen). U kunt ook de [OECD Guidance on grouping of substances](#) (richtlijn over de groepering van stoffen van OESO) raadplegen.

### Hoe moet ik de groepering en read-across van stoffen karakteriseren?

U moet de structurele gelijkenis van de doel- en de bronstoffen beoordelen alsmede de invloed van de structurele verschillen tussen de stoffen op de eindpunten in kwestie.

Toxicokinetische informatie over de stoffen in kwestie, inclusief informatie over het metabolische lot, kan de degelijkheid van een read-across-hypothese aanzienlijk vergroten. Een goed begrip van het fysisch-chemische profiel van de bron- en doelstoffen helpt bij de onderbouwing van een read-across-zaak.



Een omschrijving van een groepering/categorie bevat de chemische gelijkenissen en trends in eigenschappen en/of activiteiten die de stoffen in de categorie met elkaar verbinden. U moet op de hoogte zijn van de grenzen (d.w.z. het toepassingsgebied) en de structurele relatie tussen de stoffen in de categorie, en heldere criteria geven voor het lidmaatschap van de categorie. U dient alle bron- en doelstoffen zo uitgebreid mogelijk te beschrijven, inclusief identificatoren, zuiverheids-/onzuiverheidsprofielen en hun invloed op de eindpunten in kwestie.

De door u gegeven motivering moet op wetenschappelijke wijze uitleggen waarom read-across mogelijk is. Indien de read-across niet voldoende, relevante en betrouwbare informatie over de bron- en doelstoffen bevat om de read-across-hypothese te onderbouwen, moeten mogelijk meer testen worden uitgevoerd of voorgesteld om de motivering voor read-across sterker te maken. De motivering moet ook ingaan op de structurele verschillen tussen de stoffen om te laten zien dat de toelaatbare verschillen de voorspelde toxiciteit niet significant veranderen.

Tot slot moet u een matrix opstellen van beschikbare gegevens, in passende volgorde, waaruit eventueel waargenomen trends of vooruitgang binnen de groep naar voren komen. De matrix moet aangeven of er gegevens beschikbaar zijn en of dit betrouwbare resultaten zijn van primaire onderzoeken.

Raadpleeg de webpagina's van ECHA op [Groepering van stoffen en read-across](#), voor het RAAF, een voorbeeld en gerelateerde documenten. Overweeg gebruik van het RAAF-document bij de beoordeling van uw read-across.

De [QSAR Toolbox van de OESO](#) kan worden gebruikt om de consistentie van de categorie te beoordelen met behulp van een aantal profilers (IT-gecodeerde kennis, doorgaans in de vorm van een beslisboom). Hiertoe behoren:

- vooraf vastgestelde indeling van stoffen (bijv. als omschreven door US EPA of als in catedorielocumenten van de OESO);
- empirische (structurele) profilers (zoals organische functionele groepen);
- structurele gelijkenis, eindpunt-specifiek (bijv. voor huid- en oogirritatie/-corrosie, voor in-vitromutageniteit, enz.); en
- mechanistische (bijv. DNA-binding, eiwitbinding) en toxicologische profilers.

*Is de read-across-voorspelling toereikend voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling?*

Een read-across-voorspelling dient toereikend te zijn voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling. Zo mag de voorspelling niet gevoelig zijn voor vooroordelen bij het selecteren van bronstoffen of brononderzoeken zodat bijvoorbeeld het gevaar wordt onderschat. De toereikendheid van de voorspelling voor de indeling en etikettering en/of de risicobeoordeling op grond van REACH kan verschillen van de toereikendheid die in een ander kader nodig is, zoals productontwikkeling of classificatie van gevaren. In dat geval kan aanvullende informatie nodig zijn om te bevestigen dat de gegenereerde voorspelling toereikend is in de context van regelgeving. Ook moet duidelijk zijn hoe de voorspelling ingaat op elk eindpunt in kwestie vanwege de complexiteit (bijv. sleutelparameters, biologische doelen) van elk eindpunt. Mogelijk moet ook worden bekeken of de voorspelling toereikend is voor een conclusie op grond van de criteria die worden gebruikt voor de indeling: gaat de voorspelling bijvoorbeeld in op het soort effecten en de dosis-effectrelatie? Daarnaast kunnen andere gevaarlijke eigenschappen van een stof die niet of niet volledig vallen onder de verplichte standaardinformatie (bijv. immunotoxiciteit) ook relevant zijn voor het begrijpen van de gevaren en risico's van een stof.

*Wanneer is een groepering en read-across-aanpak afdoende gedocumenteerd?*

Het is essentieel dat de motivering van de read-across duidelijk wordt weergegeven. Een read-across moet een bevredigende stofidentificatie bevatten van alle bron- en doelstoffen, inclusief de bestanddelen en zuiverheids-/onzuiverheidsprofielen. De documentatie moet ook een gedetailleerde beschrijving bevatten van de hypothese voor de groepering en read-across, inclusief toxicokinetische overwegingen wanneer deze wordt gebruikt voor toxicologische eindpunten. De read-across-onderbouwing moet een vergelijking bevatten van de experimentele gegevens voor de bron- en doelstoffen en een duidelijke gegevensmatrix waarin eventuele trends binnen de gegevens worden belicht. Het is belangrijk een read-across goed te documenteren om een juiste evaluatie door een beoordelaar mogelijk te maken.

De degelijkheid van een categorie of read-across van een analoge stof is afhankelijk van goede documentatie maar ook van de geldigheid van de read-across-hypothese en de wetenschappelijke basis ervan, alsmede van het overgelegde bewijs.

Richtsnoeren over documentatie staan beschreven in het [Richtsnoer voor informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid, hoofdstuk R.6](#): (Q)SARs and grouping of chemicals ((Q)SAR's en het groeperen van chemische stoffen).

*Stofkarakterisering*

Het is van essentieel belang dat u de chemische structuren en zuiverheidsprofielen van alle in de read-across-aanpak gebruikte stoffen goed omschrijft, aangezien verschillen in onzuiverheden of stereochemie de activiteit en chemische eigenschappen kan beïnvloeden. Door de gedetailleerde beschrijving van de samenstelling van de bron- en doelstoffen kunnen de beschikbare gegevens beter worden gebruikt. Het [Richtsnoer voor identificatie en naamgeving van stoffen volgens REACH en CLP](#) wordt aanbevolen voor alle stoffen die in de read-across worden gebruikt. UVCB-stoffen moeten ook duidelijk worden gekarakteriseerd.

*Hoe kunnen in-vitrogegevens worden gebruikt bij read-across en categorisatie?*

Met in-vitrotesten gegenereerde gegevens kunnen, indien van toepassing, worden gebruikt als materiaal over het verband tussen de bron- en doelstoffen. In-vitro- of ex-vivogegevens kunnen mechanistische overwegingen verduidelijken (toxicodynamische gelijkens) en de degelijkheid van de read-across-hypothese vergroten, in de context van gemeenschappelijk metabolische producten uit vergelijkbare stoffen, of absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) in het algemeen (toxicokinetische gelijkens).

Daarnaast kunnen in-vitrogegevens ook worden gebruikt voor het aantonen van de biologische waarde van de „mechanistische terminologie” zoals gebruikt in (Q)SAR-modellen, bijv. bij het bepalen van het toepassingsgebied van een groep stoffen.

**Vereiste deskundigheid****Gevorderde wetenschappelijke deskundigheid**

Indien experimentele gegevens afkomstig van één of meer analoge stoffen (read-across/groepering) kunnen worden gebruikt als alternatief voor standaardtesten. Voor het onderbouwen van de read-across-aanpak/categoriebenadering en het zorgen voor toepasselijke en betrouwbare documentatie; bij het beoordelen van de voorwaarden van bijlage XI, punt 1.5.

Gebruik, motivering en documentatie van deze gegevens zijn onderworpen aan zeer specifieke regels.

## Nog enkele tips

- 1** U moet alle claims onderbouwen met ondersteunende gegevens. Het registratiedossier moet altijd feitelijk bewijs bevatten, als een RSS, afzonderlijk opgenomen in een eindpuntonderzoeksrecord. Daarom zal ECHA geen genoegen nemen met een enkele verwijzing naar andere beoordelingen (bijv. in andere registratiedossiers of andere websites of uitgevoerd op grond van andere wettelijke kaders). Meldingen of andere ondersteunende informatie kunnen bij het dossier worden gevoegd.
- 2** Een aanvaardbare motivering voor read-across is doorgaans gebaseerd op meerdere bewijsregels. Daarbij moet ook rekening worden gehouden met verschillende blootstellingsroutes en vormen van de stof. Het in aanmerking nemen van informatie uit toxicokinetische onderzoeken kan de degelijkheid van de read-across-hypothese vergroten.
- 3** De documentatie moet in detail weergeven welke gevaarseindpunten onder de read-across vallen en de chemische stof die als bron is gebruikt voor de read-across moet worden vastgesteld. Het is ook belangrijk dat de betrouwbaarheidsscores een weergave zijn van de *aangenomen* gelijkheid. Een Klimisch-score van 1 (betrouwbaar zonder beperking) kan daarom normaal gesproken niet worden gebruikt voor resultaten die zijn ontleend aan read-across.
- 4** Een vergelijking van experimentele gegevens voor gevaarseindpunten voor alle stoffen in de categorie (ook weergegeven in een tabelvormige gegevensmatrix) wordt aangeraden, waarbij idealiter de trends binnen de categorie worden belicht.
- 5** In IUCLID moet u in elk eindpuntonderzoeksrecord (ESR) specificeren of de identiteit van de teststof verschilt van de stof als omschreven in rubriek 1 van het dossier (d.w.z. de geregistreerde stof). Verdere instructies voor het verslag doen van read-across in IUCLID worden gegeven in de handleiding over [„Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers”](#).
- 6** Het toepassen van read-across op nog niet gegenereerde informatie (bijv. na het indienen van een testvoorstel) over een analoge stof is geen geldige aanpassing. In dat geval geeft u aan dat een experimenteel onderzoek is gepland en verwijst u naar de analoge stof waarvoor de test wordt voorgesteld.
- 7** Indien stoffen op grond van andere regelgevingsprogramma's (bijv. HPV-categorieën van de OESO) zijn geaccepteerd als leden van categorieën, moet u daar in het dossier naar verwijzen. U moet desondanks alle beschikbare informatie opnemen (waaronder informatie die beschikbaar is gekomen na de beoordeling in het andere regelgevingsprogramma) en de geldigheid van de categorie opnieuw beoordelen op grond van de informatie-eisen van REACH.

## Nuttige links

Trackingsysteem voor rapporten over alternatieve testmethoden ([TSAR](#)) van DG JRC

TSAR is een instrument dat een duidelijk overzicht biedt van de status van alternatieve testmethoden zoals ze evolueren van zuiver wetenschappelijke protocollen, ingediend voor prevalidatie, naar actief toegepaste methoden in een wettelijke context.

Europees Centrum voor de validatie van alternatieve methoden ([ECVAM](#))

[OESO](#): Organisatie die voorziet in testrichtsnoeren voor de beoordeling van chemische stoffen

[Verordening \(EG\) houdende vaststelling van testmethoden](#) (Verordening (EG) nr. 440/2008 van de Raad)

**Meer verwijzingen op de website van ECHA**

[Het opstellen van registratie- en PPORD-dossiers.](#)

[Wegwijzer over het gebruiken en melden van \(Q\)SAR's](#)

[Wegwijzer voor managers in het midden- en kleinbedrijf en REACH-coördinatoren](#)

[Richtsnoer voor registratie](#)

[Richtsnoer voor gezamenlijk gebruik van gegevens](#)

[Groepering van stoffen en read-across](#), inclusief het RAAF

[ECHA-webinars](#) over het gebruik van in-vitrogegevens, read-across, ... (2012, 2013, 2014, 2016)

