

*Guida pratica 2:*

# Presentazione del peso dell'evidenza



## AVVISO LEGALE

Le informazioni contenute nella presente guida pratica non costituiscono un parere legale e non rappresentano necessariamente in termini legali la posizione ufficiale dell'Agenzia europea per le sostanze chimiche. L'Agenzia europea per le sostanze chimiche declina ogni responsabilità per quanto riguarda il contenuto del presente documento.

## CLAUSOLA DI ESCLUSIONE DELLA RESPONSABILITÀ

Questa è una traduzione di lavoro di un documento originariamente pubblicato in inglese. Il documento originale è disponibile sul sito Internet dell'ECHA.

### ***Guida pratica 2: Presentazione del peso dell'evidenza***

<b>Riferimento:</b>	ECHA-10-B-05-IT
<b>ISBN-13:</b>	978-92-9217-031-8
<b>ISSN:</b>	1831-6751
<b>Data di pubblicazione:</b>	24/03/2010
<b>Lingua:</b>	IT

© Agenzia europea per le sostanze chimiche, 2010

Copertina © Agenzia europea per le sostanze chimiche

La riproduzione è autorizzata con citazione della fonte nella seguente forma "Fonte: Agenzia europea per le sostanze chimiche, <http://echa.europa.eu/>", e previa notifica scritta all'unità di comunicazione ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Il presente documento sarà disponibile nelle seguenti 22 lingue:

*bulgaro, ceco, danese, olandese, inglese, estone, finlandese, francese, tedesco, greco, ungherese, italiano, lettone, lituano, maltese, polacco, portoghese, rumeno, slovacco, sloveno, spagnolo e svedese*

Per inviare eventuali osservazioni o domande relative al presente documento, utilizzare il modulo per la richiesta di informazioni (riportando il riferimento e la data di pubblicazione) al servizio di helpdesk dell'ECHA. Il modulo per la richiesta di informazioni è reperibile alla pagina Contatti dell'ECHA all'indirizzo: [http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

### **Agenzia europea per le sostanze chimiche**

Indirizzo postale: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia

Indirizzo: Annankatu 10, Helsinki, Finlandia

## SOMMARIO

1.	INTRODUZIONE .....	1
2.	ELEMENTI ESSENZIALI PER LA COMPrensIONE .....	2
2.1.	Che cos'è il peso dell'evidenza?.....	2
2.2.	La base giuridica per l'utilizzo del peso dell'evidenza nell'ambito di REACH.....	2
2.3.	Perché il peso dell'evidenza è un concetto vantaggioso? .....	3
3.	FATTORI CHE CONTRIBUISCONO AL PESO DELL'EVIDENZA.....	4
3.1.	Attendibilità, adeguatezza, pertinenza e quantità.....	4
4.	FASI PER LO SVILUPPO DI UN CASO BASATO SUL PESO DELL'EVIDENZA.....	5
4.1.	Raccogliere tutte le informazioni pertinenti .....	5
4.1.1.	Informazioni ricavate da manuali e banche dati .....	5
4.1.2.	Studi esistenti - Vecchi dati.....	6
4.1.3.	Read Across .....	7
4.1.4.	(Q)SAR .....	7
4.1.5.	Metodi di prova <i>in vitro</i> e nuovi metodi di prova.....	7
4.1.6.	Dati storici sull'uomo.....	8
4.2.	Valutazione del pacchetto complessivo per trarre una conclusione su un end point .....	8
4.2.1.	Peso cumulativo: "unire" le informazioni .....	8
4.2.2.	Cosa fare in caso di risultati di studio contrastanti .....	9
4.2.3.	Parere di esperti .....	9
4.3.	Come effettuare la presentazione in IUCLID .....	10
5.	IL PESO DELL'EVIDENZA IN PRATICA .....	14
5.1.	Elementi principali del peso dell'evidenza .....	14
5.2.	Esperienze con fascicoli di registrazione.....	14
5.3.	Studio di un caso 1: applicazione adeguata di un approccio basato sul peso dell'evidenza.....	15
5.4.	Studio di un caso 2: applicazione inadeguata di un approccio basato sul peso dell'evidenza.....	19
6.	CONCLUSIONE.....	21
	ULTERIORI INFORMAZIONI .....	22
	RIFERIMENTI.....	23

# 1. INTRODUZIONE

La presente guida introduce il concetto di peso dell'evidenza e spiega come possa essere utilizzato per giungere a una conclusione su una proprietà di una sostanza. La guida fornisce una spiegazione pratica per gradi su come preparare un pacchetto di peso dell'evidenza secondo l'allegato XI, paragrafo 1.2, per l'adempimento delle prescrizioni in materia di informazione di cui alla colonna 1 degli allegati da VII a X del regolamento REACH (CE) n. 1907/2006.

Le informazioni fornite nella presente guida non descrivono i requisiti per il superamento del controllo della completezza tecnica illustrati nel Manuale per la presentazione del fascicolo (parte 05 – Come completare un fascicolo tecnico per registrazioni e notifiche PPORD).

La presente guida rappresenta il risultato della campagna di sensibilizzazione sui SIEF. La guida è rivolta ai dichiaranti per aiutarli a considerare e applicare questo approccio allo scopo, ove possibile, di utilizzare il peso dell'evidenza per soddisfare le prescrizioni di cui al regolamento REACH ed evitare, di conseguenza, sperimentazioni non necessarie sugli animali.

## 2. ELEMENTI ESSENZIALI PER LA COMPRESIONE

### 2.1. Che cos'è il peso dell'evidenza?

Il termine peso dell'evidenza non costituisce né un termine scientificamente ben definito né un concetto formalizzato condiviso che sia caratterizzato da strumenti e procedure definiti (Weed, 2005). Un approccio basato sull'evidenza implica una valutazione dei valori/pesi relativi delle diverse informazioni disponibili che sono state recuperate e raccolte nelle fasi precedenti. A questo scopo, a ciascuna informazione deve essere assegnato un valore. Questi pesi/valori possono essere assegnati in maniera *obiettiva* utilizzando una procedura formalizzata oppure utilizzando il parere di esperti. Il peso dato alla prova disponibile sarà influenzato da fattori come la qualità dei dati, la coerenza dei risultati, la natura e la gravità degli effetti, la pertinenza delle informazioni per l'end point di regolamentazione dato.

Una definizione di peso dell'evidenza è: "il processo in cui si considerano la solidità e la debolezza di varie informazioni nel raggiungimento e nel supporto di una conclusione inerente una proprietà della sostanza".

Nell'ambito della normativa REACH, il cosiddetto approccio basato sul peso dell'evidenza costituisce una componente della procedura decisionale sulle proprietà delle sostanze e pertanto costituisce una parte importante della valutazione della sicurezza chimica. Nel testo giuridico l'utilizzo dell'approccio basato sul peso dell'evidenza è definito nell'allegato XI come un'opzione per soddisfare le prescrizioni in materia di informazione degli allegati da VII a X.

Il modo in cui il peso dell'evidenza viene attuato varia a seconda del caso. Esso è influenzato dalla relazione tra la quantità di informazioni necessarie e l'importanza della decisione da prendere, nonché dalla probabilità che la decisione presa sulla base di tali informazioni sia sbagliata e dalle conseguenze che da tale errata decisione scaturirebbero. È importante documentare e comunicare come l'approccio basato sull'evidenza sia stato utilizzato in maniera attendibile, esauriente e trasparente. Se si forniscono delle ragioni per mostrare che tali dati descrivono in maniera adeguata l'end point di interesse del regolamento REACH, ulteriori informazioni su tale specifico end point possono non essere necessarie.

Il peso dell'evidenza è strettamente correlato a *strategie integrate di sperimentazione/informazione* (ITS), in quanto l'evidenza a disposizione può risultare d'aiuto nel determinare le possibili successive fasi di sperimentazione.

### 2.2. La base giuridica per l'utilizzo del peso dell'evidenza nell'ambito di REACH

Nel regolamento REACH se ne fa menzione nell'allegato XI quale possibile opzione per l'adempimento delle prescrizioni in materia di informazione (allegati VII-X).

## NORME GENERALI PER L'ADATTAMENTO DEL REGIME DI SPERIMENTAZIONE STANDARD DI CUI AGLI ALLEGATI DA VII A X:

LA SPERIMENTAZIONE NON APPARE SCIENTIFICAMENTE NECESSARIA:

### *“1.2. Peso dell'evidenza*

*L'ipotesi/conclusione che una sostanza presenta o non presenta una particolare proprietà pericolosa può essere basata su una sufficiente evidenza desunta da varie fonti d'informazione indipendenti, mentre le informazioni provenienti da ciascuna fonte considerata singolarmente sono giudicate insufficienti a sostegno di tale assunto.*

*Il ricorso a nuovi metodi di prova non ancora inclusi nei metodi di prova di cui all'articolo 13, paragrafo 3, o a un metodo di prova internazionale riconosciuto dalla Commissione o dall'Agenzia come equivalente, può fornire un peso dell'evidenza sufficiente per giungere alla conclusione che una sostanza presenta o non presenta una particolare proprietà pericolosa.*

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

*— non è effettuata la sperimentazione supplementare su animali vertebrati per quanto riguarda tale proprietà,*

*— può essere omessa la sperimentazione supplementare che non utilizza animali vertebrati.*

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

Il presente testo tratto dal regolamento REACH mette in evidenza la base giuridica che sottende la possibilità di utilizzare un caso basato sul peso dell'evidenza per l'adempimento delle prescrizioni in materia di informazione. Esso si riferisce specificamente all'utilizzo di evidenze desunte da varie fonti, mentre le informazioni provenienti da ciascuna fonte possono essere considerate insufficienti se prese singolarmente. Se è presente un peso dell'evidenza sufficiente, la sperimentazione su animali può essere omessa.

### **2.3. Perché il peso dell'evidenza è un concetto vantaggioso?**

Il concetto di *peso dell'evidenza* fornisce l'opportunità di utilizzare informazioni/studi meno attendibili quando sono messi insieme ad altre informazioni. Ciò risulta utile per lo sviluppo di una strategia di sperimentazione integrata. Se le informazioni sono considerate utili un'ulteriore sperimentazione può non essere necessaria.

## 3. FATTORI CHE CONTRIBUISCONO AL PESO DELL'EVIDENZA

### 3.1. Attendibilità, adeguatezza, pertinenza e quantità

I criteri in base ai quali viene assegnato un punteggio all'evidenza sono relativi alla sua attendibilità, pertinenza e adeguatezza (cfr. Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.4).

L'**attendibilità** viene misurata in base alla qualità dello studio, al metodo utilizzato, alla presentazione dei risultati e alla conclusione. Nel 1997, Klimisch et al. definivano l'attendibilità come una "valutazione della qualità intrinseca di un rapporto sperimentale o di una pubblicazione riferiti a una metodologia preferibilmente standardizzata e al modo in cui sono descritti la procedura sperimentale e i risultati per dare prova della chiarezza e della plausibilità dei risultati."

Per comunicare l'attendibilità deve essere assegnato un punteggio di Klimisch:

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

Altri esempi di strumenti per identificare la qualità comprendono i criteri di Hills per la valutazione della causalità in dati epidemiologici (Hill 1965), la classificazione delle sostanze chimiche in base al loro potenziale endocrino (Calabrese *et al*, 1997) e la valutazione del rischio ecologico (Menzie *et al*, 1996).

La **pertinenza** include la misura in cui i dati e le prove sono appropriati per l'identificazione di un particolare pericolo o la caratterizzazione dei rischi. Fra gli esempi di questioni che vanno tenute in considerazione nella valutazione della pertinenza vi sono:

- la pertinenza del materiale di prova: questo deve essere equivalente all'identità della sostanza presentata,
- la pertinenza del metodo e delle condizioni di sperimentazione: essi non devono essere eccessivamente differenti dalle linee guida sulla sperimentazione approvate a livello internazionale, la sostanza deve rientrare nell'ambito di applicabilità del metodo ecc.
- la pertinenza dell'end point: gli effetti analizzati in uno studio devono essere chiaramente correlati alla tossicità della sostanza (per esempio effetti fisici, effetti dovuti a fattori di complicazione non sono pertinenti)
- la pertinenza di metodi alternativi: per esempio, quando si utilizzano (Q)SAR, read across, approcci per categorie o *in vitro*, si deve verificare che questi siano applicabili alla sostanza (per esempio ambito di applicabilità dei modelli (Q)SAR, coerenza della categoria, pertinenza degli effetti *in vitro*).

L'**adeguatezza** rappresenta sostanzialmente l'utilità delle informazioni ai fini della valutazione dei pericoli e dei rischi. I dati disponibili devono consentire un processo

decisionale chiaro per poter stabilire se la sostanza soddisfa i criteri di classificazione e consentire la derivazione di valori DNEL/PNEC appropriati per la valutazione dei rischi.

La **quantità** costituisce anch'essa un criterio da tenere in considerazione ai fini della valutazione della solidità dell'evidenza. Il peso complessivo dell'evidenza si riferisce a più di uno studio o di un'informazione, maggiore è il loro numero meglio è, in particolare se si incontrano informazioni contraddittorie.

## 4. FASI PER LO SVILUPPO DI UN CASO BASATO SUL PESO DELL'EVIDENZA

### 4.1. Raccogliere tutte le informazioni pertinenti

Per cominciare a sviluppare il caso basato sul peso dell'evidenza, il dichiarante deve raccogliere tutte le informazioni da tutte le fonti possibili tra cui: letteratura pubblicata, read across derivante da sostanze chimiche analoghe/omologhe, previsioni (Q)SAR, dati ricavati da studi esistenti, studi *in vitro*, dati epidemiologici/di esperienza sull'uomo ecc. Come principio generale, maggiore è il numero di informazioni meglio è. In conformità con il regolamento REACH, i dichiaranti hanno l'obbligo di raccogliere ogni informazione pertinente sulle proprietà fisico-chimiche e sugli effetti (eco)tossicologici della sostanza.

Le seguenti fonti possono fornire informazioni utili:

- letteratura manualistica
- banche dati
- read across
- (Q)SAR
- studi con punteggio Klimisch 2, 3 e 4
- nuovi metodi di sperimentazione
- studi epidemiologici e altri dati sull'uomo

Il dichiarante ha l'obbligo di verificare se ha il diritto di utilizzare tali dati ai fini della registrazione, a norma dell'articolo 10 del regolamento REACH (si veda inoltre la Guida REACH alla condivisione dei dati).

#### 4.1.1. Informazioni ricavate da manuali e banche dati

Nel caso di sostanze chimiche sottoposte a studi esaurienti, per quanto riguarda i parametri fisico-chimici, tossicologici ed ecotossicologici ottenuti a partire da dati esaminati con un processo *inter pares*, può essere accettabile l'utilizzo di valori. È appropriato assegnare a tali fonti di dati esaminati con un processo *inter pares* un codice di attendibilità pari a (2), "valido con restrizioni", quando si considera l'attendibilità, dato che si presuppone che siano state consultate varie fonti di dati, che sia stata valutata la



metodologia di sperimentazione e l'identità della sostanza di prova, e che sia stato selezionato un valore attendibile e rappresentativo per tale end point. Se è stato condotto tale processo di analisi questo deve essere dichiarato nell'introduzione al manuale oppure deve essere contenuto nelle informazioni di sommario per una banca dati on line.

Nella Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R7a, tabella R.7.1-2 Fonti di dati fisico-chimici, sono forniti testi di riferimento e raccolte di dati utili che contengono dati fisico-chimici esaminati con un processo *inter pares*.

Banche dati on line come quelle disponibili nel portale dell'OCSE eChemPortal all'indirizzo

<http://webnet3.oecd.org/echemportal/Home.aspx>

rappresentano fonti di dati utili, in particolare se forniscono un riferimento per il valore selezionato. Dato che queste fonti di banche dati sono di solito a loro volta fonti derivate di dati, è opportuno controllare e fornire di riferimenti la fonte dei dati originale, piuttosto che citare direttamente la banca dati (oppure la fonte derivata di dati senza recuperarla). Banche dati come questi rappresentano valide risorse che devono essere utilizzate principalmente come fonte per evidenziare dove sono reperibili i dati.

Quando si utilizzano dati provenienti solo da fonti derivate, è essenziale sviluppare un approccio basato sul peso dell'evidenza, allo scopo di stabilire che per l'end point di interesse è stato selezionato un valore appropriato. Normalmente non è accettabile l'impiego di un'unica fonte derivata, esaminata con un processo *inter pares*, senza che questa sia accompagnata da un'ulteriore prova di supporto. Oltre a dati di supporto quali dati di fabbricazione, previsioni QSAR attendibili e/o dati derivanti da fonti che possono non essere state sottoposte a un processo di revisione *inter pares*, il fascicolo tecnico deve presentare valori ricavati da autorevoli fonti multiple di dati. Ai valori relativi alle proprietà fisico-chimiche ricavati dalle schede di dati di sicurezza dei materiali (MSDS) e a tutti gli altri dati tecnici della società può essere assegnata solo una classificazione di attendibilità pari a 4, non attribuibile, a meno che siano fornite informazioni dettagliate quali la metodologia sperimentale e la sostanza di prova, in modo da consentire la preparazione di un sommario (esauriente) di studio e una valutazione indipendente dell'attendibilità dello studio.

Bisogna sottolineare che è difficile ricavare conclusioni generali riguardanti l'attendibilità di ciascuna fonte di dati per un singolo parametro e chi svolge la verifica deve compiere ogni sforzo per garantire che l'identità della sostanza di prova, il metodo di sperimentazione e il risultato siano attendibili.

#### **4.1.2. Studi esistenti - Vecchi dati**

Non esiste una definizione per uno "studio vecchio" ma è possibile fare una distinzione tra studi che sono stati condotti in conformità con i principi di buona pratica di laboratorio (GLP) definiti nella direttiva 2004/10/CE e studi che sono stati condotti prima dell'elaborazione del programma GLP (1987). L'attendibilità di studi non-GLP deve essere verificata caso per caso con il sistema di assegnazione di punteggio di Klimisch e dipenderà ampiamente dalla qualità della relazione di studio. Un'altra distinzione può essere effettuata tra studi condotti secondo il regolamento della Commissione o le linee

guida OECD più recenti e quelli condotti secondo precedenti versioni delle linee guida. L'equivalenza con le nuove linee guida deve essere considerata caso per caso.

Nell'allegato XI, sezione 1.1, l'utilizzo di dati esistenti può essere considerato una valida giustificazione per reputare la sperimentazione scientificamente non giustificata laddove le condizioni stipulate siano soddisfatte.

Dati ricavati da vecchi studi che non sono stati condotti secondo le linee guida di sperimentazione correnti possono essere meno attendibili o pertinenti in quanto la linea guida/il metodo seguiti possono non essere in linea con quelli più recenti, in particolare la presentazione e la garanzia di qualità possono presentare alcune lacune. Per questo motivo, l'attendibilità di tali studi può essere inferiore e di conseguenza questo rende gli elementi inadeguati a essere considerati studi chiave. Tuttavia, essi possono essere adeguati per un approccio basato sul peso dell'evidenza o in qualità di studi di supporto.

Allo scopo di permettere all'ECHA di valutare questi dati non standard, il dichiarante deve fornire la maggiore quantità possibile di documentazione, che deve includere una descrizione dettagliata dello studio, il metodo di sperimentazione e il materiale di sperimentazione impiegati, eventuali deviazioni o anomalie e così via.

Se non sono presenti sufficienti informazioni per documentare un sommario esauriente di studio completo in IUCLID, è meglio presentare lo studio come studio di supporto.

#### **4.1.3. Read Across**

In un contesto di peso dell'evidenza, è possibile considerare l'utilizzo di read across derivante da una sostanza chimica analoga o da una categoria chimica (cfr. Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6 e Guida pratica 6: presentazione di read across e categorie).

#### **4.1.4. (Q)SAR**

Una previsione (Q)SAR valida può costituire ulteriore prova in un approccio basato sul peso dell'evidenza. Un'ulteriore guida all'utilizzo di dati (Q)SAR è disponibile presso l'ECHA (cfr. Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6 e Guida pratica 5: presentazione di una (Q)SAR).

Un esempio dell'utilizzo di (Q)SAR in un approccio basato sul peso dell'evidenza è il criterio di screening basato su una (Q)SAR per l'identificazione delle sostanze in relazione alla persistenza (P e vP). I risultati combinati dei tre modelli di stima BOWIN™ 2, 6 e 3 disponibili gratuitamente nel software EPI Suite (US-EPA 2000) possono essere utilizzati per determinare il grado di probabilità che il criterio P venga soddisfatto. Ulteriori informazioni sull'approccio sono disponibili nella tabella R. 11-2 e a pagina 23 della Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica - Capitolo R.11: valutazione PBT.

#### **4.1.5. Metodi di prova *in vitro* e nuovi metodi di prova**

Prove *in vitro* possono essere una fonte di evidenze nell'ambito di un caso basato sul peso dell'evidenza. Maggiori dettagli sull'utilizzo di prove *in vitro* sono forniti nella "Guida pratica 1: presentazione di dati *in vitro*".

La sezione 1.2 dell'allegato XI del regolamento REACH dichiara che nuovi metodi di prova, non ancora inclusi nei metodi di prova di cui all'articolo 13, paragrafo 3, e che possono essere ancora nella fase di prevalidazione, possono essere considerati in un approccio basato sul peso dell'evidenza.

#### **4.1.6. Dati storici sull'uomo**

Ai sensi dell'allegato XI, paragrafo 1.1.3, possono essere utilizzati dati storici sull'uomo come giustificazione per reputare la sperimentazione scientificamente non giustificata qualora siano soddisfatte le condizioni stipulate.

Dati epidemiologici e altre esperienze di esposizione dell'uomo, come avvelenamento accidentale o esposizione professionale, studi clinici o relazioni dei casi possono essere inclusi in maniera utile in un approccio basato sul peso dell'evidenza. Documentazione adeguata e attendibile deve essere fornita in relazione ai criteri dell'allegato XI, paragrafo 1.1.3, per la valutazione dell'adeguatezza dei dati.

## **4.2. Valutazione del pacchetto complessivo per trarre una conclusione su un end point**

### **4.2.1. Peso cumulativo: "unire" le informazioni**

I dati a disposizione che presi singolarmente possono risultare inadeguati a essere qualificati in quanto tali come studi chiave, possono tuttavia fornire informazioni esaustive qualora utilizzati in combinazione con altri studi, ovvero per consentire lo svolgimento di un'analisi basata sul peso dell'evidenza.

Tra gli esempi di studi inadeguati per essere qualificati come studi chiave figurano:

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

Con il peso cumulativo di informazioni è possibile soddisfare una prescrizione in materia di informazione specifica ai sensi del regolamento REACH.

Possono esistere diversi studi disponibili per la stessa sostanza di prova relativi allo stesso end point, che non sono reputati completamente attendibili. Tuttavia, se utilizzati collettivamente i risultati degli studi possono indicare un effetto approssimativamente alla stessa concentrazione e allo stesso tempo. In questi casi, può essere giustificato l'utilizzo di tutti gli studi in modo collettivo per arrivare a una conclusione su un end point specifico.

## **Esempi:**

1) Dati di tossicità validi sui pesci sono disponibili solo per un regime di esposizione breve (per esempio 24 ore). Possono essere disponibili prove superiori alle 96 ore che non possono però essere giudicate attendibili (per esempio a causa di una scarsa documentazione), ma che forniscono informazioni sul fatto che l'effetto principale si verifica entro le prime 24 ore. In questo caso può essere utilizzato il valore relativo alle 24 ore.

2) Da una prova di 72 ore sono resi disponibili dati di tossicità in relazione a diversi punti temporali. In questo caso, la curva tempo-effetto può consentire l'estrapolazione del valore sulle 96 ore.

Nella valutazione di dati esistenti, comunemente le informazioni complete sullo studio non saranno disponibili per valutare in modo completo e dettagliato tutte le considerazioni di cui sopra. Lo studio può essere tuttavia di buona qualità, il che consente di considerarne l'impiego come parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza. In queste circostanze, devono essere disponibili informazioni chiave che forniscano una certa sicurezza sul fatto che i dati di base sono di buona qualità. In tali circostanze risulta fondamentale sapere se la prova è stata condotta secondo linee guida di sperimentazione standardizzate. Il metodo di studio deve essere presentato. In aggiunta, devono essere inoltre fornite informazioni chiave nel fascicolo tecnico, ovvero: 1) l'identificazione della sostanza di prova, 2) la purezza del campione, 3) le specie di prova e 4) la durata della prova (ulteriori informazioni sono fornite nella sezione 8 della Guida alla registrazione).

### **4.2.2. Cosa fare in caso di risultati di studio contrastanti**

Un approccio basato sul peso dell'evidenza deve essere utilizzato quando sono disponibili diversi studi che forniscono risultati contrastanti. Il peso assegnato a ciascuno studio dipenderà dal caso e dal metodo di prova, dalla qualità dei dati e dall'end point in oggetto. Per esempio, il test di biodegradabilità rapida è noto per essere un metodo di prova rigoroso. Se si è in possesso di sei studi di scarsa qualità che mostrano che una sostanza non è facilmente biodegradabile e di uno studio di buona qualità che utilizza un metodo di prova raccomandato dal REACH che indica biodegradabilità rapida, normalmente sarà applicabile la conclusione di biodegradabilità rapida a motivo della rigidità di tale metodo di prova.

### **4.2.3. Parere di esperti**

Il parere di esperti è fondamentale nello sviluppo e nella valutazione del pacchetto di peso dell'evidenza. Per esempio, l'utilizzo di un giudizio scientifico accurato è importante quando si considerano l'attendibilità, la pertinenza e l'adeguatezza, integrando e confrontando diverse informazioni e assegnando un peso a ciascun dato. La persona che esprime tale giudizio scientifico deve avere competenza nell'ambito dell'end point o degli end point e dei metodi di studio pertinenti. L'esperto dovrà valutare l'attendibilità, la pertinenza e l'adeguatezza dei dati disponibili e giudicare se l'evidenza combinata è sufficiente a ricavare una conclusione circa le proprietà o gli effetti potenziali della sostanza.

Nel processo di valutazione di tutte le informazioni disponibili in conformità con l'allegato VI, fase 1, del regolamento REACH, i dati derivanti da fonti diverse rispetto alle

prove che considerano in maniera specifica un end point e descritte negli allegati da VII a X, possono essere applicati in un approccio basato sul peso dell'evidenza. Nel caso in cui i dati di prova derivanti da prescrizioni del regolamento REACH non possano essere disponibili o non consentano una conclusione definitiva, l'utilizzo di altre informazioni (derivanti da fonti diverse dalle prove che considerano in modo specifico un end point e che forniscono informazioni di valore), e di un parere di esperti, può rendere possibile il raggiungimento di una conclusione.

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

### **Esempio di parere di esperti**

Viene fornito qui un esempio di una conclusione realizzata utilizzando il parere di esperti di un approccio basato sul peso dell'evidenza per l'irritazione degli occhi *in vivo* di conigli:

- valutazione di studi esistenti su animali (prove *in vivo*): irritazione cutanea acuta su ratti e conigli negativa; LLNA su topi indicava che la sostanza è un possibile allergene cutaneo
- altri dati disponibili (derivanti da schede di dati sulla sicurezza, banche dati e ricerche su internet) indicavano irritazione cutanea negativa, irritazione degli occhi positiva e sensibilizzazione cutanea
- analisi SAR (con l'utilizzo di DEREK<sup>1</sup>): nessun allarme strutturale per quanto riguarda l'irritazione oculare;
- irritazione degli occhi *in vitro* – negativa
- unico caso di esposizione umana – positivo
- proprietà fisico-chimiche – idroliticamente instabile

Dopo la valutazione dell'evidenza si è concluso che la sostanza presenta il potenziale per provocare irritazione oculare sull'uomo e così un'ulteriore sperimentazione relativa all'irritazione degli occhi *in vivo* non è stata reputata necessaria.

### **4.3. Come effettuare la presentazione in IUCLID**

Dopo aver svolto le fasi precedenti, la fase successiva nell'utilizzo di un approccio basato sul peso dell'evidenza per soddisfare le prescrizioni in materia di informazione relative a un end point consiste nel presentare il caso basato sul peso dell'evidenza nella sezione dell'end point nel fascicolo di IUCLID 5. Per ciascuna evidenza il dichiarante deve creare singoli record di studio dell'end point e contrassegnare ciascun record come "weight of evidence" (peso dell'evidenza), e quindi fornire le informazioni sotto forma di sommari esaurienti di studio (stessi campi di uno studio chiave). È consigliabile procedere in tal modo anche per i fascicoli relativi a tonnellaggi da 1 a 10, sebbene ciò non sia imposto dal testo giuridico.

---

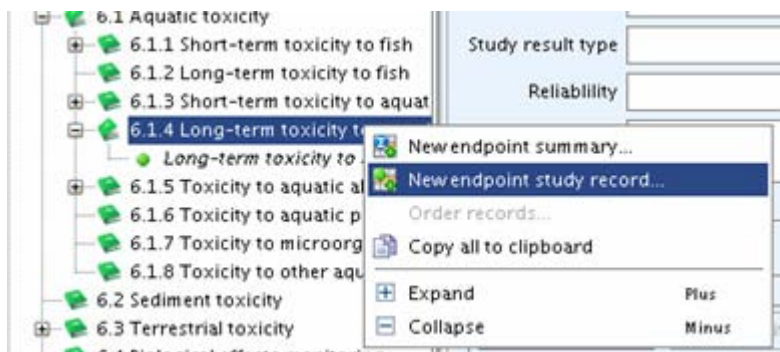
<sup>1</sup> *Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge*: stima deduttiva di rischio ricavata da informazioni esistenti, un programma informatico che prevede sulla base dell'analisi della struttura chimica se una sostanza chimica è tossica per gli esseri umani, altri mammiferi e batteri.

Ciascun record di studio dell'end point presentato come parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza deve essere compilato in conformità con le regole di controllo della completezza tecnica (TCC), altrimenti non supererà il TCC (cfr. Manuale per la presentazione dei dati 5 Come completare un fascicolo tecnico per registrazioni e notifiche PPORD, versione 2.2).

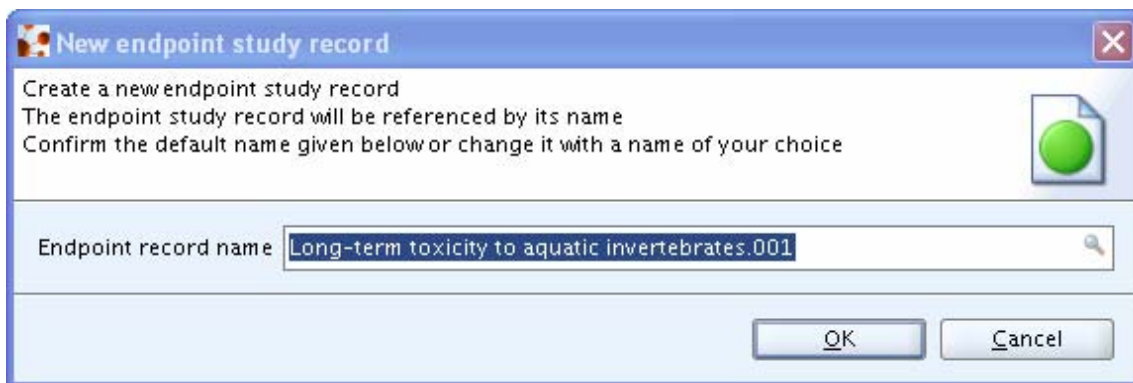
Se per uno studio che si intende includere in un approccio basato sul peso dell'evidenza si dispone di un livello di documentazione insufficiente per l'adempimento delle prescrizioni relative a un sommario esauriente di studio, è possibile considerare la preparazione di un sommario di studio contenente i dettagli di cui si dispone e contrassegnarlo come studio di supporto anziché come peso dell'evidenza (si noti che la presentazione unicamente di studi di supporto in relazione a un end point non è sufficiente). In alternativa, quando anche i campi minimi IUCLID necessari per un sommario esauriente di studio (cfr. Manuale dell'utente finale IUCLID) non possono essere compilati, il dichiarante può selezionare il "purpose flag" (indicatore di finalità) come peso dell'evidenza, e poi selezionare "Data waiving" (deroga ai dati) come: studio non giustificato scientificamente. Il dichiarante in questo caso deve compilare il campo "Justification for Data waiving" (giustificazione per la deroga ai dati): per esempio, "le informazioni non derivano da una presentazione di prova, e i campi minimi necessari non possono essere compilati". Gli altri campi nei blocchi "administrative data" (dati amministrativi) (come "study result type" (tipo di risultato dello studio) e "reliability" (attendibilità)), "data source" (fonte dei dati), "materials and methods" (materiali e metodi) e "results and discussion" (risultati e discussioni) devono essere compilati per quanto possibile.

Per maggiori informazioni consultare la sezione 4.4.3, pagine da 47 a 50 del Manuale per la presentazione dei dati – Parte 5: Come completare un fascicolo tecnico per registrazioni e notifiche PPORD (versione 2.2).

Per creare un record di studio dell'end point andare all'albero delle sezioni della sostanza e fare clic sulla sezione dell'end point pertinente. Fare clic sul pulsante destro del mouse e selezionare "New end point study record" (nuovo record di studio dell'endpoint).

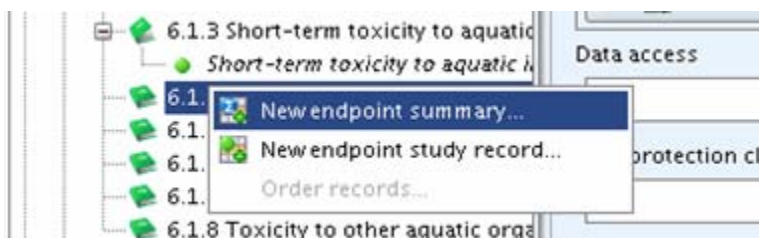


Digitare il nome del record dell'end point e selezionare "ok".



Selezionare l'identificatore di finalità come "weight of evidence" e selezionare "all fields" (tutti i campi) nell'indicatore del livello di dettaglio nella barra di menu, spuntare "robust study summary" (sommario esauriente di studio). Dopo aver compilato tutti i campi necessari per il sommario esauriente di studio salvare e procedere alla creazione di un nuovo record di studio dell'end point per la successiva fonte di studio/informazioni che compone il caso basato sul peso dell'evidenza. Continuare a creare record di studio dell'end point per ciascuna parte dell'evidenza a supporto del pacchetto relativo all'end point. Se non è possibile compilare tutti i campi necessari per il sommario esauriente di studio, selezionare l'identificatore di finalità per indicare "supporting study" (studio di supporto) al posto di peso dell'evidenza o selezionare l'indicatore di finalità come "weight of evidence" e "Data waiving: study not scientifically justified" (deroga ai dati: studio non giustificato scientificamente) con una giustificazione di supporto.

Infine, creare un "Endpoint study summary" (sommario di studio dell'end point) per fornire una valutazione di tutte le informazioni generali fornite nei diversi record di studio dell'end point contrassegnati come "weight of evidence" e fornire dettagli sul fondamento per ricavare una conclusione da questa evidenza.



Il dichiarante deve utilizzare le informazioni disponibili nell'ambito dei record di studio dell'end point per il caso basato sul peso dell'evidenza. Questo deve essere ben documentato e tutti gli studi devono essere discussi per giustificare la conclusione finale.

Istruzioni su come compilare tecnicamente i sommari dell'end point sono fornite nella sezione E del Manuale dell'utente finale di IUCLID, negli orientamenti sull'"end point summary record" (record di sommario dell'end point) specifico per ciascun end point. Si noti che le informazioni incluse nel sommario dell'end point in IUCLID 5 possono essere estratte automaticamente per formare sezioni specifiche della relazione sulla sicurezza chimica utilizzando il plug-in CSR.

Il campo “Key value for chemical safety assessment” (valore chiave per la valutazione della sicurezza chimica) deve essere compilato almeno per gli end point che sono utilizzati come parametri di ingresso pertinenti nella valutazione della sicurezza chimica.

The screenshot displays a software interface for chemical safety assessment. On the left is a navigation tree with categories 0 through 4.3, with '4.8 Water solubility' selected and highlighted in red. The main window shows the 'Endpoint summary: Water solubility' for 'Administrative Data'. The 'Short description of key information' field contains 'Surrogate material: experimental value 7 mg/l' and 'QSAR: Insoluble < 0.1 mg/l', with a red checkmark. The 'Key value for chemical safety assessment' field is highlighted in red and contains 'Water solubility 0.1 mg/L at the temperature of 20 °C', also with a red checkmark. The 'Discussion' section contains a text box with a red checkmark, stating: 'An experimentally derived value is available on a surrogate material. However, this value is considered to be high and unrealistic for a relatively high molecular weight hydrocarbon substance such as the one referred to in this dossier. Accurate measurements of the water solubility of high molecular weight hydrocarbons are notoriously difficult. QSAR values predict values 8-9 orders of magnitude lower. The solubility of this substance is predicted to be in the range of 0.1 - 1.0 picogrammes/litre. Even the starting materials have water solubilities predicted to be well below 0.1 mg/l. Bearing this in mind, it can be concluded that the substance is highly insoluble in water (water solubility 0.1 mg/l)'. At the bottom, there is an 'Attached document(s)' section with buttons for 'Add...', 'Edit...', 'Delete', 'Move up', and 'Move down'.



## 5. IL PESO DELL'EVIDENZA IN PRATICA

Lo scopo della presente sezione è di fornire un riassunto e una migliore comprensione di cosa in particolare l'ECHA richiede ai dichiaranti che utilizzano l'approccio basato sul peso dell'evidenza e di riflettere sulle esperienze acquisite fino a ora.

### 5.1. Elementi principali del peso dell'evidenza

Alcuni degli aspetti principali che l'ECHA richiede ai dichiaranti sono:

- che essi presentino correttamente il pacchetto del peso dell'evidenza nel fascicolo creando singoli record di studio dell'end point per ciascuna parte dell'evidenza. Questi devono essere "completi" secondo le norme del controllo della completezza tecnica (TCC), vale a dire soddisfare le prescrizioni per un sommario esauriente di studio, altrimenti esiste la possibilità che il fascicolo non superi il controllo della completezza tecnica (TCC). Il dichiarante deve inoltre preparare un sommario di studio dell'end point dove siano riassunti i risultati relativi all'end point nonché il principio su cui si fonda la conclusione raggiunta dal dichiarante.
- che siano forniti dati sufficienti per ciascuna parte del peso dell'evidenza per consentire all'ECHA di valutare l'evidenza complessiva e che le informazioni combinate consentano un giudizio razionale sulle proprietà fisico-chimiche, ecotossicologiche e tossicologiche (pericolose) di una sostanza.
- che il giudizio del dichiarante sia chiaramente documentato e presentato in modo tale da consentire all'ECHA di valutare l'evidenza complessiva in modo univoco.

### 5.2. Esperienze con fascicoli di registrazione

Sulla base dell'esperienza relativa all'utilizzo del peso dell'evidenza fino a oggi, i dichiaranti non si affidano in modo appropriato a tale approccio per utilizzare nel modo migliore le diverse fonti delle informazioni esistenti che non sono sufficientemente adeguate.

Alcuni dichiaranti presentano solo un record di studio dell'end point per il proprio caso basato sul peso dell'evidenza. L'ECHA accetta solamente un approccio basato sul peso dell'evidenza se questo è convalidato da diversi record di studio dell'end point insieme a una documentazione appropriata relativa alle varie fonti di evidenza.

In generale, il livello di dettaglio fornito dai dichiaranti è insufficiente per supportare l'evidenza presentata. In molti casi l'ECHA non può dunque valutare le conclusioni dei dichiaranti.

I dichiaranti contrassegnano spesso in modo scorretto un record di studio dell'end point come "weight of evidence" invece che "Data Waiving", per spiegare che la prova non

deve essere condotta sulla base della colonna 2 degli allegati VII-X. In particolare, quando può essere utilizzata un'argomentazione comprovata per giustificare il mancato svolgimento di una prova sulla base di mancanza di esposizione, i dichiaranti non devono indicare il record di studio dell'end point come "weight of evidence", ma devono invece indicare una deroga ai dati, selezionando il motivo "exposure considerations" (considerazioni di esposizione). Questi devono poi fornire una giustificazione quantitativa adeguata basata sullo scenario o sugli scenari di esposizione sviluppati nella relazione sulla sicurezza chimica (CSR).

### 5.3. Studio di un caso 1: applicazione adeguata di un approccio basato sul peso dell'evidenza

Lo studio di un caso riportato in appresso illustra una situazione in cui l'ECHA ha considerato che l'approccio basato sul peso dell'evidenza fosse stato applicato in modo corretto.

Più specificamente, la presente spiegazione si basa su due record di studio dell'end point che sono presentati per l'end point relativo alla solubilità in acqua, nonché su un sommario di studio dell'end point allegato.

Il primo record di studio dell'end point (a) costituisce un risultato sperimentale per una sostanza strutturalmente correlata (read-across), l'indicatore di finalità è quello del peso dell'evidenza, la casella sommario esauriente di studio è spuntata e il campo di dettaglio mostrato è selezionato come "all fields". In questo caso, tutti i campi pertinenti che devono essere compilati per un sommario esauriente di studio (RSS) sono stati compilati, compresa l'interpretazione e la conclusione del dichiarante. Un dichiarante può decidere di allegare inoltre un documento o una relazione di supporto nel record di sommario dell'end point.

The screenshot displays the 'Endpoint study record: Water solubility.001' in the ECHA REACH registration system. The interface is divided into several sections:

- Navigation:** A tree view on the left shows the hierarchy of data points, with '4.8 Water solubility' and its sub-entry 'Water solubility.001' highlighted.
- Administrative Data:** This section contains various fields:
  - Purpose flag:** Set to 'weight of evidence'. A red callout box points to this field with the text 'Weight of evidence flagged'.
  - Robust Study Summary:** A checkbox labeled 'robust study summary' is checked. A red callout box points to it with the text 'Robust Study Summary provided'.
  - Study result type:** Set to 'read-across from supporting substance'.
  - Reliability:** Set to '2 (reliable with restrictions)'.
  - Rationale for reliability:** Text input field containing: 'Read across from experimental result for a structural analogue. OECD Guideline followed. However some difficulties in getting consistent and low water solubility substance'.
- Data source:** A table listing references:
 

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic so...	Testing laboratory	Report no.	Owner company	Com...
study report	House, A	2005	Water Solubility Assessment of xx		wxyz, Laboratory, Finland	05-14	XYO plastics	✓
- Data access:** Fields for 'data submitter is data owner' and 'Data protection claimed' (set to 'yes, but willing to share').

**Test materials**

Test material equivalent to submission substance identity  
no ✓

Test material identity

Identifier	Identity
CAS name	22222-XX-X ✓

Details on test material

Name of test material (as cited in study report): nyrs12  
Molecular formula (if other than submission substance): Cx/Cl polyxxx ✓  
Molecular weight (if other than submission substance): xxx

Confidential details on test material

Details on methods

Water purity: ASTM type 1 ultra pure.  
Analysis conducted by xxx Laboratories Ltd. Measured TOC by method E23478 - combustion IR. Specifications: Blank <0.30mg/l, spike range from 80-130% (result of 113%), Duplicate 7.5. ✓

Any other information on materials and methods incl. tables

Il record di studio dell'end point (b) era relativo a una previsione (Q)SAR. L'indicatore di finalità è stato nuovamente selezionato come peso dell'evidenza e sono stati compilati tutti i campi necessari per un sommario esauriente di studio.

Navigation

Endpoint study record: Water solubility.002

**Administrative Data**

weight of evidence 
 Robust study summary  used for classification

Data waiving

Justification for data waiving

Study result type: (Q)SAR ✓

Reliability: 2 (reliable with restrictions) ✓

Rationale for reliability: Model considered reliable by OECD ✓

**Data source**

Reference ✓

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company stud
other: QSAR Model xxx	US EPA	2001	EPI Suite v3.11	http://epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm				

Data access

data published ✓

Data protection claimed

**Robust Study Summary provided**

**Weight of evidence flagged**

## Materials and methods

### Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations		
Add...	Edit...	Delete	Move up	Move down

### Type of method

other:

### Principles of method if other than guideline

QSAR using WSKOWIN v1.41. QSAR method is appropriate because this substance is sufficiently insoluble that reliable experimental measurement is exceedingly difficult.

### GLP compliance

no

### Test materials

#### Test material equivalent to submission substance identity

yes

#### Test material identity

Identifier	Identity			
CAS number	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX <input checked="" type="checkbox"/>			
Add...	Edit...	Delete	Move up	Move down

#### Details on test material

Model run with following SMILES code structure to represent test material   
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Il sommario dell'end point è stato creato per contemplare i principali risultati dei singoli record di studio dell'end point. Qui, il dichiarante è stato in grado di documentare ulteriormente come abbia verificato questa particolare proprietà per la sostanza in base al peso dell'evidenza.

The screenshot displays a software interface for managing endpoint data. On the left, a navigation tree lists various properties, with '4.8 Water solubility' and its sub-item 'Water solubility' highlighted. The main window shows the 'Endpoint summary: Water solubility' with the following sections:

- Administrative Data:** Includes a 'Detail level' dropdown set to 'all fields' and a 'Discussion' link.
- Short description of key information:** Contains the text 'Surrogate material: experimental value 7mg/l' and 'QSAR: Insoluble<0.1mg/l', both marked with a red checkmark.
- Key value for chemical safety assessment:** A red box highlights this section, which contains the input 'Water solubility 0.1 mg/L at the temperature of 20 °C', also marked with a red checkmark.
- Discussion:** A text area with a rich text editor toolbar containing the following text: 'An experimentally derived value is available on a surrogate material. However, this value is considered to be high and unrealistic for a relatively high molecular weight hydrocarbon substance such as the one referred to in this dossier. Accurate measurements of the water solubility of high molecular weight hydrocarbons are notoriously difficult. QSAR values predict values 8-9 orders of magnitude lower. The solubility of this substance is predicted to be in the range of 0.1-1.0 picogrammes/litre. Even the starting materials have water solubilities predicted to be well below 0.1mg/l. Bearing this in mind, it can be concluded that the substance is highly insoluble in water (water solubility 0.1mg/l)', marked with a red checkmark.
- Attached document(s):** A section with buttons for 'Add...', 'Edit...', 'Delete', 'Move up', and 'Move down'.

## 5.4. Studio di un caso 2: applicazione inadeguata di un approccio basato sul peso dell'evidenza

Lo studio di un caso che segue illustra una situazione in cui l'ECHA ha ritenuto che l'approccio basato sul peso dell'evidenza è stato applicato in modo errato. Si noti che non sono state presentate qui tutte le schermate di IUCLID dato che molti campi erano vuoti.

Questo era un unico record di studio dell'end point contrassegnato come peso dell'evidenza che presenta uno studio sperimentale con un valore Klimisch di 4.

The screenshot displays the IUCLID interface for an endpoint study record titled "Acute toxicity: inhalation.001". The left sidebar shows a navigation tree with categories 0 through 13. The main area is divided into sections: "Administrative Data", "Data source", and "Data access".

**Administrative Data:**

- EU: REACH
- Purpose flag: weight of evidence (highlighted with a red callout: "Flagged as Weight of Evidence")
- Data waiving: [empty]
- Justification for data waiving: [empty]
- Study result type: experimental result
- Study period: 1980
- Reliability: 4 (not assignable) (highlighted with a red callout: "Reliability of 4!")
- Rationale for reliability: Only a summary available

**Data source:**

Reference

Reference type	Author	Year	Title	Bibliographic s...	Testing laborat...	Report no.	Owner company	Company study...	Report date
study report	Dr. J. Oppooluuytt.	1980	Four hour acute dust inhalation toxicity study in rats of xxx				name of comp		

**Data access:**

- data submitter has Letter of Access: [empty]
- Data protection claimed: [empty]

**Cross-reference to same study:**

[empty]

**Materials and methods**

Test type

Limit test

Test guideline

Qualifier	Guideline	Deviations
equivalent or similar to	OECD Guideline 403 (Acute Inhalation Toxicity)	yes

Principles of method if other than guideline

CLP compliance

**Test materials**

Test material equivalent to submission substance identity

Test material identity

Identifier	Identity

Details on test material

Questo non era sufficiente per effettuare una valutazione e non è soddisfacente per l'adempimento delle prescrizioni in materia di informazione. In questo caso vi è il forte rischio che al dichiarante sia richiesto di condurre la prova nell'ambito delle condizioni imposte dall'ECHA. Di conseguenza, è importante che il dichiarante sviluppi un pacchetto di evidenza più solido ricavando informazioni da fonti aggiuntive e che documenti meglio le prove e i principi delle conclusioni per l'end point.

## 6. CONCLUSIONE

Il peso dell'evidenza rappresenta un approccio utile per soddisfare le prescrizioni in materia di informazione e per evitare sperimentazioni non necessarie. Esso utilizza tutte le informazioni disponibili e considera tutte le possibili evidenze per un end point. Per prima cosa, questo implica la raccolta di tutte le informazioni disponibili, e maggiore è il numero di informazioni meglio è. La fase successiva richiede il parere di esperti per valutare le informazioni raccolte e considerare se è possibile sviluppare un caso basato sul peso dell'evidenza. Si deve fare ricorso alla competenza relativa all'end point in questione. Ogni caso sarà differente. Il peso non sarà sempre sufficiente a evitare ulteriore sperimentazione ma almeno può aiutare a individuare la prova più adatta (vale a dire la strategia di sperimentazione integrata).

Prima della pubblicazione della presente guida, il peso dell'evidenza è stato applicato principalmente in maniera inappropriata o inadeguata. L'ECHA continuerà a controllare i riferimenti a tale approccio e richiede ai dichiaranti di applicarlo per presentare le diverse evidenze in IUCLID con un livello sufficiente di dettaglio e di documentazione. Documentazione e argomentazione chiare e trasparenti sono essenziali per consentire all'ECHA di valutare le linee di evidenza.



## ULTERIORI INFORMAZIONI

- **Guida REACH** alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_it.htm?time=1259066690](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_it.htm?time=1259066690)

In particolare:

- Volume 1: Parte B valutazione dei pericoli
  - Volume 3: Capitolo R.4 valutazione delle informazioni disponibili
  - Volume 4: Capitolo R.7a guida specifica per gli end point relativa alle proprietà fisico-chimiche e alla salute dell'uomo
  - Volume 5: Capitolo R.7b guida specifica per gli end point relativa all'ambiente
  - Volume 6: Capitolo R.7c guida specifica per gli end point
- **Presentazione webinar** – Peso dell'evidenza – sito web dell'ECHA  
[http://www.echa.europa.eu/news/webinars\\_presentations\\_en.asp](http://www.echa.europa.eu/news/webinars_presentations_en.asp)
  - **Manuale per la presentazione dei dati 5:** Come completare un fascicolo tecnico per registrazioni e notifiche PPORD (versione 2.2) – sito web dell'ECHA  
[http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl\\_tech\\_dossier\\_manual.pdf](http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl_tech_dossier_manual.pdf)
  - **Manuale OCSE per l'analisi di sostanze chimiche HPV capitolo 3 Valutazione dei dati**  
<http://www.oecd.org/dataoecd/60/46/1947501.pdf>
  - **Guide pratiche ECHA** sulle prescrizioni in materia di informazione, sei documenti di guida pratica su prescrizioni in materia di informazione saranno pubblicati sul sito web dell'ECHA entro la fine di marzo 2010.
  - **Guida alla registrazione**  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/registration\\_it.pdf?version=28%2008%2009](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/registration_it.pdf?version=28%2008%2009)
  - **Guida e supporto IUCLID: Manuale dell'utente finale**  
<http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public>

## RIFERIMENTI

### **Manuale dell'utente finale IUCLID**

<http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentationtype=public>

**Manuale per la presentazione dei dati 5:** Come completare un fascicolo tecnico per registrazioni e notifiche PPORD (versione 2.2)

[http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl\\_tech\\_dossier\\_manual.pdf](http://echa.europa.eu/doc/reachit/compl_tech_dossier_manual.pdf)

**Guida REACH** su prescrizioni in materia di informazione e valutazione della sicurezza chimica

Volume 3: Capitolo R.4 Valutazione delle informazioni disponibili

[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_it.htm?time=1259066690](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_it.htm?time=1259066690)

**Guida REACH** Volume 4 Capitolo R7a, Tabella R.7.1-2 Fonti di dati fisico-chimici

[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_it.htm?time=1259066690](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_it.htm?time=1259066690)

**Regolamento REACH** (CE) n. 1907/2006

[http://echa.europa.eu/legislation/reach\\_legislation\\_en.asp](http://echa.europa.eu/legislation/reach_legislation_en.asp)

**Guida REACH** sulla condivisione di dati

[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/data\\_sharing\\_en.pdf](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/data_sharing_en.pdf)

**Guide pratiche ECHA** sulle prescrizioni in materia di informazione  
sei documenti di guida pratica su prescrizioni in materia di informazione saranno pubblicati sul sito web dell'ECHA entro la fine di marzo 2010.

Weed, Douglas L., Weight of Evidence: A Review of Concept and Methods. Risk Analysis, vol. 25, numero 6, pagine 1545-1557, dicembre 2005

Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? Journal of the Royal Society of Medicine, 58, 29530

Edward J. Calabrese, Edward J. Stanek, Robert C. James, and Stephen M. Roberts; Soil Ingestion: A Concern for Acute Toxicity in Children. Environmental Health Perspectives Volume 105, numero 12, pagine 1354-1358 dicembre 1997

Menzie CA, Henning MH, Cura J, Finkelstein K, Gentile J, Maughan J, Mitchell D, Petron S, Potocki B, Svirsky S, Tyler P. Special report of the Massachusetts weight-of-evidence workgroup: A weight-of-evidence approach for evaluating ecological risks. Hum Ecol Risk Assess 1996; 2(2):277-304.

Klimisch, H.-J., Andreae, M., Tillmann, U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 25, 1-5.

OECD 2004 ENV/JM/TG 2004 26 Rev 1 OECD Guideline for Testing of Chemicals: Principles and strategies related to the testing of Degradation of Organic Chemicals

**European Chemicals Agency**

P.O. Box 400 FI-00121 Helsinki

<http://echa.europa.eu>