



## Avis aux opérateurs

### **Modalités de validation des méthodes alternatives utilisées dans le cadre des tests de sécurité précliniques BPL pour les produits cosmétiques**

Ce document a pour objectif d'apporter aux installations d'essai concernées par la mise en œuvre de tests de sécurité précliniques réalisés en conformité avec les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) les informations nécessaires concernant les exigences des autorités réglementaires en matière de requis concernant le contenu des dossiers de validation lors de la mise en œuvre de méthodes alternatives.

Le Règlement (CE) N° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques définit, entre autres, le contenu du dossier d'information sur le produit. Ce dossier contient notamment un rapport sur la sécurité du produit cosmétique.

Les études de sécurité précliniques visées dans l'évaluation de la sécurité prévue dans ce rapport et effectuées après le 30 juin 1988 pour évaluer la sécurité d'un produit cosmétique doivent être conformes à la législation communautaire relative aux principes des BPL en vigueur au moment où l'étude a été réalisée ou aux autres normes internationales reconnues comme équivalentes par la Commission ou l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA).

Le règlement (CE) N° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 prévoit et encourage l'utilisation des méthodes alternatives (considérants 40 à 45) ; ces méthodes alternatives permettant en effet de limiter l'utilisation des ressources animales, dont l'utilisation a été définitivement proscrite dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques depuis le 11 mars 2013.

Le considérant 42 précise que les méthodes alternatives utilisées doivent avoir été validées au niveau communautaire, ou approuvées comme scientifiquement validées, par le Centre européen pour la validation de méthodes alternatives (ECVAM) devenu depuis 2011 le laboratoire de référence de l'union européenne concernant les méthodes alternatives à l'expérimentation animale (EURL ECVAM) et en tenant compte de l'évolution de la validation de ces méthodes au sein de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Lors de la réalisation d'inspections visant à vérifier les études de sécurité précliniques réalisées sur des produits cosmétiques et déclarées en conformité avec les principes des BPL, il peut donc être demandé d'apporter la preuve de la validation des méthodes alternatives mises en œuvre.

Selon les paramètres de toxicité évalués et l'existence ou non d'une méthode validée déterminant les mêmes effets toxicologiques, les attendus de validation peuvent être différents.

Le tableau en annexe permet de résumer et de clarifier les requis nécessaires à une validation appropriée en fonction du type de méthode utilisée ainsi que les documents de preuve attendus lors des inspections. Les dossiers de validation doivent ainsi répondre à ces requis. Par ailleurs, ces dossiers doivent être disponibles pour consultation au sein de l'installation d'essai lors des inspections.

## ANNEXE : TABLEAU RECAPITULATIF DES ELEMENTS DE VALIDATION REQUIS

Type de méthode mise en œuvre en étude BPL	Requis attendus par l'ANSM et devant être disponibles au sein de l'installation d'essai
<p>1/ <b>Méthode décrite dans une ligne directrice</b> OCDE ou validée par l'ECVAM (ou autre organisme équivalent) ou dans un arrêté <b>et suivie</b> par l'installation d'essai.</p>	<p>Preuves de compétences décrites dans la ligne directrice, historique des témoins et autres modalités décrites dans la ligne directrice suivie et mise en œuvre au sein de l'installation d'essai.</p>
<p>2/ <b>Méthode décrite dans une ligne directrice</b> OCDE ou validée par l'ECVAM ou dans un arrêté et suivie par l'installation d'essai <b>avec certaines différences techniques mineures</b> (exemple : nombre de cellules ensemencées, modification d'un temps d'incubation,...)</p>	<p>Preuves de compétences, historique des témoins et autres modalités décrites dans la ligne directrice suivie et mise en œuvre au sein de l'installation d'essai  <b>et</b>  preuves de comparaison des différences avec une conclusion sur l'absence d'impact des différences de la méthode mise en œuvre  <b>et</b>  formalisation dans le plan d'étude des différences ou report dans le rapport final d'une déviation au plan d'étude si la ligne directrice est citée dans le plan d'étude</p>
<p>3/ <b>Méthode décrite par une ligne directrice</b> OCDE ou validée par l'ECVAM ou dans un arrêté et suivie par l'installation d'essai, <b>mais sur une catégorie d'éléments d'essai exclue</b></p>	<p>Preuves de compétences, historique des témoins et autres modalités décrites dans la ligne directrice suivie et mise en œuvre au sein de l'installation d'essai  <b>et</b>  preuves de validation de la détection du paramètre toxicologique en utilisant, par exemple, un élément d'essai chargé avec une référence positive citée dans la ligne directrice  résultats documentés concernant le seuil de détection (courbe dose-réponse témoin positif)  <b>et</b>  mise en œuvre d'un contrôle positif représentatif de la catégorie d'élément d'essai à chaque essai et suivi de l'historique des témoins. Vérification de l'absence d'inhibition liée à la catégorie de l'élément d'essai considéré  <b>et</b>  formalisation dans le plan d'étude des différences ou dans le rapport final par une déviation au plan d'étude si la ligne directrice est citée dans le plan d'étude</p>
<p>4/ <b>Méthode décrite dans une ligne directrice</b> OCDE ou validée par l'ECVAM ou dans un arrêté suivie par l'installation d'essai, <b>mais avec une différence dans les niveaux de prédictivité</b></p>	<p>Preuves de compétences, historique des témoins et autres modalités décrites dans la ligne directrice suivie et mise en œuvre au sein de l'installation d'essai  <b>et</b>  justification des modifications des niveaux de prédictivité (rationnel)  validation des nouveaux niveaux de prédictivité (avec historique ou en comparaison avec une autre méthode validée) notamment validation des seuils ou des limites pour chaque niveau  <b>et</b>  formalisation dans le plan d'étude des différences ou création dans le rapport final d'une déviation au plan d'étude si la ligne directrice est citée dans le plan d'étude</p>

<p>5/ <b>Méthode décrite dans une ligne directrice</b> OCDE ou validée par l'ECVAM ou dans un arrêté et suivie par l'installation d'essai, mais <b>avec une méthode analytique différente</b></p>	<p>Preuves de compétences, historique des témoins et autres modalités décrites dans la ligne directrice suivie et mise en œuvre au sein de l'installation d'essai  <b>et</b>  comparaison de la prédictivité avec les résultats obtenus par une méthode validée  <b>et</b>  résultats disponibles sur la détermination du seuil de détection, de la reproductibilité, de la répétabilité et tout autre paramètre pertinent de validation  <b>et</b>  information claire dans le plan d'étude et le rapport final de l'utilisation d'une méthode mettant en jeu une méthode analytique différente que celle indiquée dans la ligne directrice correspondante</p>
<p>6/ <b>Méthode en cours de validation</b> par l'ECVAM ou l'OCDE</p>	<p>Si la nouvelle méthode n'est pas validée mais est en étape finale de validation, il devra être établi :  la comparaison de la méthode mise en œuvre avec une méthode validée correspondante  <b>et</b>  les données de validation contenant notamment les preuves de compétences de la méthode, la détermination du seuil de détection, sa sensibilité, sa spécificité le cas échéant, les résultats d'essais de répétabilité, de reproductibilité, le choix et les résultats des témoins négatifs et positifs  <b>et</b>  les modes opératoires normalisés (MON) détaillant le protocole et la méthodologie pour l'analyse des résultats.</p> <p>Si la validation est par la suite compromise au sein de l'ECVAM, les études ne pourront pas conserver la conclusion de leur conformité aux BPL</p>
<p>7/ <b>Méthode non validée par l'OCDE ou l'ECVAM mais très proche d'une méthode validée (même système d'essai, même paramètres de toxicité)</b>  Exemple : irritation vaginale ou buccale sur épiderme humain reconstruit avec un système d'essai d'un fournisseur différent de ceux cités dans la ligne directrice  Méthode décrite par le fournisseur du système d'essai ou par le donneur d'ordre</p>	<p>Preuves de compétences, historique des témoins et autres modalités décrites dans la ligne directrice suivie et mise en œuvre au sein de l'installation d'essai  <b>et</b>  documentation technique (notamment les MON) du fournisseur ou du donneur d'ordre  Lorsque le document provient d'une source externe, l'installation d'essai doit détenir le dossier de validation (rapport) ou au minimum le procès-verbal de validation.  Pour un paramètre de toxicité critique (hors irritation), une validation complète doit être disponible  <b>et</b>  formalisation dans le plan d'étude des différences ou création dans le rapport final d'une déviation au plan d'étude si la ligne directrice est citée dans le plan d'étude (irritation) <b>ou</b> (hors irritation) information claire dans le plan d'étude et le rapport final de l'utilisation d'une méthode mettant en jeu un système d'essai d'origine différente de celles indiquées dans la ligne directrice correspondante</p>
<p>8/ <b>Méthode non validée</b> par OCDE ou ECVAM, nouveau système d'essai <b>mais même paramètres de toxicité qu'une méthode existante</b> (exemple : phototoxicité sur épithélium humain reconstruit et non sur cellules 3T3)</p>	<p>Preuves de compétences, historique des témoins et autres modalités décrites dans la ligne directrice suivie et mise en œuvre au sein de l'installation d'essai  <b>et</b>  rationnel d'utilisation d'un système d'essai différent</p>

	<p>données de validation de la prédictivité en comparaison avec des résultats obtenus par une méthode validée réalisée au sein de l'installation d'essai</p> <p>Résultats disponibles sur la détermination du seuil de détection, de la reproductibilité, de la répétabilité et tout autre paramètre pertinent de validation.</p> <p><b>et</b></p> <p>information claire dans le plan d'étude et le rapport final de l'utilisation d'une méthode mettant en jeu un système d'essai différent que celui indiqué dans la ligne directrice correspondante</p>
<p>9/ <b>Méthode ex vivo</b> (sur explants de peau humaine par exemple)</p>	<p>Lorsque la prédictivité de la méthode à l'homme est évidente (explants de peau humaine par exemple), la preuve de concept n'est pas nécessaire si au moins une observation microscopique lors de la validation a permis de confirmer l'application de cette méthode avec les explants utilisés.</p> <p>Les éléments de validation devront être constitués des preuves de compétences et de l'historique des témoins.</p> <p>Les données concernant le seuil de détection, la reproductibilité, la répétabilité ainsi que les critères d'acceptation des explants devront être disponibles.</p>
<p>10/ <b>Méthode non validée par OCDE ou ECVAM et très éloignée d'une méthode validée</b> (nouveau mode d'action, nouveau système d'essai, nouveau paramètre toxicologique, nouvelle détection analytique...)</p>	<p>Validation complète de la méthode selon le guide technique OCDE 34.</p>