

ADMINISTRATION

AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES ET ÉTABLISSEMENTS SOUS TUTELLE

AFSSAPS
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Avis aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique relatif à l'information concernant l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine prévue à l'article R. 5131-2 (4^o) du code de la santé publique au regard notamment des essais de sécurité devant être réalisés selon les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) figurant en annexe de l'arrêté du 10 août 2004

NOR : SASM1030313V

Un précédent avis a été publié au *Bulletin officiel* n° 2005-7. Cet avis aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique, concernait l'information relative à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine prévue à l'article R. 5131-2 (4^o) du code de la santé publique (CSP) au regard notamment des essais de sécurité devant être réalisés selon les BPL figurant en annexe de l'arrêté du 10 août 2004 pris pour l'application de l'article L. 5131-5 du CSP relatif aux BPL pour les produits cosmétiques.

Le présent avis a pour objet d'apporter des précisions concernant :

1. La nature de l'information à détenir dans le dossier d'un produit cosmétique relative à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine (art. R. 5131-2 [4^o] du CSP), présentée dans le chapitre I^{er} qui suit ;

2. La caractérisation de l'élément d'essai et de référence, conformément au point 6-2 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, présentée au chapitre II qui suit.

Le présent avis annule et remplace l'avis précité publié au *Bulletin officiel* n° 2005-7.

DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Selon l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, les BPL forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

Selon le point 2.1 du glossaire figurant à l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, une étude de sécurité non clinique, appelée également essai de sécurité, consiste en une expérience ou en un ensemble d'expériences, au cours desquelles un élément d'essai est examiné en laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur sa sécurité des informations destinées à figurer dans le dossier mentionné aux articles L. 5131-6 et R. 5131-2 du CSP.

Ce dossier rassemble toutes les informations utiles sur cette évaluation et doit être tenu à la disposition des autorités de contrôle sur le site de détention du dossier. Ces informations peuvent être rassemblées sous une forme adaptée aux systèmes de gestion documentaire.

Selon l'article R. 5131-5 du CSP, le produit cosmétique fini est un produit cosmétique dans sa formulation finale tel qu'il est mis sur le marché à la disposition du consommateur final ou son prototype. Il sera appelé indifféremment ci-après produit cosmétique ou produit fini.

Dans le cadre du présent avis, la notion d'ingrédient ou de combinaison d'ingrédients s'entend comme étant une substance ou un mélange de substances qui font l'objet de spécifications propres.

Selon le point 3.1 du glossaire figurant à l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, un élément d'essai est un ingrédient, une combinaison d'ingrédients ou un produit fini qui fait l'objet d'une étude.

Selon le point 3.2 du glossaire figurant à l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, un élément de référence représente toute substance ou mélange de substances utilisé(e) en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.

CHAPITRE I^{er}

Nature de l'information à détenir par les fabricants (cf. note 1) ou par les responsables de la mise sur le marché (cf. note 2) devant figurer dans le dossier d'un produit cosmétique concernant l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine prévue à l'article R. 5131-2 (4^o), du code de la santé publique

Conformément à l'article L. 5131-6 du CSP, le fabricant (cf. note 1) ou le responsable de la mise sur le marché (cf. note 2) d'un produit cosmétique tient à la disposition des autorités de contrôle « un dossier rassemblant toutes informations utiles au regard des dispositions des articles L. 5131-4 et L. 5131-5 notamment sur (...) l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine (...) de ce produit cosmétique (...) ».

Ce dossier, conformément à l'article R. 5131-2 (4^o) du CSP, comporte « l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, établie notamment en prenant en considération le profil toxicologique général des ingrédients, leur structure chimique et leur niveau d'exposition (...); cette évaluation est exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire prévues à l'article L. 5131-5 et comporte notamment, lorsque des essais sur le produit ont été effectués, le protocole et les résultats de ces essais (...) ».

Ces dispositions n'ont pas pour effet d'imposer de refaire l'ensemble des essais de sécurité selon les BPL. En effet, le profil toxicologique des ingrédients connus et largement utilisés peut être obtenu par des données bibliographiques. En l'absence de données bibliographiques et lorsqu'elle ne dispose pas d'informations suffisantes de la part du fournisseur des ingrédients, ou qu'elle estime que les informations dont elle dispose sont trop anciennes et doivent être actualisées, la personne qualifiée responsable de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini tel qu'il est, ou qu'il va être mis sur le marché, mentionnée à l'article L. 5131-2 du CSP, apprécie si d'autres essais ou des essais supplémentaires sur les ingrédients, les combinaisons d'ingrédients ou le produit fini sont nécessaires. Dans l'affirmative, ces essais devront être réalisés selon les BPL, conformément à l'article L. 5131-5 du CSP.

I.1. Cas où les essais de sécurité sur des ingrédients ou combinaisons d'ingrédients ont été réalisés ou commandités par le fournisseur de ces ingrédients

Lorsque les données de sécurité sur les ingrédients incorporés dans un produit fini sont établies par le fournisseur, ces données sont consignées dans le dossier prévu à l'article L. 5131-6 du CSP, conformément aux dispositions de l'article R. 5131-2 (4^o). Il appartient au responsable de l'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique de retenir ou non ces données pour son évaluation.

Le dossier précité, pour ce qui concerne l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique, comporte ainsi au minimum un résumé de chaque étude de sécurité portant sur l'ingrédient ou la combinaison d'ingrédients comprenant, conformément à l'article R. 5131-2 (4^o) du CSP, le protocole (ou plan de l'étude) et les résultats de l'étude ; il conviendra de présenter également dans le dossier :

- le degré de conformité aux BPL de ces études ;
- les coordonnées des installations d'essai ayant réalisé les études de sécurité.

Lorsque les données relatives à l'ingrédient ou à la combinaison d'ingrédients ne pourraient pas être retrouvées, il appartiendra à la personne qualifiée responsable de l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit cosmétique d'évaluer la nécessité de refaire les études de sécurité correspondantes.

Lorsque le fournisseur de l'ingrédient ou de la combinaison d'ingrédients ne souhaite pas, pour des raisons de confidentialité, transmettre ces études au fabricant (*cf.* note 1) ou au responsable de la mise sur le marché (*cf.* note 2) du produit cosmétique, il conviendra de faire figurer un justificatif de ce refus dans le dossier précité.

I.2. Cas où les essais de sécurité sur les ingrédients ou les combinaisons d'ingrédients ou le produit fini ont été réalisés ou commandités par le fabricant (*cf.* note 1) ou le responsable de la mise sur le marché (*cf.* note 2) du produit cosmétique

Des essais de sécurité peuvent être réalisés ou commandités, sur un produit cosmétique, sur un ingrédient ou une combinaison d'ingrédients, par le fabricant (*cf.* note 1) ou le responsable de la mise sur le marché (*cf.* note 2) de ce produit cosmétique. En tant que donneur d'ordre, le fabricant (*cf.* note 1) ou le responsable de la mise sur le marché (*cf.* note 2) de ce produit dispose du rapport final de chaque essai de sécurité tel que prévu et défini au point 9.2 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité. Il conviendra alors de faire figurer ces rapports dans le dossier prévu à l'article L. 5131-6 du CSP.

Les données relatives aux conditions de fabrication (ingrédients mis en œuvre, enregistrement et vérification des pesées, visa des opérateurs...) des combinaisons d'ingrédients ou des produits finis à l'essai sont également conservées et tenues à la disposition des autorités de contrôle.

En cas d'impossibilité pour le donneur d'ordre d'avoir accès à ces informations lorsqu'elles sont détenues par le fournisseur de la combinaison d'ingrédients, il conviendra de joindre un justificatif à cette impossibilité.

CHAPITRE II

Nature de l'information à détenir par les installations d'essai concernant la caractérisation et la mise en solution-suspension de l'élément d'essai et de référence conformément au point 6.2 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité dans le cadre de la réalisation d'essais de sécurité

La somme d'informations relatives à la caractérisation de l'élément d'essai dont dispose le directeur d'étude va orienter la teneur de sa déclaration de conformité aux BPL dans le rapport de son étude. Le directeur d'étude doit disposer d'informations suffisantes pour caractériser chaque lot d'élément d'essai pour assurer une interprétation correcte des résultats obtenus et favoriser l'acceptabilité des essais dans tous les Etats membres de l'Union européenne et de l'OCDE.

Il faut distinguer la caractérisation de l'élément d'essai ou de référence de celle de la préparation de cet élément administré ou appliqué dans un véhicule en vue d'un essai.

Il est à noter que lorsqu'un élément de référence est utilisé, il doit être également caractérisé conformément au point 6-2 susvisé.

II.1. Caractérisation de l'élément d'essai ou de référence

II.1.1. Cas d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients

L'identité de l'élément d'essai ou de référence est définie par les données décrites au point 6.2.1 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité.

Lorsqu'elle est disponible, la nomenclature INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) est utilisée par cohérence avec les dispositions prévues en matière d'étiquetage des ingrédients entrant dans la composition des produits cosmétiques ou, à défaut, leur dénomination chimique, leur dénomination CTFA, leur dénomination figurant dans la Pharmacopée européenne, leur dénomination commune internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), leurs numéros EINECS, IUPAC, CAS et *colour index* (art. R. 5131-4 [8°] du CSP).

Les documents transmis par le donneur d'ordre au directeur d'étude permettent de vérifier l'identité des éléments d'essai utilisés dans l'étude (dénomination et numéro de lot) conformément au point 6.2.3 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité. Ces mêmes informations seront utilisées pour les éléments de référence.

Afin de garantir la sécurité du produit mis sur le marché, les spécifications de qualité de l'ingrédient ou de la combinaison d'ingrédients constituant l'élément d'essai doivent refléter celles de l'ingrédient ou de la combinaison d'ingrédients constituant le produit cosmétique mis sur le marché. De la même façon, la composition de la combinaison d'ingrédients lorsque celle-ci est un mélange intentionnel doit correspondre à celle de la combinaison d'ingrédients constituant le produit cosmétique mis sur le marché.

Le directeur d'étude, afin d'accepter la responsabilité de la validité des résultats de l'étude, prend connaissance des données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai (décrites au point 6-2 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 et précisées ci-après) et les conserve dans les données de l'étude.

Les données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai sont les suivantes :

- la dénomination de l'élément d'essai ;
- son numéro de lot ;
- sa stabilité (ou durée de validité) dans des conditions de stockage déterminées ou éventuellement sa date de réanalyse ;
- et le titre de l'élément d'essai.

Concernant le titre de l'élément d'essai, il convient de distinguer trois cas différents :

a) Lorsque l'étude est réalisée sur un ingrédient, il s'agit de la pureté déterminée à l'aide d'une méthode analytique appropriée ;

b) Lorsque l'étude est réalisée sur une combinaison d'ingrédients :

- si l'étude est réalisée sur une combinaison d'ingrédients avec pour objectif direct ou indirect de tester un ou plusieurs ingrédient(s) en particulier, la concentration du (ou des) ingrédient(s) concerné(s) sera déterminée à l'aide de méthode(s) analytique(s) adaptée(s) à leur usage, en vue de se conformer au point 6.2.2 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité ;
- en fonction de la composition qualitative de la combinaison d'ingrédients et en fonction de l'étude envisagée, si la connaissance de la quantité exacte d'un ou de plusieurs ingrédients est nécessaire pour que le directeur d'étude mène son essai à bien, il est accepté de ne pas déterminer systématiquement les concentrations de chaque ingrédient à l'aide d'une méthode analytique, si le donneur d'ordre fournit de lui-même ou à la demande du directeur d'étude ces données quantitatives nécessaires à la bonne conduite de l'étude ;
- dans les autres cas, la composition qualitative de la combinaison d'ingrédients est indiquée et il est accepté de ne pas déterminer les concentrations de chaque ingrédient à l'aide d'une méthode analytique ;

c) Lorsque l'étude est réalisée sur des produits complexes obtenus par extraction végétale, marine ou animale, par fermentation ou procédé assimilable, il est accepté de ne pas déterminer les concentrations de chaque composant de ces produits complexes à l'aide d'une méthode analytique à condition d'indiquer le titre ou équivalent du ou des composés d'intérêt ou du traceur, le mode d'obtention (*cf.* note 3), le taux de dilution ou de concentration, le véhicule et la présence éventuelle de solvants résiduels.

En dehors des données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai, il est recommandé de conserver également dans les données de l'étude d'autres renseignements concernant l'élément d'essai comme :

- les caractères organoleptiques (par ex. : aspect, couleur, odeur) ;
- l'identification (par ex. : réactions colorées, données spectrales UV, IR) ;
- les caractéristiques physico-chimiques (par ex. : viscosité, solubilité, point de fusion, teneur en eau, pH, indice de peroxyde, indice d'acide) ;
- la teneur en impuretés ou, le cas échéant, un profil chromatographique des impuretés ;

- l'origine et la provenance ;
- la date et le lieu de fabrication.

Conformément au point 9.2.1 *d* de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, les données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai figurent dans le rapport final de l'étude (cf. note 4).

Conformément au point 6.2.6 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, un échantillon de chaque lot de l'élément d'essai est conservé à des fins d'analyse pour toutes les études, à l'exception des études à court terme. Conformément au point 9.2.7 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, le lieu de stockage de cet échantillon est indiqué dans le rapport final de l'étude.

II.1.2. *Cas d'un produit fini*

L'identité du produit fini est définie par les données décrites au point 6.2.1 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité.

Pour le produit fini, le fabricant (cf. note 1) ou le responsable de la mise sur le marché (cf. note 2) établit un système, en tant que donneur d'ordre, permettant d'assurer la traçabilité des dénominations du produit cosmétique.

Les documents transmis par le donneur d'ordre au directeur d'étude permettent de vérifier l'identité du produit fini faisant l'objet de l'étude (dénomination et numéro de lot) conformément au point 6.2.3 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité.

Il est recommandé d'effectuer une identification de l'élément d'essai à son arrivée au sein de l'installation d'essai (par ex. : identification organoleptique, physico-chimique).

Afin de garantir la sécurité du produit mis sur le marché, les spécifications de qualité du produit fini constituant l'élément d'essai doivent refléter celles du produit mis sur le marché.

Le directeur d'étude, afin d'accepter la responsabilité de la validité des résultats de l'étude, prend connaissance des données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai (décrites au point 6.2 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité et précisées ci-après) et il les conserve dans les données de l'étude. Le donneur d'ordre informe de plus le directeur d'étude de la catégorie du produit cosmétique (ex. : shampoing, mascara, etc.).

Les données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai sont les suivantes :

- la dénomination du produit ;
- le numéro de lot ;
- sa stabilité (ou durée de validité ou date de réanalyse) dans des conditions de stockage déterminées ;
- la concentration des ingrédients :
 - lorsqu'un essai de sécurité est réalisé sur un produit fini en vue de tester un ou des ingrédient(s) particulier(s), ce produit fini est à considérer comme une combinaison d'ingrédients et suit les dispositions prévues au II.1.1 du présent avis, notamment en ce qui concerne la détermination de la concentration du (ou des) ingrédient(s) d'intérêt ;
 - en fonction de la composition qualitative du produit fini et en fonction de l'étude envisagée, si la connaissance de la quantité exacte d'un ou de plusieurs ingrédients est nécessaire pour que le directeur d'étude mène son essai à bien, il est accepté de ne pas déterminer systématiquement les concentrations de chaque ingrédient du produit fini à l'aide d'une méthode analytique, si le donneur d'ordre fournit de lui-même ou à la demande du directeur d'étude ces données quantitatives nécessaires à la bonne conduite de l'étude ;
 - dans les autres cas, la composition qualitative du produit fini est indiquée et il est accepté de ne pas déterminer la concentration de tous les ingrédients du produit fini à l'aide d'une méthode analytique.

En dehors des données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai, il est recommandé de conserver également dans les données de l'étude d'autres renseignements concernant l'élément d'essai comme :

- les caractères organoleptiques (par ex. : aspect, couleur, odeur) ;
- les caractéristiques physico-chimiques (par ex. : pH, viscosité, consistance).

Conformément au point 9.2.1 *d* de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, les données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai figurent dans le rapport final de l'étude (cf. note 4).

Conformément au point 6.2.6 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, un échantillon de chaque lot de l'élément d'essai est conservé à des fins d'analyse pour toutes les études, à l'exception des études à court terme. Conformément au point 9.2.7 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, le lieu de stockage de cet échantillon est indiqué dans le rapport final de l'étude.

II.2. Mise en solution-suspension de l'élément d'essai lorsqu'il est administré ou appliqué dans un véhicule

Conformément au point 6.2.5 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, il faut déterminer la concentration, l'homogénéité, et la stabilité de l'élément d'essai dans ce véhicule.

II.2.1. Concentration de l'élément d'essai dans le véhicule

II.2.1.1. L'élément d'essai est un ingrédient

La concentration de l'ingrédient dans le véhicule est déterminée à l'aide d'une méthode analytique appropriée.

Néanmoins, si des données relatives à la préparation de l'élément d'essai dans le véhicule concernant sa solubilité (*cf.* paragraphe II.2.2), son homogénéité (*cf.* paragraphe II.2.2) et sa stabilité sont disponibles (qu'elles soient issues d'autres études réalisées dans les mêmes conditions expérimentales ou communiquées par le donneur d'ordre), l'étude peut être déclarée conforme aux BPL sous la responsabilité du directeur d'étude (sous réserve que l'ensemble des prérequis des BPL aient par ailleurs été respectés lors de la réalisation de l'étude).

Le directeur d'étude précisant dans quelle mesure l'étude respecte les principes de BPL, il indique alors dans l'attestation de conformité aux BPL, figurant dans le rapport final de l'étude, l'absence de contrôle de concentration de l'ingrédient dans le véhicule à l'aide d'une méthode analytique. L'information relative à l'absence de contrôle de concentration dans le véhicule peut être reprise et justifiée dans le corps du rapport final (*cf.* note 5).

Si les données relatives à la préparation de l'élément d'essai dans le véhicule concernant sa solubilité (*cf.* paragraphe II.2.2), son homogénéité (*cf.* paragraphe II.2.2) et sa stabilité ne sont pas disponibles, l'impact sur la fiabilité des résultats de l'étude, de l'absence de contrôle de concentration de l'ingrédient dans le véhicule à l'aide d'une méthode analytique, peut être majeur et dans ce cas, la conformité aux BPL ne doit pas être revendiquée.

En tout état de cause, il est demandé de conserver dans les données de l'étude, les données relatives à la préparation de l'élément d'essai dans le véhicule : mode opératoire, quantités exactes d'ingrédient et de véhicule mis en œuvre, enregistrements et vérifications des pesées, visa des opérateurs.

II.2.1.2. L'élément d'essai est une combinaison d'ingrédients ou un produit fini

Il est accepté de ne pas déterminer les concentrations de chaque ingrédient dans le véhicule à condition :

- de conserver dans les données de l'étude les données relatives à la préparation de l'élément d'essai dans le véhicule : mode opératoire, quantités exactes d'ingrédients, de combinaison d'ingrédients, de produit fini et de véhicule mis en œuvre, enregistrements et vérifications des pesées, visa des opérateurs ;
- de suivre les dispositions du paragraphe II.1.1 concernant la détermination de la concentration du (ou des) ingrédient(s) d'intérêt.

II.2.2. Homogénéité et stabilité de l'élément d'essai dans le véhicule

II.2.2.1. Le mélange dans le véhicule est effectué extemporanément (juste avant le démarrage de l'essai)

- l'élément d'essai est soluble dans le véhicule. Il est accepté de démontrer l'homogénéité de la solution par des spécifications organoleptiques (par ex. : aspect, limpidité, pH, viscosité) ;
- l'élément d'essai n'est pas soluble dans le véhicule : il est recommandé d'effectuer la dispersion dans un milieu suffisamment visqueux pour permettre l'application. À défaut, une agitation permanente pourra être effectuée.

L'homogénéité de la dispersion dans un milieu visqueux peut être démontrée par des spécifications organoleptiques conformément au premier alinéa de ce paragraphe.

Conformément aux points 6.1.2 et 6.2.5 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, le véhicule sera choisi de manière à s'assurer de la stabilité de la préparation pendant la durée de l'essai.

II.2.2.2. Le mélange n'est pas effectué extemporanément

Conformément au point 6.2.5 de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, le mélange fera l'objet de spécifications et d'une étude de stabilité.

II.3. Déclaration de conformité aux BPL d'une étude en fonction des informations relatives à la caractérisation de l'élément d'essai dont dispose le directeur d'étude

II.3.1. Principe général

Conformément aux dispositions combinées des points 9.1.3 et 9.2.4 *b* de l'annexe de l'arrêté du 10 août 2004 précité, le directeur d'étude précise, dans son attestation de conformité aux BPL, qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et indique dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes.

II.3.2. Cas de non-conformité aux BPL

Toute étude pour laquelle les informations relatives à la caractérisation (notamment la pureté, la composition, la concentration et la stabilité) de l'élément d'essai ne sont pas disponibles lors du déroulement de l'étude ne doit pas être déclarée conforme aux BPL (*cf.* note 6).

Cette non-conformité est précisée sans ambiguïté dans le rapport final.

Si l'ensemble des informations complètes (exemple : résultats sur la pureté du lot testé) sont obtenues postérieurement à la signature du rapport final, la conformité aux BPL peut être revendiquée (sous réserve que l'ensemble des pré-requis des BPL aient par ailleurs été respectés lors de la réalisation de l'étude). Un certificat de conformité aux BPL de l'étude peut alors être joint au rapport final de l'étude *via* un amendement à ce rapport qui inclut les informations obtenues.

NOTES

(1) Vise le fabricant ou son représentant ou la personne pour le compte de laquelle les produits cosmétiques sont fabriqués.

(2) Vise les responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique importé pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

(3) Il s'agit des données pertinentes du mode d'obtention des produits complexes, obtenus par extraction végétale, marine ou animale, par fermentation ou procédé assimilable, en regard de la responsabilité du directeur d'étude par rapport à la conduite de l'essai de sécurité.

(4) Il s'agit des données pertinentes relatives à la caractérisation de l'élément d'essai, et notamment la pureté, la stabilité et l'homogénéité. Ces données sont présentées dans le corps du rapport final ou le cas échéant, sont mises en annexe du rapport de l'étude.

(5) Le directeur d'étude précise dans son attestation de conformité aux BPL dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes et dans ce cadre, indique l'absence de contrôle de concentration de l'ingrédient dans le véhicule. La justification de l'absence d'impact sur la fiabilité des résultats générés et par conséquent la conformité aux BPL de l'étude peut être directement présentée dans l'attestation du directeur d'étude ou être détaillée dans le corps du rapport final. Il sera notamment pris en compte dans cet argumentaire les conditions expérimentales de l'étude et notamment les caractéristiques physico-chimiques de l'ingrédient et le type d'étude réalisée.

(6) Il convient de tenir compte de l'exception décrite au paragraphe II.2.1.1 relative à la détermination de la concentration de l'ingrédient dans le véhicule.