



MEDES

CONFIDENTIAL

TITULO:

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO CUTANEO LOCAL Y DE TOLERANCIA DE 3
FORMULACIONES DE CREMA PARA LA CARA.**

ESTUDIO PILOTO, MONOCÉNTRICO, ALEATORIZADO CON 60 VOLUNTARIOS SANOS.

(ACRÓNIMO : ESTUDIO SPAGYRIA)

Informe Ensayos Clinicos - MEDES 17-151

Número ID-RCB : 2020-A01961-38

versión final del 23-03-2022

MEDES Protocolo n° 17-151

Numéro ID-RCB:2020-A01961-38

Promotor:

MEDES - IMPS

BP 74404

31405 Toulouse Cedex 4

Représentante del promotor :

Audrey BERTHIER

Directrice Executive

MEDES – IMPS

BP 74404

31405 Toulouse Cedex 4

Tel : +33 (0)5 34 31 96 00

Fax : +33 (0)5 34 31 96 01

e-mail:audrey.berthier@medes.fr

Investigador Coordinador :

Dr Arnaud BECK

MEDES – IMPS

Clinique Spatiale

CHU Rangueil – 1 av. Jean Poulhès

31403 Toulouse

Tel : +33 (0)5 62 17 49 50

Fax : +33 (0)5 62 17 49 51

e-mail:arnaud.beck@medes.fr

Jefe del proyecto MEDES

Audrey BERTHIER

MEDES – IMPS

BP 74404

31405 Toulouse Cedex 4

Tel : +33 (0)5 34 31 96 03

Fax : +33 (0)5 34 31 96 01

e-mail:audrey.berthier@medes.fr

1 Protocolo de estudio y aspectos normativos	4
1.1 Protocolo	4
1.2 Documentos de referencia	4
1.3 Aspectos normativos y plazo de implementación	4
2 Objetivos del estudio	5
3 Productos probados	5
3.1 Las tres formulaciones comparadas	5
3.2 Instrucciones de uso, zonas de aplicación de la crema y precauciones de uso	7
4 Método general y descripción de las evaluaciones	8
4.1 Método general y procedimiento del ensayo	8
5 Población del estudio	10
5.1 Contratación, preselección y selección de sujetos	10
5.1.1 Modo de preselección e información a los sujetos	10
5.1.2 Criterios de selección	10
5.2 Población del estudio	10
6 Resultados del estudio	11
6.1 Hidratación de la piel: mediciones corneométricas	11
6.1.1 Medidas intermedias – Visita V2 – 4 semanas de aplicación dos veces al día	11
6.1.2 Mediciones finales – Visita V3 – 8 semanas de aplicación dos veces al día	13
6.2 Elasticidad de la piel: medidas cutométricas	15
6.2.1 Medidas intermedias – Visita V2 – 4 semanas de aplicación dos veces al día	15
6.2.2 Mediciones finales – Visita V3 – 8 semanas de aplicación dos veces al día	17
6.3 Niveles de sebo: mediciones sebométricas	18
6.3.1 Medidas intermedias – Visita V2 – 4 semanas de aplicación dos veces al día	18
6.3.2 Mediciones finales – Visita V3 – 8 semanas de aplicación dos veces al día	19
6.4 Evaluación cualitativa de los productos bajo prueba	20
6.4.1 Evaluación del producto ensayado en la primera aplicación	20
6.4.2 Evaluación cualitativa a las 4 y 8 semanas de aplicación	21
6.5 Evaluación del cumplimiento	23
6.6 Evaluación de la seguridad – eventos adversos	23
7 Consideraciones éticas y normativas	24
7.1 Principios éticos	24
7.2 Autorización del lugar de investigación	24
7.3 Comité para la protección de las personas (CPP) y autoridades sanitarias (ANSM)	25
7.4 Información de los sujetos y formulario de consentimiento	25
7.5 Remuneración de los voluntarios	25
7.6 Contrato de seguro del estudio	25
7.7 Medidas de higiene y prevención frente al Covid-19	25
8 Conclusiones	26

1 PROTOCOLO DE ESTUDIO Y ASPECTOS NORMATIVOS

1.1 Protocolo

Este informe se refiere al protocolo de estudio Medes bajo referencia 17-151. Este estudio se titula:

"Estudio comparativo del efecto cutáneo local y la tolerancia de 3 formulaciones de cremas faciales. Estudio piloto, monocéntrico, aleatorizado en 60 voluntarios sanos. (acrónimo: Estudio Spagyria) »

Este estudio clínico destinado a la evaluación de dos formulaciones de una crema cosmética para el rostro representa una de las últimas etapas de un proyecto que comenzó en 2017. Este proyecto, denominado Spagyria, pretendía a través de una colaboración transfronteriza asociar varias entidades sociales, industrial y científico con el fin de desarrollar un producto final innovador que permita posteriormente la sostenibilidad de esta colaboración franco-española.

El objetivo de este estudio clínico fue evaluar, en hombres y mujeres, dos formulaciones innovadoras de una crema cosmética, para compararlas con una formulación de referencia, durante un período de ocho semanas. El proyecto Spagyria fue seleccionado para financiación parcial tras la convocatoria de proyectos europea Interreg V (Poctefa 2014-2020). Por lo tanto, se decidió estudiar el efecto cutáneo de los productos comparados en hombres y mujeres sin patología y, en particular, sin patología dermatológica o atópica.

1.2 Documentos de referencia

Este estudio se realizó de acuerdo con el protocolo de estudio validado y autorizado por las autoridades competentes en su versión n°9 del 19-05-2021 registrado bajo el número ID-RCB 2020-A01961-38.

La descripción detallada y las fichas técnicas y de seguridad de los componentes de las tres formulaciones ensayadas se encuentran en el folleto del investigador del estudio en su versión 5 del 05-08-2021.

1.3 Aspectos normativos y plazo de implementación

El protocolo de estudio obtuvo el visto bueno del Comité para la Protección de las Personas en los Territorios del Suroeste y de Ultramar IV el 17-09-2020 (anexo 1).

El protocolo también obtuvo el visto bueno de la Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos (ANSM) y productos sanitarios el 20-05-2021 (anexo 2).

El estudio se realizó en las instalaciones de la Clinique de Medes (Toulouse) del 23-07-2021 al 01-10-2021.

Medes dispone de una autorización de centro de investigación biomédica renovada el 13 de abril de 2017, en particular para la realización de estudios sobre productos cosméticos.

2 OBJETIVOS DELESTUDIO

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar y comparar el efecto local y la tolerancia local y general de 3 cremas faciales de diferentes formulaciones durante un período de uso de 8 semanas.

3 PRODUCTOS COMPROBADOS

Se compararon dos formulaciones de la crema entre sí y también con una crema de referencia. Esta crema de referencia contenía todos los componentes de las otras dos formulaciones probadas excepto los compuestos biológicos extraídos en el marco del proyecto Spagyria.

Las plantas seleccionadas y sus extractos se determinaron a partir de los efectos conocidos y ampliamente descritos para estas plantas:

- La salvia esclarea (*Salvia sclarea*) y más concretamente su aceite esencial, se utiliza tradicionalmente en cosmetología y fitoterapia por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antibacterianas.
- La caléndula (*Calendula officinalis*) también es muy conocida y sus extractos se utilizan externamente por sus propiedades antiinflamatorias, antiedematosas, antipruriginosas y antibacterianas.
- El toronjil (*Melissa officinalis*) se ha utilizado tradicionalmente durante mucho tiempo, especialmente aplicándolo sobre la piel por sus propiedades calmantes y antibacterianas.

3.1 Las tres formulaciones comparadas

La descripción detallada y las fichas técnicas y de seguridad de los componentes de las tres formulaciones ensayadas se encuentran en el folleto del investigador (versión del 05-08-2021). Los lotes de productos ensayados fueron fabricados y suministrados por Laboratoire Bindu 2013 SL.

- La crema de referencia

Esta crema se utilizó como referencia en este estudio. Por lo tanto, está compuesto por ingredientes de referencia de una crema de dos fases, una acuosa y otra oleosa, emulsionantes, estabilizantes, conservantes y perfumes, siendo de uso común en cosmetología.

La siguiente tabla muestra su composición:

CREMA DE REFERENCIA	
Componentes	%
██████████	██████
██	██████
██████████	██████
████████████████████	██████
████████████████████████████████████	██████
████████████████████████████████	██████
████████████████████████████████████	██████
████████████████████████████████████	██████
██	██████
██	██████

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

- La crema Spagyria 1

Esta formulación utiliza los mismos componentes que la crema de referencia con la que se asocian
 . un extracto súper crítico de Salvia sclarea: Supergreen Salvia sclarea
 . un extracto súper crítico de Calendula officinalis: Supergreen Calendula officinalis

La siguiente tabla muestra su composición:

CREMA SPAGYRIA 1	
Componentes	%
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

- Crema Spagyria 2: 10 mujeres y 10 hombres

Los productos de prueba se envasaron en un recipiente al vacío para optimizar el almacenamiento. Los envases estaban equipados con un sistema de dosificación a presión.

El producto debía aplicarse sobre la piel limpia por la mañana y por la noche durante 8 semanas. La crema se aplicó en la cara y en la cara anterior y distal de un antebrazo (siempre en el mismo lado para el antebrazo, habiéndose fijado este lado por sorteo balanceado - antebrazo derecho para 30 sujetos y antebrazo izquierdo para 30 sujetos).

Para cada aplicación, el participante debía ejercer 5 presiones sobre el sistema de dosificación. El volumen entregado por 2 presiones se aplicó en un lado de la cara y en la frente, el volumen entregado por las siguientes dos presiones en el otro lado de la cara y en la frente y el volumen entregado por la quinta presión en el antebrazo. Cada aplicación fue seguida de un ligero masaje. El volumen suministrado para cada aplicación (es decir, 5 presiones) es de 0,79 ml.

4 METODO GENERAL Y DESCRIPCION DE LAS EVALUACIONES

4.1 Metodo general y procedimiento del ensayo

La evaluación de los diversos productos probados en este estudio se realizó mediante métodos de mediciones objetivos a nivel de la piel y cuestionarios destinados a evaluar la tolerancia y la aceptabilidad de los productos, así como el grado de satisfacción de los voluntarios durante el uso. durante 8 semanas. Para ello, cada voluntario acudió a 3 visitas de evaluación.

En cada visita a la Clínica Medes se realizaron valoraciones objetivas de la piel y se relleno un cuestionario por parte del sujeto.

Las diversas pruebas y mediciones realizadas durante el estudio se describen en detalle en el protocolo del estudio mencionado anteriormente. Se trata de

- evaluación de la hidratación de la piel por corneometría (corneómetro CM825 – Monaderm)

Estas medidas se tomaron después de un período de descanso tranquilo de 15 minutos a nivel de la sien, la mejilla y ambos antebrazos. Se repitieron 3 veces para cada sitio de medición.

- evaluación de la elasticidad de la piel por cutometría (cutómetro Dual MPA580 – Monaderm)

Estas medidas se tomaron a nivel de la sien y de ambos antebrazos y se repitieron dos veces para cada sitio de medición.

- evaluación del nivel de sebo por sebumetría (sebumeter CM815 – Monaderm)

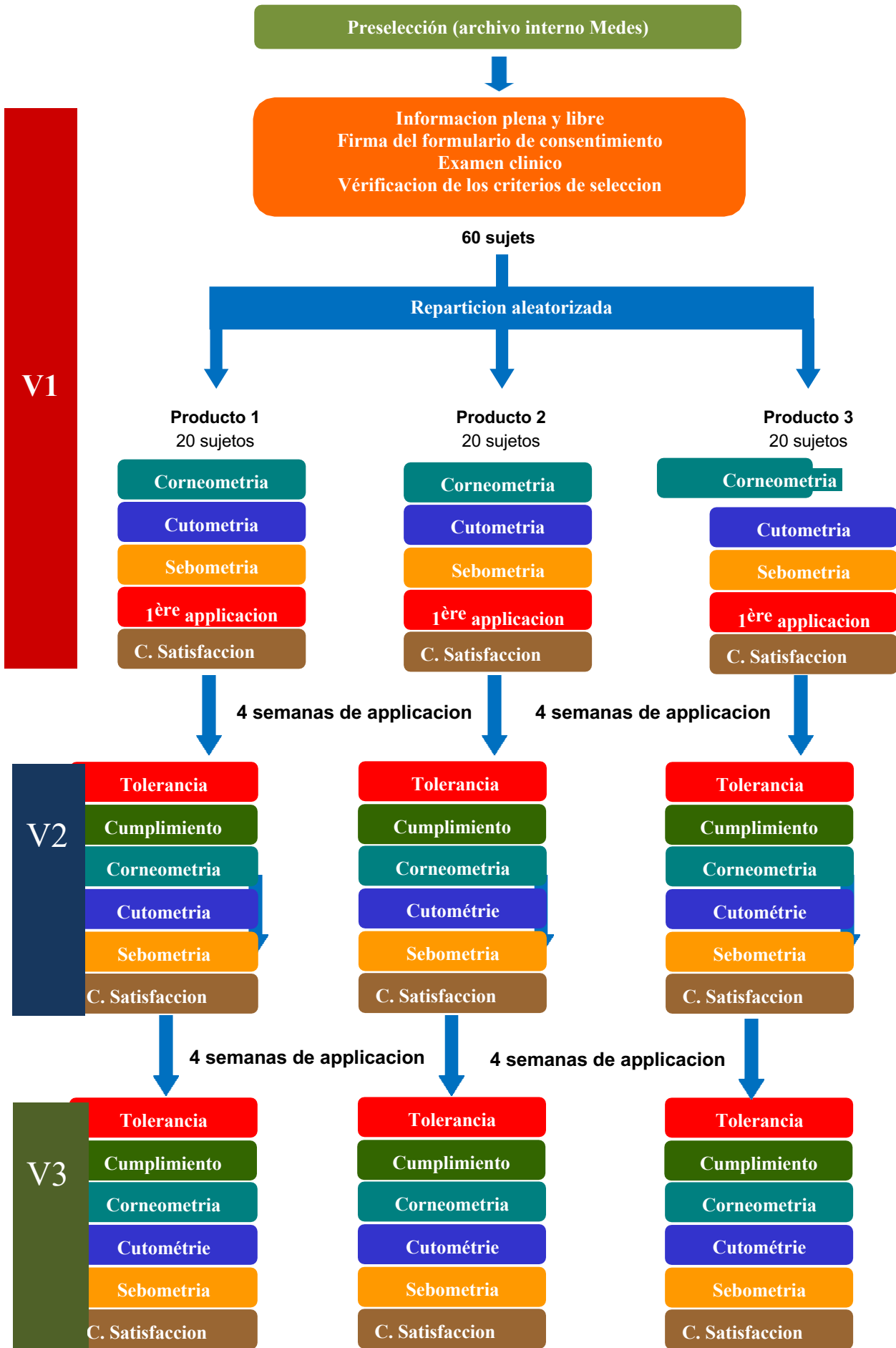
Estas medidas se tomaron al nivel de la frente y la mejilla y se repitieron dos veces para cada sitio de medición.

Los voluntarios también completaron cuestionarios de aceptabilidad y satisfacción que comprendían 7 preguntas para la primera visita V1 y 9 para las otras dos visitas. Estos cuestionarios se centraron en la aceptabilidad y el grado de satisfacción con el uso del producto.

La tolerancia se evaluó revisando el diario de seguimiento y entrevistando al sujeto para detectar posibles efectos adversos en cada visita.

El cumplimiento se evaluó contando y pesando los envases devueltos, así como interrogando al sujeto sobre el uso que hacía del producto (cumplimiento del número de aplicaciones, horarios, cantidad diaria, etc.).

El siguiente diagrama muestra el curso del estudio para cada uno de los voluntarios.



5 POBLACION DELESTUDIO

5.1 Contratacion, preseleccion y selección de sujetos

5.1.1 Modo de preselección e información a los sujetos

Los voluntarios sanos fueron seleccionados en el archivo interno de voluntarios de Medes y por la información facilitada en la web de Medes.

5.1.2 Criterios de seleccion

Durante la visita V1, el médico investigador verificó que el sujeto cumplía con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Hombre o mujer de 18 a 50 años
- Sujeto considerado sano después de una verificación del historial médico y un examen clínico
- Sujeto que no sigue ningún tratamiento a largo plazo
- Cubierto por un régimen de Seguridad Social
- Participar voluntariamente en el estudio y haber dado su consentimiento libre e informado por escrito

Criterios de no inclusión

- Sujeto con una patología aguda o crónica, en particular una patología dermatológica
- Sujeto con antecedentes atópicos, antecedentes de alergia cutánea o respiratoria
- Situación de dependencia del alcohol o cualquier otra drogadicción
- Antecedentes médicos o quirúrgicos susceptibles de influir en las valoraciones realizadas durante el protocolo (cicatrices, medicación habitual, etc.)
- Sujeto que ejerce una actividad profesional o una actividad privada que lo expone regularmente a condiciones climáticas susceptibles de constituir un estrés para la piel (frío, viento, agua, exposición solar, etc.)
- Sujeto que se niega de no aplicar cualquier otro producto en la cara que no sea el producto probado durante las 8 semanas de participación.
- Participación en otro estudio clínico en curso o sujeto dentro del período de exclusión de otro estudio clínico
- Sujeto que haya recibido más de 4500 euros en compensación por la participación en uno o más estudios clínicos en los 12 meses anteriores,
- Mujer embarazada (se realizará una prueba de embarazo en orina durante la primera visita) o amamantando
- Sujeto privado de libertad por decisión judicial o administrativa, sujeto bajo tutela judicial, tutela o tutela por curacion.
- Sujeto que, por la opinión del investigador, puede no ser capaz de realizar las pruebas correctamente o de cooperar
- Sujeto que, por la opinión del investigador, no puede comprender correctamente el protocolo y sus limitaciones

5.2 Poblacion del estudio

Como estaba previsto en el protocolo, se incluyeron en el estudio 60 voluntarios sanos, mujeres y hombres (30 mujeres y 30 hombres). Ningún voluntario fue incluido incorrectamente.

La edad promedio de la población fue de 33,4 años con un rango de 18 a 50 años. Entre las mujeres la edad promedio fue de 34,1 años y entre los hombres de 32,6 años.

La edad promedio de los sujetos en el grupo de asignación es de 34,2 años para el grupo Spagyria 1 (Sp1), 32,2 años para el grupo Spagyria 2 (Sp2) y 33,7 años para el grupo de referencia (Ref).

Estos valores, así como los valores extremos, se enumeran en la siguiente tabla:

	Global	Mujeres	Hombres	Sp1	Sp2	Ref
Numero	60	30	30	20	20	20
Promedio	33,4	34,1	32,6	34,2	32,2	33,7
Min	18	18	18	18	18	18
Max	50	50	50	50	49	50

6 RESULTADOS DELESTUDIO

6.1 Hidratación de la piel: mediciones corneométricas

Las mediciones se repitieron 3 veces en cada sitio. Por lo tanto, se pudo definir una medición promedio. Los resultados se analizaron en la variación relativa de esta medida. Las siguientes tablas presentan los resultados de estas variaciones relativas en los tres grupos a nivel de los 4 sitios de medición.

Se realizó un análisis estadístico mediante un análisis de varianza y una prueba de Fisher-Snedecor (ANOVA) basada en la hipótesis de una distribución normal de los resultados.

6.1.1 Medidas intermedias – Visita V2 – 4 semanas de aplicación dos veces al día

Medidas al nivel de la sien

V2	Corneometria - Sien		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	-1,45%	3,56%	-1,81%
Desviacion estandar	29,28%	23,06%	21,55%
Min	-38,50%	-35,45%	-41,06%
Max	56,27%	44,91%	32,02%

ANOVA : N.S.

A las 4 semanas se observa un aumento promedio de la hidratación del 3,56% en el grupo Sp2 frente a una variación del -1,81% en el grupo de referencia y -1,45 en el grupo Sp1. Sin embargo, este resultado no es estadísticamente significativo.

Medidas al nivel de la mejilla

V2	Corneometria - Mejilla		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	3,32%	13,98%	-5,23%
Desviación estandar	26,49%	19,16%	14,92%
Min	-27,70%	-18,72%	-22,42%
Max	87,14%	45,42%	32,55%

ANOVA : diferencia significativa (p=0.0204)

A las 4 semanas se observó un aumento promedio de la hidratación del 13,98% en el grupo Sp2 frente a una variación del -5,23% en el grupo de referencia y del 3,32% en el grupo Sp1. Vemos aquí una aparente superioridad de la crema Spagyria 2 en comparación con los otros grupos y este resultado se confirma mediante la prueba estadística con un valor de p de 0,0204.

Medidas al nivel del antebrazo tratado

V2	Cornéométrie – Antebrazo tratado		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	3,46%	-0,24%	2,23%
Desviación estandar	24,59%	27,83%	25,85%
Min	-30,22%	-52,04%	-42,22%
Max	55,24%	80,25%	66,52%

ANOVA : N.S.

A las 4 semanas se observa una variación promedio de la hidratación del 3,46% en el grupo Sp1, -0,24% en el grupo Sp2 y 2,23% en el grupo de referencia. Estos resultados siguen siendo muy comparables en los tres grupos. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en esta medida.

Medidas al nivel del antebrazo sin tratamiento

V2	Corneometria – Antebrazo sin Tr		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	-22,52%	-15,12%	-14,84%
Desviación estandar	13,05%	21,02%	22,63%
Min	-47,01%	-46,39%	-55,71%
Max	3,74%	40,58%	22,89%

ANOVA : N.S.

Tras 4 semanas se observa una disminución promedio de la hidratación de -15,12% en el grupo Sp2, -14,84% en el grupo de referencia y -22,52% en el grupo Sp1. Estas variaciones siguen siendo comparables en los tres grupos. Observamos principalmente que todas las variaciones de hidratación en la zona no tratada son negativas, reflejando más bien una evolución hacia la sequedad cutánea en estas zonas. Esta disminución de la hidratación de la piel seguramente se explica por el período estival en el que se realizaron estas mediciones, habiéndose realizado las visitas V2 del 23/08/2021 al 07/09/2021. Este resultado confirma las otras mediciones realizadas en las áreas tratadas y demuestra claramente un efecto humectante de las tres formulaciones.

6.1.2 Mediciones finales – Visita V3 – 8 semanas de aplicación dos veces al día

Medidas al nivel de la sien

V3	Corneometria - Sien		
	Sp1	Sp2	Ref

Numero	20	18	20
Promedio	1,66%	5,33%	2,64%
Desviación estándar	36,04%	25,03%	24,80%
Min	-52,71%	-26,67%	-30,54%
Max	112,59%	59,68%	83,02%

ANOVA : N.S.

A las 8 semanas se observó un aumento promedio de la hidratación del 5,33% en el grupo Sp2 frente a una variación del 2,64% en el grupo de referencia y del 1,66% en el grupo Sp1. Estas pequeñas diferencias no son estadísticamente significativas.

Medidas al nivel de la mejilla

V3	Corneometría - Mejilla		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	18	20
Promedio	1,81%	13,45%	-1,01%
Desviación estándar	19,60%	23,40%	19,12%
Min	-25,31%	-26,59%	-53,34%
Max	42,29%	56,24%	36,55%

ANOVA : N.S. ($p=0.086$)

Después de 8 semanas, hay un aumento promedio de hidratación del 13,45% en el grupo Sp2 mayor que en los otros grupos con una variación respectivamente de -1,01% en el grupo de referencia y 1,81% en el grupo Sp1. Sin embargo, la significación estadística no se encuentra como en la visita V2, seguramente debido a una mayor variabilidad interindividual durante este tiempo de medición. No obstante, podemos destacar una tendencia hacia la significación con una p por debajo de 0,086.

Medidas al nivel del antebrazo tratado

V3	Corneometría – Antebrazo tratado
----	----------------------------------

	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	18	20
Promedio	10,97%	17,43%	10,52%
Desviación estandar	30,49%	34,02%	23,11%
Min	-19,64%	-31,33%	-22,60%
Max	84,79%	79,06%	52,67%

ANOVA : N.S.

A las 8 semanas se observa un aumento promedio de la hidratación del 17,43% en el grupo Sp2, del 10,52% en el grupo de referencia y del 10,97% en el grupo Sp1. Por lo tanto, estos resultados son muy comparables en los tres grupos y no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en esta medida.

Medidas al nivel del antebrazo sin tratamiento

V3	Corneometría – Antebrazo sin Tr		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	18	20
Promedio	-9,80%	3,91%	-3,13%
Desviación estandar	22,60%	39,02%	19,01%
Min	-48,85%	-39,90%	-45,88%
Max	33,22%	123,97%	29,09%

ANOVA : N.S.

A las 8 semanas se observa una variación promedio de la hidratación del 3,91% en el grupo Sp2, -3,13% en el grupo de referencia y -9,80% en el grupo Sp1. Estas variaciones son pequeñas y muy comparables en los tres grupos. También permiten validar las diferencias observadas a nivel de las áreas tratadas.

6.2 Elasticidad de la piel: medidas cutométricas

Las mediciones se repitieron dos veces en cada sitio. Por lo tanto, se pudo definir una medición promedio. Los resultados se analizaron en la variación relativa a esta medida. Las siguientes tablas presentan los resultados de estas variaciones relativas en los tres grupos al nivel de los 3 sitios de medición.

Se realizó un análisis estadístico mediante un análisis de varianza y una prueba de Fisher-Snedecor (ANOVA) basada en la hipótesis de una distribución normal de los resultados.

6.2.1 Medidas intermedias – Visita V2 – 4 semanas de aplicación dos veces al día

Medidas al nivel de la sien

V2	Cutometria - Sien		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	5,04%	10,93%	2,53%
Desviación estandar	15,42%	21,68%	15,99%
Min	-19,94%	-27,41%	-41,26%
Max	39,93%	51,38%	23,47%

ANOVA : N.S.

A las 4 semanas se produce un aumento promedio de la elasticidad del 10,93% en el grupo Sp2 frente a una variación del 2,53% en el grupo de referencia y del 5,04% en el grupo Sp1. Sin embargo, la aparente superioridad de la crema Spagyria2 en este parámetro no está validada por la prueba estadística (resultado no significativo del ANOVA).

Medidas al nivel del antebrazo tratado

V2	Cutometria – Antebrazo tratado		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	2,16%	1,56%	0,66%
Desviación estandar	6,87%	8,18%	7,11%
Min	-9,69%	-13,22%	-11,08%
Max	11,64%	22,06%	16,97%

ANOVA : N.S.

A las 4 semanas se observa una variación promedio de la elasticidad del 2,16% en el grupo Sp1, -1,56% en el grupo Sp2 y 0,66% en el grupo de referencia. Estos resultados siguen siendo muy comparables en los tres grupos. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en esta medida.

Medidas al nivel del antebrazo sin tratamiento

V2	Cutometria – Antebrazo sin Tr		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	2,06%	1,44%	1,04%
Desviación estandar	4,84%	7,22%	7,04%
Min	-5,04%	-7,86%	-16,10%
Max	10,68%	17,74%	15,35%

ANOVA : N.S.

A las 4 semanas se observa una variación promedio de la elasticidad del 2,06% en el grupo Sp1, del 1,44% en el grupo Sp2 y del 1,04% en el grupo de referencia. Estas pequeñas variaciones siguen siendo comparables en los tres grupos. Estos resultados en áreas no tratadas confirman la validez de las otras mediciones.

6.2.2 Mediciones finales – Visita V3 – 8 semanas de aplicación dos veces al día

Medidas al nivel de la sien

V3	Cutometria - Sien		
	Sp1	Sp2	Ref

Numero	20	18	20
Promedio	1,45%	9,58%	4,46%
Desviación estándar	17,30%	21,05%	20,29%
Min	-36,91%	-27,97%	-26,46%
Max	29,63%	49,47%	64,46%

ANOVA : N.S.

A las 8 semanas se observa un aumento promedio de la elasticidad del 9,58% en el grupo Sp2 frente a una variación del 4,46% en el grupo de referencia y del 1,45% en el grupo Sp1. Sin embargo, la aparente superioridad de la crema Spagyria2 en este parámetro no está validada por la prueba estadística (resultado no significativo del ANOVA).

Medidas al nivel del antebrazo tratado

V3	Cutometría - Antebrazo tratado		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	18	20
Promedio	6,26%	5,76%	4,15%
Desviación estándar	6,83%	9,27%	8,87%
Min	-3,79%	-10,85%	-10,72%
Max	26,35%	23,77%	19,96%

ANOVA : N.S.

A las 8 semanas se observa una variación promedio de la elasticidad del 6,26% en el grupo Sp1, -5,76 en el grupo Sp2 y 4,15% en el grupo de referencia. Estos resultados son muy comparables en los tres grupos. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Medidas al nivel del antebrazo sin tratamiento

V3	Cutometria – Antebrazo sin Tr		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	18	20
Promedio	4,60%	7,58%	5,22%
Desviación estandar	6,09%	6,37%	7,16%
Min	-5,53%	-5,13%	-4,92%
Max	15,49%	21,70%	21,04%

ANOVA : N.S.

A las 8 semanas se observa una variación promedio de la elasticidad del 4,60% en el grupo Sp1, del 7,58% en el grupo Sp2 y del 5,22% en el grupo de referencia. Estas pequeñas variaciones siguen siendo comparables en los tres grupos y las diferencias observadas no son estadísticamente significativas.

6.3 Niveles de sebo: mediciones sebométricas

Las mediciones se repitieron dos veces en cada sitio. Por lo tanto, se pudo definir una medición promedio. Los resultados se analizaron en la variación relativa de esta medida. Las siguientes tablas presentan los resultados de estas variaciones relativas en los tres grupos a nivel de los dos sitios de medición.

Se realizó un análisis estadístico mediante un análisis de varianza y una prueba de Fisher-Snedecor (ANOVA) basada en la hipótesis de una distribución normal de los resultados.

6.3.1 Mesures intermédiaires – Visite V2 – 4 semaines d'application bi-quotidienne

Medidas al nivel de la sien

V2	Sebometria - Sien		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	2,87%	25,29%	13,58%
Desviación estandar	50,51%	69,33%	52,56%
Min	-85,04%	-57,99%	-66,97%
Max	115,03%	160,00%	98,04%

ANOVA : N.S.

A las 4 semanas se observa un aumento promedio del nivel de sebo del 25,29% en el grupo Sp2 frente a una variación del 13,58% en el grupo de referencia y del 2,87% en el grupo Sp1. Sin embargo, la aparente superioridad de la crema Spagyria2 en este parámetro no está validada por la prueba estadística (resultado no significativo del ANOVA). Podemos subrayar una variabilidad interindividual muy grande sobre estos valores.

Medidas al nivel de la mejilla

V2	Sebometria - Mejilla		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	19	20
Promedio	47,41%	237,47%	57,32%
Desviación estandar	205,54%	581,36%	203,81%
Min	-75,00%	-62,22%	-81,13%
Max	868,00%	2300,00%	677,78%

ANOVA : N.S.

Debido a la variabilidad muy significativa de los resultados, no parece posible su interpretación. Estas variaciones se explican seguramente por las condiciones de medida que pueden variar mucho (temperatura exterior antes de entrar en el Centro, exposición solar, uso de mascarilla durante el periodo Covid, etc.).

6.3.2 Mediciones finales – Visita V3 – 8 semanas de aplicación dos veces al día

Medidas al nivel de la sien

V3	Sebometria - Sien		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	18	20
Promedio	3,38%	13,33%	-22,33%
Desviación estandar	85,76%	94,99%	75,20%
Min	-100,00%	-95,79%	-100,00%
Max	181,82%	236,67%	171,19%

ANOVA : N.S.

A las 8 semanas encontramos un aumento promedio de la tasa de sebo del 13,33% en el grupo Sp2, que es mayor en este grupo frente a una variación del -22,33% en el grupo de referencia y del 3,38% en el grupo Sp1. Aquí nuevamente, la aparente superioridad de la crema Spagyria2 en este parámetro no está validada por la prueba estadística (resultado no significativo del ANOVA). También podemos subrayar una variabilidad interindividual muy grande sobre estos valores.

Medidas al nivel de la mejilla

V3	Sebometria - Mejilla		
	Sp1	Sp2	Ref
Numero	20	18	20
Promedio	-12,19%	349,91%	30,16%
Desviación estandar	54,62%	903,42%	193,55%
Min	-97,22%	-99,06%	-100,00%
Max	80,58%	3100,00%	584,62%

ANOVA : N.S.

Al igual que en la visita a las 4 semanas, encontramos resultados no interpretables debido a una variabilidad muy importante. Estas variaciones se explican seguramente por las condiciones de medida que pueden variar mucho (temperatura exterior antes de entrar en el Centro, exposición solar, uso de mascarilla durante el periodo Covid, etc.).

6.4 Evaluación cualitativa de los productos bajo prueba

6.4.1 Evaluación del producto ensayado en la primera aplicación

Al final de la primera visita, se entregó a cada voluntario el lote de producto asignado al azar. A continuación se realizó la primera aplicación del producto en cara y antebrazo bajo la supervisión del personal de Medes. Después de este primer uso, el voluntario completaba un cuestionario. Este cuestionario se encuentra en el anexo 3 de este informe.

Las preguntas en cuestión:

- apreciación de la textura del producto,
- apreciación del olor del producto,

- evaluación de la facilidad de aplicación del producto,
- evaluación de la posibilidad de aplicar el producto de manera uniforme,
- la posible preferencia de la crema probada a la crema utilizada regularmente por la persona,

El voluntario contestó a estas preguntas puntuando 4 clases de 0 a 3, las clases correspondientes a las siguientes respuestas:

Luego, el voluntario dio una calificación general de la calidad percibida del producto, esta calificación va de 0 a 10.

Los valores medios de las respuestas dadas al final de la visita V1 se muestran en la siguiente tabla:

	Visita 1		
	Sp1	Sp2	Ref
Textura	2,7	2,4	2,7
Olor	2,5	2,4	2,6
Facilidad de aplicación	2,9	2,3	2,6
Aplicacion uniforme	2,8	2,7	2,9
Preferencia hacia la crema usual	1,4 (11)	1,6 (10)	1,7 (12)

En vista de estos resultados, observamos que la primera impresión después del uso de la crema probada es bastante favorable con valores promedio siempre superiores a 2. Sin embargo, sobre la pregunta de la posible preferencia de la crema probada a la crema usual, la evaluación sale bastante bajo en promedio con valores entre 1.4 y 1.7. Cabe señalar que esta evaluación fue realizada por algo más de la mitad de los voluntarios (los demás probablemente no usan crema hidratante de manera regular). No hay diferencia significativa entre los 3 grupos en estos criterios cualitativos.

Los resultados promedio de la calificación general dada después del primer uso se muestran en la siguiente tabla:

V1	Sp1	Sp2	Ref
Numero	19	20	20
Promedio	8,05	7,68	7,60
Min	6	5	4
Max	10	10	10

Encontramos aquí la marca de una apreciación claramente positiva de la crema probada sin diferencia significativa entre los grupos, incluso si la crema Spagyria 1 parece obtener puntuaciones bastante más altas.

6.4.2 Evaluación cualitativa a las 4 y 8 semanas de aplicación

Al final de las visitas V2 y V3, los voluntarios habían de completar un cuestionario de evaluación del producto asignado después de 4 y 8 semanas y darle una puntuación global sobre 10 (ver cuestionarios en el anexo 3).

Las preguntas en cuestión:

- apreciación de la textura del producto,
- apreciación del olor del producto,
- evaluación de la facilidad de aplicación del producto,
- evaluación de la posibilidad de aplicar el producto de manera uniforme,
- la valoración de la mejora percibida a nivel del rostro, sin precisión particular
- la posible preferencia de la crema probada a la crema utilizada regularmente por la persona antes del inicio del estudio,
- la posibilidad de una recomendación de la crema probada a los que le rodean.

El voluntario contestó a estas preguntas puntuando 4 clases de 0 a 3, las clases correspondientes a las siguientes respuestas:

Los valores promedios de las respuestas dadas al final de la visita V2 se muestran en la siguiente tabla:

	Visita 2		
	Sp1	Sp2	Ref
Textura	2,4	2,3	2,2
Olor	2,2	2,2	2,6
Facilidad de aplicacion	2,5	2,2	2,4
Aplicacion uniforme	2,7	2,8	2,6
Preferencia hacia la crema usual	1,7 (11)	1,3 (10)	1,5 (13)
Mejoramiento percibido	1,9	1,7	1,7
Recomendaciones de uso	2,2	1,9	2,1

Los valores promedio de las respuestas dadas al final de la visita V3 (8 semanas de uso) se muestran en la siguiente tabla:

Visita 3

	Sp1	Sp2	Ref
Textura	2,2	2,1	2,3
Olor	2,2	1,9	2,6
Facilidad de aplicacion	2,4	1,9	2,1
Aplicatcon uniforme	2,7	2,6	2,6
Preferencia hacia la crema usual	1,5 (11)	1,3 (10)	1,6 (13)
Mejoramamiento percibido	1,9	1,4	1,7
Recomendaciones de uso	2,1	1,7	2,2

Veyendo estos resultados, podemos destacar respuestas generalmente positivas en los tres grupos y en todos los aspectos explorados. Las diferencias observadas en estas respuestas no son significativamente diferentes entre los grupos. Las respuestas sobre la mejora percibida en el rostro son equivalentes en promedio en los tres grupos. Incluso notamos que la evaluación promedio de la crema Sp2 es ligeramente más baja que en los otros dos grupos después de 8 semanas, pero nuevamente esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Los valores promedio de la valoración global dada al final de las visitas V2 (4 semanas de uso) y V3 (8 semanas de uso) se muestran en la siguiente tabla:

	V2			V3		
	Sp1	Sp2	Ref	Sp1	Sp2	Ref
Numero	19	20	20	19	19	20
Promedio	7,53	7,05	7,20	7,76	6,66	7,20
Min	5	4	3	5	3	2
Max	9	10	9	9	9	10

La calificación general promedio es bastante positiva después de 4 y 8 semanas de uso. El valor medio siempre aparece por encima de 6,5/10. No hay diferencia significativa entre los grupos en este parámetro de evaluación. Podemos subrayar una gran disparidad de valoraciones con notas que van del 2 al 10 según los candidatos lo que sigue siendo clásico para este tipo de productos.

6.5 Evaluacion del cumplimiento

Aunque la evaluación del cumplimiento es siempre difícil en este tipo de estudio ambulatorio, se realizó una evaluación mediante el pesaje sistemático de los envases de productos ensayados, en cada visita. Durante

la visita V1, se pesó el primer envase antes del primer uso. En la visita V2, el envase devuelto por el voluntario se pesó nuevamente y se le entregó el segundo envase después del pesaje. Al final del estudio de la visita V3, se pesó nuevamente el segundo envase devuelto.

El peso inicial de los envases cuando se entregaban los lotes de producto era muy comparable, variando de 103 a 107 g. Los valores promedio del peso de los envases devueltos fueron bastante comparables en los tres grupos : en la visita V2, un peso medio de 67,6 g (67,4 g, 65,5 g. y 70,0 g.) respectivamente para el Sp1, Sp2 y Ref) y en la visita 3 un peso medio de 66,9 g (66,8 g, 65,1 g. y 68,8 g.) respectivamente para los grupos Sp1, Sp2 y Ref).

Veyendo estas cifras, se puede considerar que el cumplimiento de los voluntarios fue muy satisfactorio e idéntico en los tres grupos comparados.

6.6 Evaluación de la seguridad – eventos adversos

La tolerancia general al producto fue excelente.

No se observaron eventos adversos graves durante el estudio.

Una voluntaria quiso detener el estudio en la visita V2 por la aparición de una ligera erupción acneiforme de apariencia banal en la frente y en una mejilla. Por lo tanto, la voluntaria dejó de aplicarse la crema y finalizó su participación en el estudio. La erupción desapareció espontáneamente a los pocos días sin tratamiento.

Los eventos adversos observados siguieron siendo muy raros, observados localmente en la cara. Su desaparición fue espontánea sin detener la aplicación del producto asignado.

Se enumeran a continuación:

Evento adverso	N° de sujeto	Grupo	Intensidad	Ubicacion	Resolución espontánea
Erupción acneiforme común (4 granos)	106	Sp1	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común (1 grano)	116	Sp1	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común	205	Sp1	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común	206	Sp1	Liviana	Frente + Menton	Si
Erupción acneiforme común	214	Sp1	Liviana	Peribucal	Si
Erupción acneiforme común (2 veces)	117	Sp2	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común	203	Sp2	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común	210	Sp2	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común	227	Sp2	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común (5 granos)	102	Ref	Liviana	Frente	Si
Sensación de calor e irritación de la piel	114	Ref	Liviana	Cara	Si
Sensación de hormigueo e irritación de la piel	127	Ref	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común	225	Ref	Liviana	Cara	Si
Erupción acneiforme común	228	Ref	Liviana	Cara	Si

Todos los eventos adversos fueron de intensidad leve y se resolvieron espontáneamente. Cabe destacar que el nexo de causalidad con la aplicación del producto es muy difícil de establecer por un lado por la banalidad de los síntomas y por otro lado por el periodo en el que se realizó el estudio con el uso de la máscara casi permanente de la mayoría de los voluntarios debido a la pandemia de Covid-19 y el período de verano, algunos voluntarios se exponen voluntariamente al sol y/o a la natación de modo regular.

7 CONSIDERACIONES ETICAS Y NORMATIVAS

7.1 Principios eticos

Esta investigación fue realizada de conformidad con la ley n°2004-806 del 9 de agosto de 2004, de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (ICH versión 4 del 1 de mayo de 1996 y decisión del 24 de noviembre de 2006) y con la declaración de Helsinki (Principios éticos aplicables a la investigación médica en seres humanos, Fortaleza 2013).

La investigación se realizó de acuerdo con el protocolo referenciado n°17-151 en su versión 9 del 19/05/2021 (ID-RCB número 2020-A01961-38). Ninguna situación de emergencia requirió la realización de actos terapéuticos específicos

Los datos registrados durante esta investigación han sido informatizados en cumplimiento de la ley n°78-17 del 6 de enero de 1978 relativa a la informática, archivos y libertades modificada por la ley de 2004 -801 del 6 de agosto de 2004.

7.2 Autorización del lugar de investigación

Las evaluaciones se realizaron en la Clínica de Medes, que tiene una autorización de centro de investigación biomédica renovada el 13 de abril de 2017, en particular para realizar estudios sobre productos cosméticos.

7.3 Comité para la protección de las personas (CPP) y autoridades sanitarias (ANSM)

El protocolo de estudio obtuvo el visto bueno del Comité para la Protección de las Personas en los Territorios del Suroeste y de Ultramar IV el 17/09/2020 (anexo 1) y de la Agencia Nacional para la Seguridad de los Medicamentos (ANSM) y los productos sanitarios el 20/05/2021 (anexo 2).

Esta investigación comenzó el 23/07/2021.

Modificación del protocolo:

No se estableció ninguna modificación al protocolo para esta investigación.

7.4 Información de los sujetos y formulario de consentimiento

De acuerdo con los requisitos reglamentarios, el investigador informó sistemáticamente a cada voluntario durante una entrevista individual de todos los aspectos relevantes del estudio, incluido en particular el hecho de que el estudio había obtenido las autorizaciones del CPP competente y de la ANSM.

Antes de participar en el estudio, cada voluntario leyó la información específica del estudio y el formulario de consentimiento. Este formulario fue firmado, llenado y fechado personalmente por cada voluntario y por el investigador que les proporcionó la información consentida. Se ha entregado al voluntario una copia de este formulario de consentimiento firmado y fechado.

7.5 Remuneración de los voluntarios

Como parte de su participación en este estudio, los voluntarios que participaron en las tres visitas previstas (V1, V2 y V3) recibieron una compensación de 250 euros al final de la visita V3. La voluntaria que interrumpió su participación al final de la visita V2 recibió una compensación de 150 euros.

7.6 Contrato de seguro del estudio

El promotor suscribió un seguro de responsabilidad civil específico para este estudio con AXA Corporate Solutions (contrato nº XFR0074556LI) que cubría su propia responsabilidad, la del investigador coordinador y la de otros investigadores de acuerdo con la legislación vigente. Los voluntarios participantes también estaban cubiertos por este seguro.

7.7 Medidas de higiene y prevención frente al Covid-19

Los procedimientos operativos habitualmente seguidos en la Clínica Medes incluyeron el cumplimiento de las normas de higiene para minimizar al máximo la transmisión de cualquier infección a los voluntarios. El personal de Medes que trabaja con los voluntarios está formado por profesionales sanitarios cualificados (enfermeras, médicos, etc.) acostumbrados a respetar estas normas.

Dado al contexto ligado a la epidemia de Covid-19, se ha prestado especial atención a los procedimientos de higiene en la Clínica, reforzando algunos, especialmente en cuanto a la frecuencia de desinfección de determinadas áreas. Además, para garantizar mejor la distancia física, se han puesto en marcha nuevas medidas para limitar al máximo el número de personas que entran en contacto con los voluntarios.

El investigador coordinador se aseguraba de que cualquier persona del equipo de Medes que pudiera estar en contacto con los voluntarios estuviera informados de los nuevos procedimientos implementados.

Estas medidas han sido establecidas y validadas por el equipo médico de Medes en acuerdo con los equipos del Hospital Universitario de Toulouse.

8 CONCLUSIONES

Este estudio se llevó del 23/07/2021 al 01/10/2021 de acuerdo con el protocolo de investigación con 60 voluntarios, 30 mujeres y 30 hombres, de 18 hasta 50 años.

Las evaluaciones de hidratación de la piel realizadas después de 4 semanas mostraron una mejora significativamente mayor en la hidratación de la piel a nivel de la mejilla en el grupo que usaba la crema Spagyria 2 en comparación con los otros dos grupos con una $p=0,020$. Este resultado fue confirmado por una tendencia observada durante las evaluaciones realizadas después de 8 semanas de uso ($p=0,086$).

Las evaluaciones de la elasticidad de la piel no mostraron ninguna diferencia significativa entre los tres grupos.

Las evaluaciones de la tasa de sebo no encontraron ninguna diferencia significativa entre los tres grupos. Se destaca que estas medidas siguen siendo difíciles de interpretar debido a una variabilidad interindividual muy importante.

Las evaluaciones mediante cuestionarios muestran una valoración muy favorable de los productos comprobados, sin diferencias significativas entre los 3 grupos con una valoración media global que oscila entre las notas 6,7/10 y 7,7/10, lo que sigue siendo muy positivo

El cumplimiento del protocolo pareció ser bastante satisfactorio para este tipo de estudio durante todo el estudio.

La tolerancia a los productos probados fue muy buena. Se registraron algunos eventos adversos locales, siendo difícil establecer el vínculo causal con el producto probado. Todos estos eventos adversos fueron banales en apariencia y se resolvieron espontáneamente.

**Anexo 1 : Visto bueno del Comite de
Proteccion de las Personas**

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES DU SUD-OUEST ET OUTRE-MER 4

N°IRB : IORG0009855

Agréé par arrêté ministériel en date du 16 mai 2018

Constitué selon l'arrêté du 21 juin 2018 modifié par l'arrêté du 29 octobre 2018

de l'Agence Régionale de Santé de la Nouvelle-Aquitaine

Cabanis Haut - Centre Hospitalier Esquirol - 15 rue du Docteur Raymond Marcland- BP 61730

87025 LIMOGES CEDEX

f : 05.55.43.11.19- : 05.55.43.10.27 - **Q** : cppsoom4@ch-esquirol-limoges.fr

A Limoges, le 17 septembre 2020

Réf. du présent avis ou délibération sous le N°: **CPP2020-08-073 / 2020-A01961 - 38 / 20.07.09.63903**

Le Comité a été saisi par dépôt sur le SI de la CNRIPH, le 9 juillet 2020, d'une demande d'avis pour un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L1121-1 du code de la santé publique portant pas un produit cosmétique ou de tatouage

**Étude comparative de l'effet cutané local et de la tolérance de 3 formulations de crèmes pour le visage. Etude pilote, monocentrique, randomisée chez 60 volontaires sains.
Etude SPAGYRIA**

Le Comité a jugé ce dossier recevable le 10 juillet 2020.

dont le promoteur est
MEDES-IMPS
Madame Audrey BERTHIER
BP 74404
31405 TOULOUSE CEDEX 4

dont le coordonnateur est
Docteur Arnaud BECK
MEDES-IMPS
Clinique Spatiale
CHU Rangueil
1 av. Jean Poulhes
31403 TOULOUSE

Les membres du Comité, présents lors de la séance du 27 août 2020, ont examiné les informations relatives à ce projet

Catégorie 1 - Personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale	Christine VALLEJO, Murielle GIRARD, Anne-Marie BRIL
Catégorie 1 - Personnes qualifiées en matière de biostatistique ou d'épidémiologie	Claire BAHANS, Cyrille CATALAN
Catégorie 11 - Médecins généralistes	Philippe NICOT
Catégorie 111 - Pharmaciens	Marie -Anne de VINZELLES, Laurent ARNAUD
Catégorie IV - Infirmier(e)s	
Catégorie V - Personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions d'éthique	Dominique MALAUZAT
Catégorie VI - Psychologues	Sophie LEYMARIE
Catégorie VII - Travaillleurs sociaux	
Catégorie VIII - Personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique	Dominique JOUHANNEAUD, Pierre VERGNE

Catégorie IX - Représentants des associations
agrées de malades et d'usagers du système Dominique FLOUCAUD
de santé
Les membres impliqués dans le projet ne participent pas à la délibération .

Après avoir étudié les documents suivants :
Courrier de demande d'avis signé et daté du 2 juillet 2020
Formulaire de demande d'avis signé et daté du 8 juillet 2020
Protocole de recherche - version 6 datée du 2 juillet 2020
Résumé en français -version **1** datée du 9 juin 2020
Document additionnel signé et daté du 2 juillet 2020
Autorisation lieu de recherche si approprié signée et datée du 13 avril 2017
Dossier technique
Supergreen de Salvia sclarea
Supergreen de Calendula officinalis
Ecobiol de Salvia sclarea
Hydrolat de mélisse officinale
Liste des ingrédients
Description 3 formulations
Autorisation d'utiliser brochure investigateur si appartient à un tiers
Attestation de délégation du promoteur signée et datée du
Notice d'information et formulaire de consentement - version 2 datée du 29 juin
2020
Précédure COVID 19 - version 2 datée du 29 juin 2020
Attestation d'assurance datée du 7 juillet 2020
Justification adéquation moyens humains matériels et techniques datée et signée du
Liste des investigateurs - version datée du
CVs des investigateurs pressentis
Docteur Arnaud BERK signé et daté du 31 juillet 2020
Docteur Stephen ALAMO signé et daté du 30 juillet 2020
Décision ANSM si connue - en cours

Le Comité a entendu un rapporteur dans chaque collège et après en avoir délibéré, il fait de votre dossier l'analyse suivante :

1 Pertinence de la recherche - Bien-fondé des conclusions - Protection des personnes

L'étude présentée est claire et bien construite. Quelques précisions sont à apporter:

Un questionnaire de tolérance et d'acceptabilité semble prévu à la visite VI de sélection alors que le produit n'a pas encore été testé. Quelle est l'utilité de ce questionnaire?

L'attestation d'assurance a une durée de validité inférieure à la durée de l'étude. Une attestation couvrant la totalité de la durée de la recherche peut-elle être fournie ?

2 Evaluation des bénéfices et de risques

L'évaluation de la balance bénéfique / risque est favorable pour les participants sous réserve de l'assurance de l'étude sur toute sa durée

3 Lettre d'information

Doit mentionner qu'il s'agit de cremes hydratantes.

De plus, le document doit préciser si l'indemnisation des participants sera réalisée au prorata des visites effectuées.

Le Comité de Protection des Personnes du Sud- Ouest et Outre-Mer IV suspend le rendu de son avis définitif jusqu'a l'obtention des modifications demandées.

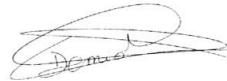
Les réponses apportées par le Promoteur le 10 septembre 2020 ont été revues lors de la réunion du 17 septembre 2020. Celles-ci sont satisfaisantes.

En conséquence, le Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer 4 émet un :

Avis favorable

Conformément à l' article R.1123-26 du code de la santé publique, le présent avis devient caduc si la recherche n'a pas débuté dans un délai de deux ans. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui -ci peut être prorogé par le comité concerné.

Pour le CPP SOOMIV



Docteur Claire Demiot, la Vice-présidente

Anexo 2 : Visto bueno de la ANSM

DIRECTION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX, DES COSMÉTIQUES
ET DES DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC IN VITRO

Saint Denis, le 20 mai 2021

Equipe produits dermatologie, aide patient, transfusion et transplantation,

endocrinologie, esthétique et cosmétique

Dossier suivi par : Patricia Gerbod

Tél. : +33 (0)15587 41 24

Fax : +33 (0)15587 38 22

E-mail : patricia.gerbod@ansm.sante.fr

N/Réf. 2020-A0961-38

E-mail: ec.dm-cos@ansm.sante.fr

Objet : « Étude comparative de l'effet cutané local et de la tolérance de 3 formulations de crèmes pour le visage. Étude pilote, monocentrique, randomisée chez 60 volontaires sains. Acronyme : EtudeSpagyria »

N° d'enregistrement : DMCDIV/DAPTEC/PG/2020-A01961-38

Madame, Monsieur,

Par courriel daté du 15 juillet 2020, vous avez adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) une demande d'autorisation de recherche portant sur un produit cosmétique pour la recherche citée en objet, devenue recevable le 24 mars 2021.

Au vu des réponses apportées (notamment le protocole version 9 daté du 19 mai 2021) le 10, 17 et 19 mai 2021 aux demandes d'informations complémentaires et objections émises par l'ANSM par courrier en date du 30 avril 2021 et par courriels du 17 et 18 mai 2021, j'autorise cette recherche en France.

En vertu de l'article L. 1121-4 du code de la santé publique, je vous précise toutefois que cette recherche doit bénéficier d'un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) pour pouvoir être mise en place en France.

Je vous rappelle notamment que, pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM, toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu de l'article L. 1123-9 du code de la santé publique et des dispositions réglementaires prises pour son application. Les effets/événements indésirables graves ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes sont à déclarer en vertu de l'article L. 1123-10 du code de la santé publique. La fin de l'essai est également à déclarer en vertu de l'article L. 1123-11 du code de la santé publique.

Enfin, j'attire votre attention sur le fait qu'il devra être bien précisé que la quantité appliquée sur l'avant-bras dans le cadre de l'essai clinique ne devra pas dépasser 0,153g. En effet, au-delà, la sécurité du produit n'est pas établie.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

**La Directrice adjointe
Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des
dispositifs de diagnostic in vitro**

Gwennaelle EVEN

Anexo 3 : Cuestionarios de aceptabilidad y de satisfaccion

MEDES-IMPS	PROTOCOLE SPAGYRIA 17-151	CODE SUJET _ _ _ _	DATE 1_1_11_1_11_1_1
-------------------	--	------------------------------	--------------------------------

r

Questionnaire d'acceptabilité et de satisfaction - V1

Vous venez d'appliquer le produit pour la première fois. Merci de répondre aux questions suivantes à propos de cette première application en entourant le chiffre de votre choix (0 à 3).

Pour les questions 1 à 5, entourez le chiffre qui définit le mieux la réponse de votre choix (0 à 3) :

0 : Pas du tout d'accord

1 : Pas d'accord

2 : D'accord

3 : Tout à fait d'accord

1.	Texture du <u>produit</u> : Avez-vous trouvé la texture du produit agréable lors de son application ?	0	1	2	3
2.	Odeur du <u>produit</u> : Avez-vous trouvé l'odeur du produit agréable lors de son application ?	0	1	2	3
3.	<u>Application</u> du <u>produit</u> : Avez-vous trouvé le produit facile et rapide à appliquer ?	0	1	2	3
4.	<u>Application</u> du <u>produit</u> : Le produit a-t-il pu être appliqué uniformément ?	0	1	2	3
5.	<u>Comparaison</u> aux <u>produits</u> habituels: Diriez-vous que vous préférez cette crème à votre crème habituelle ? (pas de cotation si pas d'avis)	0	1	2	3

6. Acceptabilité et tolérance :

Avez-vous ressenti une sensation désagréable au moment ou au décours de l'application ?

Oui

Non

Si vous avez répondu oui, merci de préciser en quelques mots :

7. Appréciation globale

Quelle note (de 0 à 10) donneriez-vous au produit après cette première utilisation?

1_1_1/10

MEDES-IMPS	PROTOCOLE SPAGYRIA 17-151	CODE SUJET I_L_U	DATE U__II_U_I_U
-------------------	--	----------------------------	----------------------------

r

Questionnaire d'acceptabilité et de satisfaction - V2 et V3

Vous avez appliqué le produit au cours des 4 dernières semaines. Merci de répondre aux questions suivantes à propos de cette période

Pour les questions 1 à 7, entourez le chiffre qui définit le mieux la réponse de votre choix (0 à 3) :

- 0 : Pas du tout d'accord**
1 : Pas d'accord
2: D'accord
3: Tout à fait d'accord

1.	Texture du <u>produit</u> : Avez-vous trouvé la texture du produit agréable lors de son application ?	0	1	2	3
2.	Odeur du <u>produit</u> : Avez-vous trouvé l'odeur du produit agréable lors de son application ?	0	1	2	3
3.	<u>Application</u> du <u>produit</u> : Avez-vous trouvé le produit facile et rapide à appliquer ?	0	1	2	3
4.	<u>Application</u> du <u>produit</u> : Le produit a-t-il pu être appliqué uniformément ?	0	1	2	3
5.	<u>Comparaison</u> aux <u>produits</u> habituels: Diriez-vous que vous préférez cette crème à votre crème habituelle ? (pas de cotation si pas d'avis)	0	1	2	3
6.	Ressenti au niveau du <u>visage</u> : Avez-vous perçue une amélioration de votre peau au niveau du visage ?	0	1	2	3
7.	Recommandations à l' <u>entourage</u> : Recommanderiez-vous ce produit à votre entourage ?	0	1	2	3

8. Acceptabilité et tolérance :

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous ressenti une sensation désagréable au moment ou au décours de l'application ?

- Oui
 Non

Si vous avez répondu oui, merci de préciser en quelques mots :

9. Appréciation globale

Quelle note (de 0 à 10) donneriez-vous au produit après l'utilisation du produit ces 4 dernières semaines ?

I_I_I / 10