

RAPPORT ETUDE

Réf : 892/0815-4-2822

STUDY REPORT

Ref: 892/0815-4-2822

Promoteur de l'étude

LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA

150 rue de Crimée
13003 MARSEILLE

PROMOTEUR REPRESENTÉ PAR
Cosméa RIMONDI

Responsable production secteur coloré

Study sponsor

LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA

150 rue de Crimée
13003 MARSEILLE

PROMOTEUR REPRESENTÉ PAR
Cosméa RIMONDI

Color department production manager

Investigateur responsable

BIOPHYDERM S.A.S.

PARC 2000
244, rue Claude François
34080 - MONTPELLIER

REPRESENTÉ PAR
Christine BRAUD

Docteur en Pharmacie - Président

INVESTIGATEUR PRINCIPAL
Docteur Lise AGOPIAN-SIMONEAU
Dermatologue - Directeur Médical

INVESTIGATEURS COMPLEMENTAIRES
Solenn LE BRUCHEC
Directrice Scientifique

Sophie GRASSET
Attachée de Recherche

CV en Annexe 1

Investigator in charge

BIOPHYDERM S.A.S.

PARC 2000
244, rue Claude François
34080 - MONTPELLIER

REPRESENTED BY
Christine BRAUD - PhD

Doctor of Pharmacy - President

MAIN INVESTIGATOR
Lise AGOPIAN-SIMONEAU - MD
Dermatologist - Medical Director

COMPLEMENTARY INVESTIGATORS
Solenn LE BRUCHEC
Scientific Director

Sophie GRASSET
Research Associate

CV in Appendix 1

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE

But de l'étude

Evaluer la compatibilité cutanée d'un produit, sous strict contrôle dermatologique

Produit

RADSAFE VERT

Référence RS-V

Lot K111

produit testé pur

LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA

N° de test 2822

Méthode d'investigation

Vérification de la compatibilité cutanée (irritation) par tests épicutanés occlusifs pendant 48h en peau intacte et en peau "strippée"

Méthodologie

Volontaires : 15 sujets sains inclus, âgés de 18 à 65 ans

Inclusion : peau à tendance réactive sans origine pathologique

Exclusion : terrain allergique médicalement validé évolutif

Compatibilité cutanée : un test en peau intacte, un test sur zone strippée, avec 2 sites témoins sous occlusion

Evaluations cliniques : 25 minutes et 24 heures après le retrait du patch

Planning de l'étude

Du 31 août au 10 septembre 2015

(Extension de la période d'inclusion initialement prévue au protocole)

Type d'étude

Etude cosmétique non interventionnelle sans but médical, sur produit finalisé, avec méthodologie non invasive, concernant des volontaires sains lors de l'inclusion dans l'étude n'entrant pas dans le champ d'application de la Loi 88-1138 modifiée par la Loi 2004-806

Conditions réglementaires, procédures, secret médical et protocole en Annexe 2

SUMMARY OF THE STUDY

Aim of the study

To assess the cutaneous compatibility of a product under strict dermatological control

Product

RADSAFE VERT

Reference RS-V

Batch K111

product tested pure

LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA

Tested under No 2822

Investigation method

To assess the cutaneous compatibility by means of occlusive cutaneous tests (application time of 48h) performed on both intact and stripped skin

Methodology

Volunteers: 15 healthy subjects included, aged between 18 and 65

Inclusion criteria: reactive tendency non pathological skin

Exclusion criteria: confirmed evolutive allergic background

Cutaneous compatibility: one test on intact skin, one test on stripped skin, with 2 control zones under occlusion

Clinical assessments: 25 minutes and 24 hours after removal of the patch

Planning of the study

From 31st of August to 10th of September 2015

(Extension of the period of inclusion initially planned in the protocol)

Type of study

Observational cosmetic study with a non-medical objective, on a finalised product, with a non invasive methodology, on healthy volunteers which does not come within the scope of the French Act No 88-1138 dated December 1988 modified by the Law 2004-806

Regulation procedures, medical secrecy and study protocol in Appendix 2

1 - BUT DE L'ÉTUDE

Le but de l'étude était de vérifier, sur peaux à tendance réactive (d'un point de vue cosmétique et non pathologique), la bonne compatibilité cutanée du produit concerné lors de tests épicutanés occlusifs pendant 48h, pratiqués sous strict contrôle dermatologique dans des conditions propres à mettre en évidence d'éventuels phénomènes d'irritation et/ou d'allergie cutanée.

Voir Annexe 3: *réactivité cutanée, allergie, irritation*

2 - LE PRODUIT

Le produit **RADSAFE VERT – Référence RS-V – Lot K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA** a été testé sous le N° **2822**. Ce produit est une dispersion pigmentaire.

Le produit testé était conditionné dans un flacon en verre brun, cette présentation n'étant pas le conditionnement final.

Les actifs et ingrédients de cette formulation sont connus et utilisés couramment en cosmétologie. Voir Annexe 1 du protocole, Annexe 2: Attestation de conformité réglementaire par le promoteur d'étude & Annexe 8: Liste INCI

L'étude concernée par ce protocole est une étude cosmétique non interventionnelle à but non médical concernant des volontaires sains lors de l'inclusion dans l'étude et donc, suivant le protocole proposé, elle n'entre pas dans le champ d'application de la loi 88-1138 modifiée par la loi 2004-806.

3 - LE PANEL DE VOLONTAIRES

Tous les volontaires participant à l'étude ont été avertis de façon précise des conditions de l'étude et ont donné leur consentement de participation par écrit de façon libre et éclairée et leur entrée dans l'étude a été précédée d'un examen médical.

1 - AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to assess on reactive tendency skin (from a cosmetic point of view and not from a pathological point of view) the cutaneous compatibility of a product by means of occlusive cutaneous tests with an application time of 48h, under strict dermatological control in order to display any irritation and/or cutaneous allergy reactions.

See Appendix 3: *Cutaneous reactivity, allergy, irritation, a reminder*

2 - THE PRODUCT

The product **RADSAFE VERT – Reference RS-V – Batch K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA** was tested under No **2822**. This product is a pigment dispersion.

The tested product was supplied in a brown glass flask; this presentation is not the final packaging.

The ingredients of this product are routinely used in cosmetic products. See Appendix 1 of the protocol, Appendix 2: Regulatory Compliance Certification by the study sponsor & Appendix 8: INCI ingredients

This study is an observational cosmetic study with a non-medical objective on healthy volunteers, and therefore, according to the protocol, it does not come within the scope of the French Act No 88-1138 dated December 1988 and the Law 2004-806.

3 - THE VOLUNTEER POPULATION

All volunteers recruited for the study had the terms of the study clearly explained and they gave their free and informed consent in writing. They were admitted into the study following a medical examination.

Le modèle de consentement libre et éclairé du volontaire est joint en Annexe 4 au rapport d'étude. Les consentements individuels signés sont conservés confidentiellement par les soins du Docteur Lise Agopian-Simoneau, Dermatologue, Directeur Médical du Laboratoire BIOPHYDERM.

The informed consent form is included in this report in Appendix 4. The individual signed consents are kept confidential by Doctor Lise Agopian-Simoneau, Dermatologist, Medical Director of BIOPHYDERM Laboratory.

3-1- Critères de recrutement et d'éviction

3 - 1 - Recruitment and exclusion criteria

CRITERES DE RECRUTEMENT

Les sujets entrant dans l'étude devaient être au minimum 15.

RECRUITMENT CRITERIA

It was planned that at least 15 volunteers be recruited for this study.

Les critères de recrutement étaient :

- sujets sains, ne présentant aucune pathologie évolutive ni générale ni cutanée,
- sujets de sexe féminin,
- sujets âgés de 18 à 65 ans : aucun volontaire ne devait être âgé de plus de 65 ans afin d'éviter des sujets ayant une baisse de l'immunité liée à l'âge
- sujets présentant une peau à tendance réactive non pathologique :

voir en Annexe 3 *Qu'est-ce qu'une peau réactive ?*

- sujets étant en capacité de donner leur consentement libre et éclairé.

Recruitment criteria were:

- healthy volunteers with neither general nor cutaneous progressive pathology,
- female volunteers,
- volunteers aged between 18 and 65 years : people older than 65 years old are avoided because of the immunity decrease observed with such elderly people,
- volunteers with a reactive tendency non pathologic skin : see Appendix 3 *Cutaneous reactivity, allergy, irritation, a reminder*
- volunteers able to give their free and informed consent.

CRITERES D'EVICION

Les critères d'éviction étaient ceux classiquement retenus dans ce type d'étude :

- les femmes enceintes et allaitantes ou ayant accouché depuis moins de 3 mois,
- les sujets présentant un terrain allergique médicalement validé évolutif,
- les sujets présentant une immunodépression ou étant sous traitement immunodépresseur, et toute autre cause pour laquelle le dermatologue responsable de l'étude décèlerait un risque d'incompatibilité avec les conditions de l'étude.

EXCLUSION CRITERIA

Exclusion criteria were those conventionally applied in cosmetic studies:

- females who were pregnant, lactating or having given birth in the last 3 months,
- volunteers with a confirmed evolutive allergic background,
- volunteers taking immuno-suppressive drugs, and any other cause which in the opinion of Biophyderm's dermatologist might have affected the test results.

3 - 2 - Principales caractéristiques du panel

3 - 2 - Main population features

Voir Annexe 5 : *Tableaux de synthèse*

See Appendix 5: *Synthesis: population features*

Voir Annexe 6 : *Fiches individuelles par volontaire*

See Appendix 6: *Individual population features*

AGE & SEXE

Les volontaires entrant dans l'étude, au nombre de 15, toutes de sexe féminin, étaient âgées de 18 à 64 ans (âge moyen du panel 42,3 ans), ont été répartis en groupes d'âge par dizaine :

moins de 20 ans	1 sujet
de 20 à 29 ans	5 sujets
de 30 à 39 ans	1 sujet
de 40 à 49 ans	1 sujet
de 50 à 59 ans	4 sujets
de 60 à 65 ans	3 sujets

CARNATION

claire	12 sujets
moyenne	1 sujet
mate	2 sujets

TYPE de PEAU

déshydratée sénescence	3 sujets
tendance sèche	5 sujets
mixte marquée	5 sujets
mixte marquée + acné	1 sujet
mixte marquée + tendance acnéique	1 sujet

RÉACTIVITÉ CUTANÉE

un peu augmentée	3 sujets
un peu augmentée + (début/petite) érythro	3 sujets
un peu augmentée + début de couperose	1 sujet
augmentée	4 sujets
augmentée + (début d') érythro	3 sujets
augmentée + érythrocouperose	1 sujet

PHOTOTYPE

DEUX (Rx Bl)	1 sujet
TROIS (Rx Br)	6 sujets
QUATRE (Bl Bl)	6 sujets
CINQ (Bl Br)	2 sujets

TERRAIN ALLERGIQUE EVENTUEL

Aucun des sujets ne présentait lors de l'inclusion un épisode évolutif pouvant évoquer un phénomène allergique ; aucun phénomène de ce type n'est intervenu pendant l'étude.

Les conclusions médicales concernant un éventuel terrain allergique sont :

exclu	4 sujets
possible	1 sujet
douteux	1 sujet
non validé et non évolutif	4 sujets
validé et non évolutif	5 sujets

AGE & SEX

15 volunteers of this study were female. Their ages ranged from 18 to 64 years (mean age of 42.3 years). They were classified into different age groups:

less than 20 years old	1 subject
from 20 to 29 years old	5 subjects
from 30 to 39 years old	1 subject
from 40 to 49 years old	1 subject
from 50 to 59 years old	4 subjects
from 60 to 65 years old	3 subjects

COMPLEXION

pale	12 subjects
medium	1 subject
matte	2 subjects

TYPE of SKIN

dehydrated ageing skin	3 subjects
dry tendency	5 subjects
marked combination skin	5 subjects
marked combination + acne	1 subject
marked combination + acne tendency	1 subject

CUTANEOUS REACTIVITY

slight increased	3 subjects
slight increased + (beginning/slight) erythro	3 subjects
slight increased + beginning couperosis	1 subject
increased	4 subjects
increased + (beginning) erythro	3 subjects
increased + erythrocouperosis	1 subject

PHOTOTYPE

II (Russet Blond)	1 subject
III (Russet Brown)	6 subjects
IV (Blond Blond)	6 subjects
V (Blond Brown)	2 subjects

ALLERGIC BACKGROUND HISTORY

None subject presented evolutive manifestations evocating an allergic background when included in the study; none allergic phenomena occurred during the study.

Medical conclusions concerning a potential allergic background:

excluded	4 subjects
possible	1 subject
doubtful	1 subject
suspected not confirmed, not evolutive	4 subjects
confirmed and not evolutive	5 subjects

4 - MÉTHODE D'INVESTIGATION

4 - 1 - Généralités sur les tests épicutanés

Les tests épicutanés permettent de déterminer la compatibilité cutanée d'un cosmétique en ce qui concerne les effets irritants et permettent de vérifier que les produits présentent le maximum de sécurité d'utilisation.

Technique habituelle

En fonction du produit cosmétique et de son mode d'utilisation (produit utilisé pur ou dilué, rincé ou non rincé), les tests épicutanés peuvent être occlusifs, semi-occlusifs ou avec application directe sans occlusion.

Les tests sont effectués en peau saine, sur le dos ou sur la face interne de l'avant-bras.

Le produit à tester est appliqué pur ou dilué suivant le type de produit et son mode d'utilisation.

Patch occlusif :

Le produit à tester est déposé sur un support adapté et appliqué sur la peau, sans dégraissage préalable. Le patch est laissé en place 48 heures. La lecture du test se fait à la 48^{ème} heure, environ 30 minutes après avoir retiré le système support, avec contrôle à la 72^{ème} heure.

Patch semi-occlusif :

Le produit à tester est déposé sur un support adapté et appliqué sur la peau. Le temps de pose varie selon le produit. La lecture du test se fait 30 minutes après avoir retiré le système support, avec contrôle à 24 heures.

Application directe sans occlusion :

Un carré de coton imbibé de produit dilué est appliqué sur la peau. Le temps de pose varie de 10 à 20 minutes. La lecture du test se fait immédiatement après le retrait, 30 minutes après le retrait, avec contrôle à 24 heures.

4 - STUDY METHODS

4 - 1 - Definition of the cutaneous tests

Cutaneous tests enable to assess the cutaneous compatibility of a cosmetic product concerning irritant effects and enable to verify that products are as safe as possible for the user.

Usual technic

According to the product and its method of application (whether pure or diluted, rinsed-off or not), cutaneous tests can be occlusive, semi-occlusive or with direct application without occlusion.

Tests are performed on healthy skin, on the back or on the inner face of the forearm.

The tested product is applied pure or diluted according to the type of product and its conditions of use.

Occlusive patch:

The tested product is put on an adapted support which is applied onto the skin without previous cleansing. The system is maintained in contact with the skin for 48 hours. Readings are made 48 hours later, about 30 minutes after removal of the support and also 72 hours later.

Semi-occlusive patch:

The tested product is put on an adapted support which is applied onto the skin. The duration of exposure depends on the nature of the product. The readings are made 30 minutes after removal of the support and also 24 hours later.

Direct application without occlusion:

A cotton square soaked in diluted product is applied onto the skin. The duration of exposure is 10 and 20 minutes. Readings are made immediately after removal of the support, 30 minutes after and also 24 hours later.

Mise en évidence d'un effet irritant

La mise en évidence d'un effet irritant reposait, avant le 7^{ème} amendement de la Directive 76/768/CEE du 27 juillet 1976, essentiellement sur des tests effectués sur l'animal (méthode de Draize).

La réalisation et l'interprétation des tests épicutanés sur l'homme reposent sur une extrapolation de cette méthodologie.

4 - 2 - Méthodologie

La méthode retenue a été celle du test épicutané occlusif simple avec un temps d'application de 48h.

Le produit a été testé en ouvert au niveau de la face interne de l'avant-bras. Le produit a été testé pur. Une quantité suffisante de produit a été prélevée à l'aide d'une spatule puis déposée dans le support de test.

La mise en place des tests épicutanés a été précédée d'une préparation cutanée destinée à créer des conditions propres à mettre en évidence la tolérance du produit.

Pour cela deux sites cutanés ont été choisis au niveau de la face interne de l'avant bras et on a procédé à des strippings à l'aide d'un adhésif spécial dermatologique D-Squame[®], successivement à 4 reprises pour l'un des sites cutanés. Ensuite on a procédé à la mise en place de deux tests épicutanés avec le produit étudié, l'un des deux tests étant situé sur le site strippé, peau dite "non intacte" ou "strippée", l'autre en peau non préparée, dite "intacte".

Le système de maintien utilisé est un système AllergEAZE[®] Clear Patch Test Chambers (voir Fiche technique en Annexe 7), ce système étant fréquemment utilisé par les médecins allergologues lors des enquêtes allergologiques.

Un site strippé témoin et un site non strippé témoin (pas d'application de produit) ont été réalisés et ont été mis sous occlusion dans les mêmes conditions, afin d'évaluer un possible effet irritant du stripping lui-même ou du système de contention.

Assessment of an irritant effect

Before the 7th amendment of the Directive 76/768/CEE of the 27th of July 1976, the assessment of an irritant effect was primarily based on tests performed on animals (Draize's method).

The performance and the interpretation of cutaneous tests on human are based on an adaptation of this methodology.

4 - 2 - Methodology

The method used was the single occlusive cutaneous test with an application time of 48h.

The product was tested on the inner face of the forearm. The product was tested pure. A sufficient quantity of the product was taken by means of a spatula and then applied in the test chamber.

Before applying the product, the skin was prepared in order to create suitable conditions to display the tolerance of the product.

Two zones of the inner forearm were chosen. Strippings were made 4 times with D-Squames[®] adhesives (special dermatological adhesives) on one of the two sites.

Then cutaneous tests with the tested product were placed on the skin, one on the stripped zone or "non intact" zone, the other one on the intact zone.

The support system used is AllergEAZE[®] Clear Patch Test Chambers system (Data Sheet in Appendix 7). This support system is currently used in allergology studies.

A stripped zone and an intact zone, under occlusion but without product, were used as control zones. This enables to assess a possible irritant effect of the stripping itself or of the support system.

Ces tests ont été maintenus en place 48 heures, puis enlevés, la lecture ayant lieu 25 minutes après le retrait, puis 24 heures après le retrait (soit 72 heures après la mise en place).

Chaque site a été étudié, lors des lectures à 48 heures et à 72 heures, comparativement avec les résultats de la zone strippée témoin et de la zone non strippée témoin, évoluant naturellement.

4-3 - Evaluation et Interprétation des résultats

4-3-1- Cotation de l'effet allergique :

-- test négatif : la peau garde son apparence normale

-- test positif : l'effet allergique est constitué de vésicules, associées à un érythème, de l'œdème, et parfois un suintement des lésions, en général prurigineuses, débordant souvent du site d'application

Les résultats sont exprimés ainsi :

-- érythème léger	+
-- érythème et œdème	++
-- érythème, infiltration, vésicules	+++
-- idem, avec bulles	++++

4-3-2-Cotation de l'effet caustique ou irritant:

Cotation adaptée type "DRAIZE" :

Erythème :

-- pas d'érythème	0
-- érythème très léger (à peine visible)	0,5
-- érythème léger	1
-- érythème bien visible	2
-- érythème modéré à important	3
-- érythème grave avec escarres	4

Oedème :

-- pas d'œdème	0
-- œdème très léger (à peine visible) ; effet savon (peau fripée, luisante)	0,5
-- léger œdème	1
-- œdème bien visible (contours nets, gonflement apparent)	2
-- œdème moyen (épaisseur = ± 1mm)	3
-- œdème grave (épaisseur supérieure à 1mm et surface supérieure à celle du carré de gaze)	4

These tests were kept in position during 48 hours then they were removed. The reading was made 25 minutes after removal and 24 hours after removal (or 72 hours after the application).

During the readings at 48 hours and 72 hours, each tested zone was assessed and compared to the control stripped zone and to the control intact zone.

4-3 - Evaluation of results and interpretation

4-3-1- Rating of the allergic effect:

-- negative test : skin looks normal

-- positive test : an **allergic effect** is characterized by vesicles often associated with an erythema, an oedema and sometimes by oozing lesions, mostly pruriginous, often extending beyond the limits of the application area.

Expression of results:

-- light erythema	+
-- erythema and oedema	++
-- erythema, infiltration, vesicles	+++
-- idem, with blisters	++++

4-3-2- Scoring of the caustic or irritant effect:

Adaptation of DRAIZE's method scoring:

Erythema:

-- none erythema	0
-- very slight erythema (scarcely visible)	0.5
-- slight erythema	1
-- clearly visible erythema	2
-- from moderate to severe erythema	3
-- very important erythema with scabs	4

Oedema:

-- none œdema	0
-- very slight œdema (scarcely visible) ; soap effect (worn and shiny skin)	0.5
-- slight œdema	1
-- clearly visible œdema (clear contours, swelling)	2
-- medium œdema (thickness = ± 1mm)	3
-- severe œdema (thickness greater than 1mm and surface greater than gauze square)	4

Cette échelle de cotation type “Draize” est parfaitement utilisable pour interpréter des tests de compatibilité cutanée sur volontaires humains. Il est facile en effet de coter séparément l'érythème et l'œdème lors de la lecture d'un effet de type effet orthoergique.

This scoring scale adapted to “Draize” quotation is suitable to interpret cutaneous compatibility tests on human volunteers. It is easy to rate separately erythema and œdema during the assessment of an orthoergical effect.

4-3-3- Interprétation des résultats :

4-3-3- Interpretation of results:

Indices - Indexes		Conclusion
peau intacte intact skin	peau strippée stripped skin	
0 - 0,99	0 - 0,99	NON IRRITANT sans danger pour l'emploi sur peau humaine safe for use on human skin
	1 - 1,99	LEGEREMENT IRRITANT – SLIGHTLY IRRITANT sans danger pour l'emploi sur peau humaine si le produit est rincé safe for use on human skin if the product is rinsed-off
	2 - 4	MOYENNEMENT IRRITANT – MODERATELY IRRITANT
1 - 1,99	≤ 1,99	
1 - 1,99	2 - 4	IRRITANT
	2 - 4	
2 - 4	≤ 4	

L'interprétation suivant l'échelle de Campbell des résultats de l'étude de l'irritation primaire sur volontaire humain donne des résultats intéressants et ce d'autant plus que les études de compatibilité sont effectuées sur le support réel, la peau humaine, du produit testé.

The interpretation of the results of the study of the cutaneous compatibility on human volunteers according to Campbell's scale gives interesting results as these compatibility studies are performed on the skin which is the real support of the tested product.

4 - 4 - Cosmétovigilance

4 - 4 – Safety

Tout évènement indésirable semblant en liaison avec l'application du produit devait faire l'objet d'une étude de cosmétovigilance par le dermatologue responsable de l'étude afin de vérifier la relation existant éventuellement entre cet effet et l'utilisation du produit testé.

Any adverse event which appeared to be linked to the application of the test product was to be the object of a safety report prepared by the dermatologist in charge of the study in order to verify the possible relationship between this effect and the use of the product tested.

4 - 5 - Planning de l'étude

4 - 5 - Planning of the study

T0 : Premier jour de l'étude (en laboratoire) :
 Délimitation des zones de tests à stripper sur la face interne de l'avant-bras
 4 strippings successifs
 Mise en place des produits à tester dans les chambres du support de test
 Application du support de test sur l'avant-bras

T0: First day of the study (within laboratory)
 Delineation of the test sites to be stripped on the inner face of the forearm
 4 successive strippings
 Application of the tested products in the chambers of the support system
 Application of the support system on the forearm

T1 (T0 + 48 heures) : Troisième jour de l'étude (en laboratoire)

Retrait du support de test
Lecture 25 minutes après le retrait

T2 (T0 + 72 heures) : Quatrième jour de l'étude (en laboratoire)

Lecture 24 heures après le retrait du support

5 - ANALYSE DES RESULTATS

15 volontaires ont été inclus dans l'étude et dans l'analyse finale des résultats. Aucune sortie d'étude n'a été enregistrée.

Les tests épicutanés ont été pratiqués suivant la méthode exposée au paragraphe 4 du rapport.

Annexe 9 : Tableaux de relevé des lectures de test

La compatibilité cutanée testée sous contrôle dermatologique du produit appelé **RADSAFE VERT – Référence RS-V – Lot K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA – N° de test 2822**, donne les résultats suivants :

Tolérance allergologique :

Aucun phénomène d'ordre allergique n'a été noté dans le cadre de cette étude et la tolérance allergologique a été bonne dans 100 % des cas.

Potentiel irritant :

L'effet irritant a été interprété en faisant référence à la méthode utilisée pour mettre en évidence le pouvoir irritant d'un produit topique ou d'un matériau en contact avec les téguments chez l'animal, c'est-à-dire la "méthode de DRAIZE modifiée".

Le système de cotation utilisé permet d'apprécier de façon séparée l'érythème et l'œdème qui peuvent être constatés lors des effets savon et shampooing. Le contrôle des zones témoins a permis d'éliminer une éventuelle influence des supports de test et de l'occlusion.

Les scores "érythème" et "œdème" pour chaque lecture et pour chaque volontaire sont rapportés au niveau du tableau en **Annexe 9**.

T1 (T0 + 48 hours): Third day of the study (within laboratory)

Removal of the support system
Reading 25 minutes after removal

T2 (T0 + 72 hours): Fourth day of the study (within laboratory)

Reading 24 hours after the removal of the support

5 - PRESENTATION OF RESULTS

15 volunteers participated in the study and are included in the analysis of the results. No withdrawal was observed.

The cutaneous tests were realised according to the methodology explained in chapter 4.

Appendix 9: summary table of the skin assessments

The cutaneous compatibility tested under strict dermatological control of the product **RADSAFE VERT – Reference RS-V – Batch K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA – test No 2822** gives the following results:

Allergological tolerance:

No allergic reaction was noticed over the volunteers and the allergological tolerance was good for 100% of the volunteers.

Irritant effect:

The irritating effect was interpreted as referring to the method used to highlight the irritation of a topical product or material in contact with the skin in animals, i.e. the "modified Draize's method".

The scoring system used enables to assess separately the erythema and the oedema, which can be found at the soap effect and shampoo effect. The reading of both control zones has enabled to eliminate any influence of the support system and of the occlusion.

Table in **Appendix 9** regroups results of erythema and oedema obtained for each volunteer at each assessment time.

A chaque temps d'étude, la somme des scores, divisée par le nombre de sujets, est calculée pour peau intacte et pour peau strippée. L'**indice d'irritation cutanée**, pour peau intacte et pour peau strippée, correspond à la valeur des moyennes la plus élevée (48h ou 72h).

Indice d'irritation cutanée :

L'indice d'irritation cutanée calculé en extrapolant la méthode de DRAIZE modifiée à la peau humaine, et dans les conditions d'études retenues lors de l'élaboration du protocole, donne les résultats suivants (les valeurs présentées sont les moyennes (et les écart-types)) (n=15) :

For each assessment time, the sum of the scores (erythema and oedema), divided by the total number of volunteers, was calculated for both intact skin and stripped skin. The **cutaneous irritation index**, for intact skin and for stripped skin, corresponds to the upper mean (48h or 72h).

Cutaneous irritation index:

The cutaneous irritation index calculated with the DRAIZE's method modified for human skin, and according to the investigational methods defined in the study protocol, gives the following results (values given are mean (and standard deviation)) (n=15):

Evaluation Assessment	Erythème Erythema	Oedème Oedema	TOTAL	Indice d'Irritation Cutanée Cutaneous Irritation Index
Peau intacte - Intact skin				
48h	0,07 (0,18)	0,00 (0,00)	0,07 (0,18)	0,07
72h	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	
Peau strippée - Stripped skin				
48h	0,03 (0,13)	0,00 (0,00)	0,03 (0,13)	0,03
72h	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	

L'**indice d'irritation cutanée** pour le produit **RADSAFE VERT – Référence RS-V – Lot K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA – N° de test 2822**, est de :

0,07 pour la peau intacte
0,03 pour la peau strippée

The **cutaneous irritation index** for the product **RADSAFE VERT – Reference RS-V – Batch K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA – test No 2822**, is:

0.07 for the intact skin
0.03 for the stripped skin

Les prédictions d'emploi chez l'homme, selon l'échelle de Campbell, donnent les conclusions suivantes pour la formule testée :

"NON IRRITANT"

Forecasts for use on human skin, according to Campbell's scale, give the following conclusions for the tested product:

"NON IRRITANT"

6 - CONCLUSIONS

L'étude de la compatibilité cutanée du produit **RADSAFE VERT – Référence RS-V – Lot K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA – N° de test 2822**, a été effectuée selon les méthodes d'investigation retenues dans le protocole d'étude mis au point entre le promoteur de l'étude, la société LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA, et l'investigateur, le Laboratoire BIOPHYDERM. (voir protocole en Annexe 2)

L'étude, effectuée en laboratoire **sous contrôle dermatologique strict**, a été une étude selon la méthode du test épicutané occlusif simple, pour un produit non rincé. **Le produit a été testé pur**. Le temps d'application a été de 48 heures et deux évaluations ont été réalisées, l'une 25 minutes après le retrait et la deuxième 24 heures après.

Le choix de notre panel a été orienté spécifiquement pour valider l'utilisation sur peaux à tendance réactive non pathologiques. 15 volontaires ont été inclus dans l'étude et dans l'analyse finale des résultats.

L'évaluation et l'analyse de l'effet irritant par extrapolation du système de cotation utilisé chez l'animal lors de la détermination de l'indice d'irritation primaire par la méthode de DRAIZE modifiée indiquent une **compatibilité cutanée très satisfaisante** pour le produit testé.

Dans les conditions de ce test, la mise en place de tests épicutanés n'a pas mis en évidence de phénomène allergique.

La compatibilité cutanée testée sous contrôle dermatologique dans les conditions de ce test, n'a donc pas mis en évidence d'effet irritant cutané pour le produit **RADSAFE VERT**.

6 - CONCLUSIONS

The study of the cutaneous compatibility of the product **RADSAFE VERT – Reference RS-V – Batch K111 – LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA – test No 2822**, was performed according to the investigational methods defined in the study protocol by the study sponsor, LABORATOIRES BIOTIC PHOCEA company and the investigator, BIOPHYDERM Laboratory. (see protocol in Appendix 2)

The study was conducted entirely within the laboratory and was performed **under strict dermatological control**. The method used was one of single occlusive cutaneous tests for a non-rinsed product. **The product was tested pure**. It was applied for 48 hours and two assessments were realised, the first one 25 minutes after removal and the second one 24 hours later.

The panel of volunteers was chosen to valid the use on reactive tendency non pathologic skin.

15 volunteers participated in the study and are included in the analysis of the results.

The assessment and the analysis of the irritant effect by extrapolation of the rating system used in animals for determining the primary irritation index with the modified DRAIZE's method demonstrate a **very good cutaneous compatibility** of the tested product.

Furthermore, under these test conditions, the performance of cutaneous tests revealed no allergic reaction.

The cutaneous compatibility tested under strict dermatological control has not revealed any cutaneous irritant effect for the product **RADSAFE VERT**.

Les résultats consignés dans le présent rapport sont conformes aux conditions du protocole d'étude et leur interprétation a été faite en fonction des connaissances scientifiques actuelles, en particulier dans le domaine des effets irritants cutanés des cosmétiques.

The results of this report are presented in agreement with conditions of the study protocol and have been interpreted according to current scientific knowledge, especially in the field of cosmetological irritant effects.

Montpellier, le 18 septembre 2015

Montpellier, 18th September 2015

Docteur Lise AGOPIAN-SIMONEAU
Dermatologue – Directeur Médical
INVESTIGATEUR RESPONSABLE

Lise AGOPIAN-SIMONEAU - MD
Dermatologist – Medical Director
MAIN INVESTIGATOR



Christine BRAUD
Docteur en Pharmacie
PRESIDENTE

Christine BRAUD - PhD
Doctor of Pharmacy
PRESIDENT



Aucune reproduction du présent rapport ne peut être faite sans l'accord du promoteur et de l'investigateur

No copy of this report can be made without sponsor's and investigator's agreement

Etude 892/0815-4 - Produit n°2822

13

Study 892/0815-4 - Product n°2822