

## CONDITII GENERALE PENTRU REALIZAREA TESTELOR PE OAMENI

### EVIC ROMANIA

#### I. DISPOZITII

Realizarea acestui studiu, precizat ca fiind fara beneficiu (terapeutic) individual direct, este bazat pe:

- Principiile generale ale eticii medicale in cercetarea clinica din Declaratia de la Helsinki (iunie 1964) si amendamentele sale (Tokyo-Oct 1975, Venetia-Oct 1983, Hong-Kong-Sept 1989, Somerset West-Oct 1996, Edinburgh-Oct 2000),
- Recomandarile Colipa-August 1997: „Ghid pentru evaluarea compatibilitatii pielii umane”,
- Textul SCCNFP – 23/6/1999 ce priveste : Ghid pentru folosirea voluntarilor umani in testarea compatibilitatii produselor cosmetice finite,
- Principiile generale ale ghidului de Bune Practici in Clinica, enuntat in „Hotararea nr. 1/27.02.2004 a Agentiei Nationale a Medicamentului” – test publicat in Monitorul Oficial,
- Recomandarile internationale privind Bunele Practici in Clinica pentru reglementarea proceselor clinice pentru medicamente ICH E 6, pas 4, din 1 Mai 1996,
- Directiva Consiliului Parlamentului European 2001/20/EC privind armonizarea prevederilor legislative si administrative ale statelor membre legate de aplicarea bunelor practici in clinica cand are loc un proces clinic pentru medicamentele de uz uman – OJ/EC/1.05.2001,
- Legea 178/2000 privind produsele cosmetice, republicata in 2005
- Legea nr.379/2004 pentru modificarea si completarea legii nr. 178/2000 privind produsele cosmetice
- Ordinul nr. 308/ 2001 pentru aprobarea Ghidului privind principiile de buna practica de fabricatie pentru produsele cosmetice
- Ordinul nr. 1223/ 512/ 2005 privind aprobarea limitelor de competenta in efectuarea controlului pe piata al produselor cosmetice
- Ordinul 1448/2005 privind categoriile de produse cosmetice si listele cuprinzand substantele ce pot fi utilizate in compozitia produselor cosmetice
- Bunele practici in laborator

Studiul se supune legii numarul 78/17 din 6 ianuarie 1978 privind procesarea datelor, dosare si libertate si amendamentele ei.

#### II. ASIGURAREA SPONSORULUI SI INVESTIGATORULUI

Societatea S.C. BIO HIGH TECH SRL este acoperita de o asigurare ce garanteaza raspunderea civila in ceea ce priveste voluntarii.

Inainte de inceperea studiului, sponsorul certifica existenta unei asigurari de raspundere civila, ce acopera consecintele ce privesc posibilele neplaceri rezultate din utilizarea produselor test in acest studiu.

#### III. CENTRUL DE INVESTIGARE

Societatea Bio High Tech SRL, EVIC ROMANIA, cu sediul in strada Constantin Bosianu, nr. 15, sector 4, Bucuresti, Romania dispune de mijloace tehnice si materiale potrivite pentru cercetare si compatibile cu cerintele de siguranta pentru subiectii umani si este inregistrata in Registrul Comertului la numarul J40/13128/13.08.2004 si autorizata de Ministerul Sanatatii din 15.11.2004.

#### IV. ECHIPA TEHNICA

De realizarea testelor este responsabil un Investigator competent,

#### V. COMISIA INTERNA

Studiul trebuie sa fie lipsit de orice riscuri previzibile serioase pentru siguranta voluntarilor, protocolul si informatiile privind produsele, in special cele legate de siguranta lor, sunt supuse unei comisii interne a Evic France si a Evic Romania, a carei constituire si mod de functionare este definita in procedura.

Comisia se asigura ca proiectul indeplineste conditiile de rigoare stiintifica, evalueaza relevanta acestuia, corespondenta intre scopurile urmarite si mijloacele implementate si formuleaza o opinie asupra protectiei voluntarilor.

## **VI. PRODUS(E) DE TESTAT**

### **VI.1. Codul produsului si continutul**

Sponsorul furnizeaza produsul pentru studiu intr-o cantitate suficienta, daca este posibil intr-un ambalaj neutru, identificat clar.

Produsul (produsele) este (sunt) codificat(e) la livrare.

O mostra este pastrata in baza de mostre a centrului de investigare pe o durata de 3 ani.

### **VI.2. Siguranta**

Sponsorul certifica:

- Formula produsului finit pentru test care se va supune legii 178/2000 modificata si completata cu legea 508/2002 privind produsele cosmetice si care sunt armonizate cu legislatia europeana (Directiva Consiliului 76/768/EEC din 20/07/1976 privind de produsele cosmetice, si amendamentele succesive, in special Directiva 93/35/EEC din 14/06/1993 si Directiva 2003/15/EC din 27/02/2003)
- Conditile stricte de fabricare ale produselor finite care sa garanteze calitatile chimico-fizice si microbiologice ca fiind in conformitate cu specificatiile tehnice ale produselor,
- Stabilitatea produselor finite in timp,
- Daca este posibil, inocuitatea lor si absenta riscurilor serioase pentru sanatatea subiectilor care iau parte la studiu.

Daca nu poate certifica acest ultim punct datele sunt analizate de responsabilul cu siguranta produselor de la Evic Romania cu scopul de a incepe un studiu clinic fara riscuri serioase de intoleranta locala in conditiile experimentale alese.

## **VII. VOLUNTARI I**

### **VII.1. Constituirea tabelului cu voluntari si mod de recrutare**

La sediul firmei exista un tabel cu voluntari reinnoit in mod constant. Acesti subiecti provin din toate categoriile sociale. Ei fie vin spontan la Institut, fie raspund chemarii directe.

Inainte de acceptarea lor, se supun unei examinari medicale si unui chestionar detaliat dermatologic si cosmetologic, realizat la sediul firmei de catre un medic in concordanta cu procedura interna.

Baza de date este informatizata.

Voluntarii sunt selectati din baza de date generala a Institutului pe baza unor criterii de includere si de non-includere specifice studiului sau pe abilitatea lor de a respecta restrictiile cerute de protocol. Ei sunt inclusi definitiv in studiu dupa o examinare clinica si o chestionare specifica.

### **VII.2. Criterii generale de includere**

Urmatorii subiecti sunt inclusi in test:

- femeii care folosesc contraceptive pentru a evita o sarcina in timpul testului,
- care corespund criteriilor specifice protocolului,
- garantarea ca nu iau parte la alta cercetare biomedicala cu sau fara beneficiu individual direct in alt centru de investigare, in concordanta cu procedura corespunzatoare,
- sa-si dea consimtamantul scris,
- sa corespunda cerintei de „voluntar sanatos” definita de BIO HIGH TECH SRL si deci:
  - declararea patologiei cardiovasculare, pulmonare, neurologice, genitale, renale, osteoarticulare, psihiatrice, hematologice, imunologice sau endocrinologice care nu este stabila sau care poate interfera direct sau indirect cu studiul,
  - sa nu prezinte in timpul examinarii afectiuni cutanate, localizate pe suprafata experimentală sau pe alte parti ale corpului, care pot interfera cu studiul, de exemplu: dermatografie, dermatite seboreice, eczeme, herpes recurent, pitiriazis, acnee juvenila cu eruptie inflamatorie sau acnee chistica sau nodulara, afectiuni pigmentare importante (vitiligo, lentigine multiple, nevi congenitali numerosi), razele UV induc dermatite, urticarii, lupus eritematos cronic, lichen plan, cancer de piele...

- declararea tratamentului pasibil sa interfere cu interpretarea rezultatelor, de exemplu: antiinflamatoriile, antihistaminicele
  - fara dependenta de alcool,
  - fara dependenta de droguri,
- sa garanteze adevarul informatiilor personale.

### **VII.3. Criterii generale de non-includere**

Urmatorii subiectii nu sunt inclusi in studiu:

- sub 18 ani.
- sa fie majori, dar protejati de lege,
- sa fie in privare de libertate prin lege administrativa sau juridica,
- sa fie intr-un asezamant social sau medical cu scop diferit de cel al studiului,
- spitalizat sau bolnav,
- femei insarcinate sau in perioada de alaptare,
- pasibil sa nu respecte restrictiile protocolului (sa locuiasca prea departe de Institut, bariere lingvistice sau culturale).

### **VII.4. Informarea voluntarilor si consimtamantul**

Informatiile sunt aduse la cunostinta voluntarilor inainte de inceperea studiului.

Aceste informatii, accesibile, usor de inteles si potrivite pentru fiecare persoana, sunt transmise verbal. Apoi sunt scrise pe un document specific.

Continutul minim al acestor informatii include scopul testului, metodologia, durata studiului riscurile minime, constrangerile (restrictii, obligatii, neplaceri), opinia comisiei interne si atunci cand se justifica, beneficiile cosmetice asteptate.

Aceste informatii sunt completate, daca este posibil, de tehnician sau de investigator (sau de persoana competenta desemnata) care va raspunde la toate intrebarile voluntarilor.

Consimtamantul este personal si precede studiul.

Acesta este clar informat si explicit. Poate fi verificat si este scris si inmanat pe acelasi suport ca si informatiile, pentru a evita orice risc de disputa legat de continutul sau.

Documentul care contine informatiile si consimtamantul scris este semnat de voluntar si de Investigator.

Perioada de excludere reprezinta perioada in timpul careia voluntarului nu ii este permis sa ia parte la alt studiu

## **VIII. SFARSITUL PREMATUR SI SUSPENDAREA STUDIULUI**

### **VIII.1. Suspendarea studiului**

Investigatorul poate opri studiul daca experimentul arata un risc pentru sanatatea sau integritatea voluntarilor, caz in care Managerul Tehnic al Evic Romania informeaza sponsorul (caz de efecte adverse serioase).

Sponsorul poate opri studiul in orice moment din motive administrative sau altele.

### **VIII.2. Excluderi**

Investigatorul poate exclude din studiu un voluntar:

- care nu se supune protocolului (rezultatele nu pot fi prelucrate),
- care ia parte la alt studiu clinic in alt centru de investigare,
- care are efecte adverse incompatibile cu respectarea protocolului,
- in cazul unui eveniment advers (afectiune intercurenta care necesita un tratament ce poate interfera cu studiul si interpretarea rezultatelor).

### **VIII.3. Retrageri**

Voluntarii care intrerup studiul din motive personale sau pierd legatura cu centrul de investigare sunt considerati retrasi.

Suspendarea studiului, excluderile si retragerile sunt notate in brosură Investigatorului.

## IX. TRATAMENTUL EFECTELOR SI EVENIMENTELOR ADVERSE

### IX.1. Definitii.

- reactivitate minora: orice reactie locala usoara de intoleranta asteptata sau neasteptata sau senzatie de disconfort la produsul test, care apare la un voluntar in timpul testului si care nu pune problema nerespectarii tratamentului sau buneii desfasurari a studiului.
- efect advers: orice reactie locala de intoleranta suparatoare sau senzatie de disconfort la produsele test, care apare la voluntar in timpul studiului sau nu mult timp dupa aceea si care pune problema respectarii tratamentului sau buneii desfasurari a studiului
- efect advers serios: orice efect advers cauzator de durere sau efecte secundare sau care necesita spitalizare sau care cauzeaza dizabilitate sau incapacitate sau pune problema supravietuirii..., conduce la suspendarea intregului studiu.
- eveniment advers: orice eveniment daunator si neintentionat fara legatura cu produsele test ce apare la un voluntar in timpul studiului (schimbari in statutul general, boli, accident...) care nu conduc neaparat la suspendarea intregului studiu.
- eveniment advers serios: orice eveniment care este fatal sau care pune problema supravietuirii sau care duce la spitalizare sau cauzeaza dizabilitate sau incapacitate.

### IX.2. Notarea datelor

- reactivitatea usoara, efectele adverse si evenimentele adverse sunt notate in sectiunea speciala din brosură investigatorului, in concordata cu procedura corespunzatoare
- cand apare unul dintre aceste fenomene, investigatorul evalueaza daca produsele test sunt cele responsabile in concordanta cu urmatoarea scala: *nu, indoelnic, posibil, evident.*
- efectele adverse serioase si evenimentele adverse serioase sunt notate in sectiunea de urgente.

### IX.3. Modalitati adoptate in caz de efect sau eveniment advers

In fata unor efecte sau evenimente adverse, investigatorul stabileste metoda care trebuie adoptata si pasii potriviți care sa asigure sanatatea voluntarilor care iau parte la studiu.

El poate opri studiul daca testul arata ca exista un risc pentru sanatatea sau integritatea voluntarilor, dar trebuie sa informeze imediat (in 24 ore) managerul tehnic al Evic Romania si sponsorul, prin telefon sau fax.

In timpul studiului, investigatorul poate exclude (definitiv sau temporar) un voluntar:

- in caz de efect advers incompatibil cu respectarea protocolului,
- in caz de eveniment advers (afectiune intercurenta cu tratament care poate interfera cu studiul si interpretarea rezultatelor).

Investigatorul poate modifica protocolul sau poate realiza teste aditionale. El trebuie sa informeze managerul tehnic al Evic Romania si sponsorul prin telefon sau fax in 24 ore.

Investigatorul poate extinde perioada standard de excludere sau sa-l scoata pe voluntar din baza de date.

Efectele adverse sau evenimentele adverse serioase sunt aduse la cunostinta managerului tehnic al Evic Romania si apoi sponsorului prin telefon sau fax in 24 de ore.

In caz de efecte adverse serioase, informatia aditionala trebuie sa fie furnizata de sponsor in 5 zile pentru a informa autoritatile in timp.

## X. DURATA PERIOADEI DE EXCLUDERE LA SFARSITUL TESTULUI

Perioada de excludere a voluntarilor la sfarsitul testului depinde de reactivitatea in timpul testului si de tipul de studiu

In cazul unui test de compatibilitate:

- daca nu apare nici o reactie semnificativa alergica sau de iritare (intoleranta pielii sau mucoaselor) sau senzatie de disconfort, care sa justifice o excludere definitiva sau temporara, perioada de excludere dureaza 15 zile, exceptand derogarile particulare legate de test..
- daca apare o reactie semnificativa de iritare sau senzatie de disconfort care sa justifice o excludere definitiva sau temporara, perioada de excludere dureaza 15 zile cel putin si 7 zile cel putin dupa disparitia totala a simptomelor; cand investigatorul a justificat, voluntarul nu mai poate fi inclus in teste care includ produse ale aceleasi categorii, indiferent de scopul lor.

- cand apare o reactie alergica semnificativa (intoleranta a pielii sau a membranei mucoase) sau senzatie de disconfort care sa justifice o excludere temporara sau definitiva, perioada de excludere dureaza 1 luna cel putin si 15 zile cel putin dupa disparitia totala a simptomelor; cand este justificat de catre investigator, voluntarul nu mai poate fi inclus in teste care includ produse ale aceleasi categorii, indiferent de scopul lor(cu exceptia cerintei specifice a sponsorului).

In cazul testelor de eficacitate, perioada de excludere dureaza cel putin 7 zile exceptand cazurile cu reactie de intoleranta si in cazul derogarilor particulare legate de tipul de efect cautat.

#### **XI. NOTAREA DATELOR, RAPORTUL DE STUDIU**

Toate datele obtinute in timpul testului sunt inregistrate citet de catre investigator sau de tehnicianul responsabil cu testul, pe documente specifice (brosura investigatorului).

Pe fiecare pagina a acestor documente este notata data si initialele investigatorului si tehnicianului responsabil.

Orice informatie lipsa si orice corectie este justificata, datata si semnata, fara sa se ascunda inregistrarile originale.

Raportul final (un raport pentru fiecare produs test sau un raport pentru cateva produse test) este trimis sponsorului si este datat si semnat de:

- Investigator care certifica informatiile ca fiind reale si se supun GCP,
- Persoana responsabila cu prelucrarea statistica a datelor (daca este posibil),
- Persoana responsabila de Evic Romania,
- Persoana de la asigurarea calitatii.

Continutul raportului de studiu ia in considerare recomandarile Colipa legate de evaluarea eficacitatii produselor cosmetice (August 1997) si nota explicativa legata de structura si continutul rapoartelor de sudii clinice – ICH E3, pas 4, din 28 Noiembrie 1995.