

Linee guida alla gestione di EFFETTI INDESIDERATI GRAVI (SUE)

1. Introduzione

Il Regolamento (CE) n°1223/2009 sui prodotti cosmetici ('Regolamento Cosmetici')¹ ha creato le basi per un approccio uniforme per la gestione degli **effetti indesiderati gravi (SUE)**, dall'inglese *Serious Undesirable Effects*) attribuibili all'uso di cosmetici. Esso prevede la notifica di SUE senza ritardo alle autorità competenti dello Stato Membro in cui l'effetto in questione si è verificato, nonché la notifica delle eventuali misure correttive adottate dalla Persona Responsabile o dal Distributore. I dati relativi ai SUE diventano parte del **Rapporto di Sicurezza sui Prodotti Cosmetici (CPSR)**² e devono essere messi a disposizione del pubblico³.

Al fine di agevolare l'attuazione dell'articolo 23 del regolamento sui cosmetici, che costituisce una parte essenziale di un sistema di cosmetovigilanza⁴, e per stabilire un sistema di gestione e di comunicazione dei SUE in tutta l'UE, la Commissione, in collaborazione con gli Stati Membri e l'industria, ha istituito le seguenti linee guida che descrivono il sistema.

Il loro scopo è quello di garantire la notifica armonizzata dei SUE da parte della Persona Responsabile o del Distributore e l'approfondimento delle notifiche da parte delle Autorità Competenti, delle Persone Responsabili o dei Distributori.

2. Notifica e trasmissione dei SUE

2.1 Definizioni

Il Regolamento Cosmetici definisce come effetti indesiderati "*reazioni avverse per la salute umana derivate dall'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico*".⁵

Gli effetti indesiderati gravi sono definiti come "effetti indesiderati che si traducono in incapacità funzionale temporanea o permanente, disabilità, ospedalizzazione, anomalie congenite o rischi mortali immediati o decesso"⁶.

Tenendo conto della definizione di SUE, la parola "grave" non è usata per descrivere l'intensità dell'effetto (come lieve, moderata o grave), ma è usata per descrivere il risultato dell'evento sul paziente o l'azione correttiva adottata.

Di conseguenza, prima che la notifica o la trasmissione di un SUE, le Persone Responsabili, i Distributori e le Autorità Competenti devono garantire che l'effetto indesiderato soddisfi i criteri di gravità.

¹ GU L 342 del 22.12.2009, pag. 59

² Allegato I del regolamento (CE) n° 1223/2009 sui prodotti cosmetici

³ Articolo 21 del regolamento (CE) n° 1223/2009 sui prodotti cosmetici

⁴ Cosmetovigilanza è definito dalla raccolta, la valutazione e il monitoraggio delle segnalazioni spontanee di eventi indesiderati osservati durante o dopo l'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico. Insieme ad altri strumenti, la cosmetovigilanza contribuisce alla sorveglianza del mercato.

⁵ Articolo 2 I. (o), del regolamento 1223/2009

⁶ Articolo 2 I. (p), del regolamento 1223/2009

2.2 Valutazione di causalità

La valutazione di causalità è un'analisi di associazione causale, su una base *caso per caso*, nel tentativo di determinare la probabilità che un evento indesiderato grave⁷ sia attribuibile a un prodotto ben identificato utilizzato da un utente finale.

Il metodo di valutazione di causalità descritto nell'allegato 1 alla presente linea guida, fornisce un approccio allo stato dell'arte per determinare se un evento indesiderato grave segnalato è da attribuirsi all'uso di un prodotto cosmetico.

La valutazione di causalità riguarda l'effetto su un singolo utente finale; non fornisce alcuna valutazione del rischio di un prodotto per la popolazione in generale. La probabilità di causalità dovrebbe essere ottenuta con l'uso di un metodo standardizzato per la valutazione di causalità (vedere Allegato 1).

Lo scopo di questo metodo è di fornire una base per una comprensione comune e un approccio uniforme per le prestazioni delle valutazioni di causalità di eventi indesiderati gravi dovuti ai prodotti cosmetici.

Al fine di eseguire la valutazione di causalità, sono necessarie informazioni sul evento indesiderato grave e sul prodotto. A tal fine, è fondamentale uno scambio di tutte le informazioni tra la Persona Responsabile, il Distributore e l'Autorità Competente.

Le notifiche da parte della Persona Responsabile dovrebbero includere una valutazione di causalità, che dovrebbe essere riesaminata dall'Autorità Competente.

Le notifiche da parte del Distributore devono includere, se possibile, una valutazione di causalità che dovrebbe essere riesaminata dall'Autorità Competente. In ogni caso, il Distributore dovrebbe raccogliere tutte le informazioni disponibili sul caso, al fine di consentire alla Persona Responsabile e/o all'Autorità Competente di fare le dovute valutazioni di causalità.

Le valutazioni di causalità per i casi segnalati direttamente alle Autorità Competenti dovrebbero essere fatte, preferibilmente, dalle autorità preposte. Se questo non è possibile, le autorità dovrebbero informare la Persona Responsabile e scambiare tutte le informazioni disponibili per consentire alla Persona Responsabile di effettuare la valutazione di causalità senza alcun ritardo.

Il responsabile della valutazione di causalità dovrebbe essere qualcuno esperto nella gestione delle segnalazioni e un professionista del settore. In certi casi può essere consigliabile cercare il sostegno di un esperto in ambito sanitario nel fare la valutazione di causalità, al fine di ottenere un risultato attendibile.

É possibile che il risultato di una valutazione iniziale possa successivamente cambiare durante il processo con l'apporto di ulteriori informazioni ottenute da dettagliati questionari o da indagine medica. Una valutazione di causalità dovrebbe essere considerata "definitiva" se è improbabile che ulteriori informazioni possano modificarne la valutazione.

⁷ Un evento è una reazione nociva e non voluta che si verifica negli esseri umani che usano o sono esposti ad un prodotto cosmetico senza pregiudicare in anticipo un legame tra una causa e un effetto.

2.3 Scopo della notifica di SUE

Il Regolamento Cosmetici richiede la notifica da parte delle Persone Responsabili e dei Distributori di tutti gli effetti indesiderati gravi che sono a loro noti o che possono essere sospetti.

A causa della loro potenziale gravità medica, tutti i casi di SUE, ad eccezione di quelli classificati come 'Esclusi' nella valutazione di causalità, pervenuti entro il termine indicato al punto 2.4.3, devono essere notificati e le informazioni su questi casi devono essere tenute dalla Persona Responsabile a disposizione dell'Autorità Competente dello Stato Membro in cui la Persona Responsabile risiede.

L'atto di comunicazione di un SUE all'Autorità Competente non deve essere interpretato come un'ammissione, da parte della ditta, di responsabilità per l'atto e le sue conseguenze.

2.4 Requisiti per la comunicazione e la trasmissione di SUE

2.4.1 Moduli di notifica/trasmissione

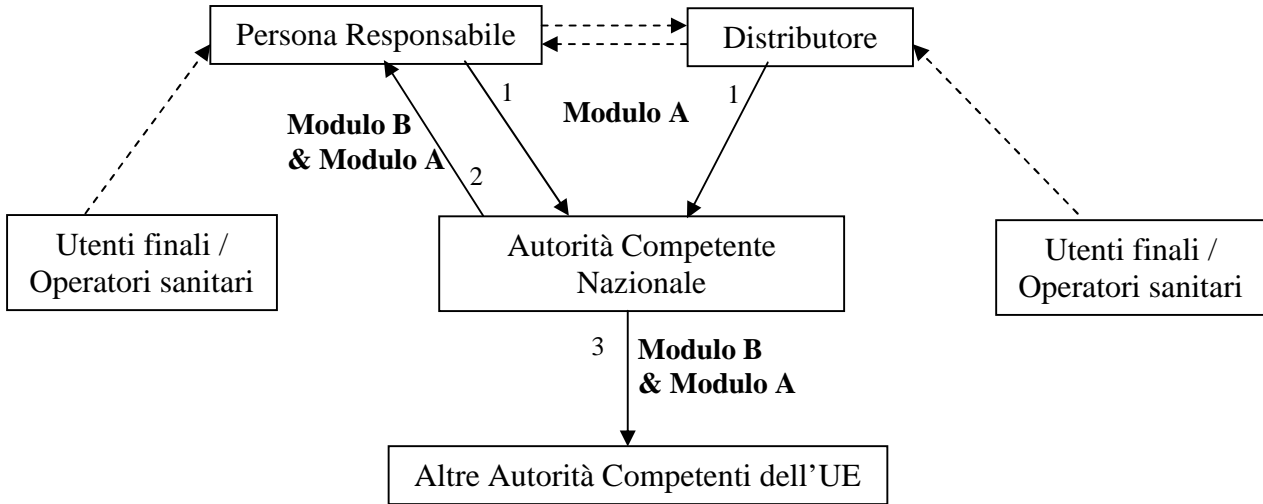
Sono stati concepiti tre moduli diversi, consentendo una strutturata e armonizzata presentazione di tutti i fattori importanti legati al SUE, nonché informazioni ausiliarie rilevanti (numero della relazione di riferimento, esito della valutazione di causalità, stato di notifica, ecc).

E' consigliato l'uso dei seguenti stampati (vedere Allegato 2):

- **Modulo SUE A:** È usato dalle Persone Responsabili o dai Distributori per notificare i SUE alle Autorità Competenti;
- **Modulo SUE B:** Questo modulo è completato dall'Autorità Competente e allegato al Modulo SUE A per fornire un breve riassunto e una prospettiva del caso quando l'Autorità Competente trasmette il Modulo SUE A ad altre Autorità Competenti e alla Persona Responsabile. La trasmissione alla Persona Responsabile è obbligatoria quando la notifica iniziale viene da un Distributore ed è altamente raccomandata nelle trasmissioni supplementari e in quella finale quando la notifica iniziale proviene dalla Persona Responsabile.
- **Modulo SUE C:** È usato dalle Autorità Competenti per trasmettere i SUE ricevuti da personale sanitario o da utenti finali ad altre Autorità Competenti e alla Persona Responsabile.

Diagrammi di flusso degli scenari di notifica

1. SUE inizialmente ricevuto dalla Persona Responsabile o dal Distributore

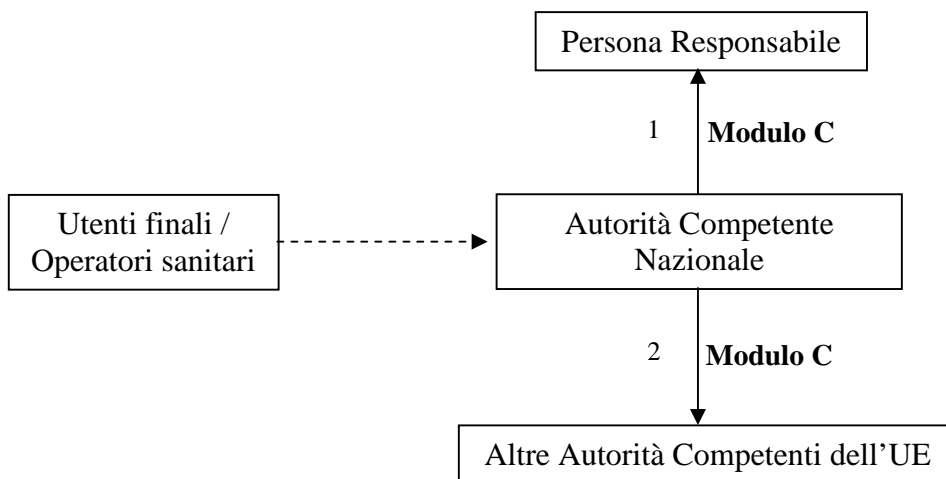


Modulo SUE A: È usato dalle Persone Responsabili o dai Distributori per notificare i SUE alle Autorità Competenti;

Modulo SUE B: Modulo di trasmissione per l'Autorità Competente Nazionale (in allegato al Modulo SUE A per fornire un breve riassunto e la descrizione del caso, quando le informazioni vengono trasmesse ad altre Autorità Competenti dell'UE e alla Persona Responsabile):

- da inviare ad altre Autorità Competenti dell'UE quando la notifica è inizialmente ricevuta dalla Persona Responsabile o dal Distributore (da inviare anche alla Persona Responsabile);
- da inviare alla Persona Responsabile quando la notifica iniziale proviene dal Distributore.

2. SUE inizialmente ricevuto dall' Autorità Competente Nazionale



Modulo SUE C: È usato dalle Autorità Competenti per trasmettere i SUE segnalati dagli operatori sanitari o dagli utenti finali ad altre Autorità Competenti e alla Persona Responsabile.

I moduli sono predisposti non solo per la notifica iniziale o la trasmissione, ma anche per gli approfondimenti e le conclusioni finali. Non tutte le informazioni indicate nei moduli possono essere disponibili al momento della notifica iniziale. Tuttavia la notifica iniziale dovrebbe essere effettuata se sono disponibili le seguenti informazioni minime:

- a) un notificatore identificabile;
- b) la natura del presunto SUE e la data della sua insorgenza; e
- c) il nome del prodotto cosmetico interessato in modo da consentirne la sua specifica identificazione.

Se le informazioni minime non possono essere ottenute, il notificatore deve continuare a intraprendere ogni ragionevole sforzo per ottenere le informazioni e comunicarle non appena disponibili. L'esistenza di un SUE non può essere confermata se non vi è un minimo d'informazioni.

L'elenco delle Autorità Competenti sarà stilato e messo a disposizione del pubblico dalla Commissione Europea⁸.

2.4.2 Identificazione/rintracciabilità dei SUE

Ogni Stato Membro e la Persona Responsabile o il Distributore dovrebbero essere in grado di identificare chiaramente i casi che vengono ad essi inoltrati.

Le Autorità Competenti dovrebbero utilizzare un sistema Europeo comune di identificazione la gestione dei casi SUE quando vengono da esse ricevuti (ad esempio la codifica OCSE per il paese di origine, l'anno di riferimento e il numero di serie del caso in questione). Per evitare duplicati, e per l'appropriata gestione delle informazioni supplementari riguardanti un SUE, sia la Ditta che l'Autorità Competente dovranno apporre sui documenti che si scambieranno gli stessi Numeri Identificativi riferiti al caso.

2.4.3 Termini di consegna

Per l'interpretazione dei ritardi a cui si fa riferimento dal punto 1 (senza ritardo) al punto 4 (immediatamente) dell'Articolo 23 del Regolamento Cosmetici, i termini di consegna dovrebbero essere intesi come entro 20 giorni dalla data in cui un dipendente della Ditta o dell'Autorità Competente, qualunque sia il suo ruolo o la sua funzione, diviene consapevole del SUE.

2.5 Principi di interazione tra Persona Responsabile, Distributore e Autorità Competenti

Il Regolamento Cosmetici prevede uno scambio d'informazioni tra le Autorità Competenti degli Stati Membri e la Ditta(Persona Responsabile o Distributore) il cui prodotto è interessato da notifica SUE.

La Persona Responsabile o il Distributore dovrebbero scambiarsi tutte le informazioni disponibili che sono rilevanti per la valutazione del caso. Ulteriori informazioni ritenute necessarie dall'Autorità Competente dovranno essere fornite su richiesta.

Prima di trasmettere informazioni ad altre Autorità Competenti, le Autorità Competenti che ricevono una notifica SUE dovrebbero verificare se il caso soddisfa i criteri di gravità descritti nel Capitolo 2.1 e se è disponibile il livello minimo d'informazione richiesto (Capitolo 2.4.1).

⁸ *Articolo 34 del regolamento (CE) n° 1223/2009 sui prodotti cosmetici*

Quando sono sospettati diversi prodotti, le Autorità Competenti dovrebbero coinvolgere tutte le Persone Responsabili interessate.

Per garantire l'efficienza del sistema e per evitare duplicati, si raccomanda che il Responsabile riceva una copia del modulo di trasmissione che è stato mandato alle altre Autorità Competenti.

Se altre informazioni rilevanti relative al caso, compresa la conclusione finale, vengono scambiate tra le Autorità Competenti, si raccomanda che la Persona Responsabile ne venga informata.

In particolare, la Persona Responsabile dovrebbe avere l'opportunità di rivedere e commentare la valutazione di causalità. Se non vi è consenso tra l'Autorità Competente e la Persona Responsabile riguardo alla valutazione di causalità, questo disaccordo dovrebbe essere segnalato nella trasmissione del SUE alle altre Autorità Competenti.

Si raccomanda che ogni comunicazione alla Persona Responsabile o tra Autorità Competenti riguardo ad una notifica SUE venga inoltrata dall'Autorità Competente che ha inizialmente ricevuto la notifica.

I Distributori hanno l'obbligo giuridico di notificare alle autorità ogni SUE a loro segnalato. Si riconosce che essi non possono avere lo stesso livello d'informazioni sul prodotto che sono disponibili alla Persona Responsabile e possono avere difficoltà a fornire le informazioni complete in una notifica SUE. Il Distributore può informare la Persona Responsabile al fine di collaborare alla notifica SUE, a condizione che le scadenze di cui al Capitolo 2.4.3 siano rispettate.

3. Trasmissione delle informazioni riguardanti un SUE tra Autorità Competenti

3.1 Principi

Lo scopo e obiettivo dello scambio di informazioni e della trasmissione di SUE tra autorità è di facilitare la sorveglianza post-vendita al fine di garantire che le disposizioni del Regolamento Cosmetici vengano rispettate.

Prima della trasmissione a tutte le Autorità Competenti, la causalità di un SUE dovrebbe essere determinata mediante il metodo comune di cui al Capitolo 2.2.

Allo stesso modo, eventuali modifiche del risultato della valutazione di causalità, sulla base di pertinenti approfondimenti di un caso, devono essere trasmesse alle Autorità Competenti, comprese le valutazioni che in ultima analisi escludono un collegamento tra il prodotto e il SUE.

3.2 Scambio di informazioni tra Autorità Competenti

Lo scambio di informazioni riguardanti SUE tra Autorità Competenti degli Stati Membri saranno effettuate tramite il "Centro risorse di comunicazione e informazione tra amministrazioni, imprese e cittadini" (CIRCABC).

3.3 Problemi di riservatezza e tutela della privacy dei dati

Tutte le persone coinvolte nella notifica e nella trasmissione di SUE dovrebbero conoscere gli obblighi riguardanti la raccolta, l'uso e la divulgazione dei dati personali in conformità alle norme nazionali riferite alla direttiva UE sulla protezione dei dati personali⁹. In particolare, gli utenti finali

⁹ *GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31*

e/o i notificatori (ad esempio gli operatori sanitari) non dovrebbero essere identificati con il loro nome o il loro indirizzo durante la notifica di un SUE o durante la diffusione della stessa tra le Autorità Competenti.

Tutte le comunicazioni riguardanti i SUE tra Persone Responsabili e Autorità Competenti, tra Distributore e Autorità Competenti, tra Persona Responsabile e Distributore, o tra diverse Autorità Competenti dovrebbero garantire la riservatezza delle informazioni. La ricezione e l'archiviazione dei moduli SUE pervenuti deve essere accessibile esclusivamente a persone autorizzate chiaramente identificate, in conformità alle Procedure Operative interne.

4. Azioni successive

Lo scopo principale delle azioni successive è quello di mantenere la protezione della salute e la sicurezza degli utenti riducendo il rischio di reiterazione di un SUE. Questo comprende, se del caso, misure correttive e la diffusione di informazioni che potrebbero essere utilizzate per prevenire tali ripetizioni e che dovrebbero essere proporzionali alla natura e/o alla frequenza del SUE.

Va precisato che la notifica di un SUE non indica necessariamente un grave rischio o una non-conformità del prodotto.

Oltre alla valutazione di casi isolati, dovrebbe essere idealmente eseguita la convalida di un segnale¹⁰ e la determinazione del suo impatto. Ciò richiede ulteriori indagini utilizzando altre fonti di informazione, l'identificazione dei possibili fattori di rischio e le caratteristiche della popolazione esposta.

Pertanto, si deve prestare attenzione nella valutazione di segnalazioni spontanee¹¹, soprattutto se è stato fatto un confronto tra paesi diversi o ditte diverse. I dati che accompagnano le segnalazioni spontanee e la velocità con cui vengono segnalati i casi è dipendente da molti fattori. Al fine di minimizzare le distorsioni delle informazioni, dovrebbe essere considerata una specifica analisi e valutazione di un SUE medicalmente convalidato e comparata con casi non-medicalmente convalidati.

4.1 Azioni successive da parte della Persona Responsabile

4.1.1 Analisi dei dati

Un problema per la salute potrebbe essere identificato da una segnalazione o, più probabilmente, da diverse segnalazioni SUE analoghe, correlate allo stesso prodotto. Ove necessario, dovrebbe essere eseguita un'attenta analisi che prenda in considerazione la natura, la gravità e/o la frequenza del problema. Altri fattori possono includere eventuali fattori di predisposizione da parte gli utenti che avevano sperimentato l'effetto indesiderato.

Quando un problema per la salute umana viene in tal modo identificato, dovrebbero essere effettuate ulteriori analisi a stabilire, ove possibile, il potenziale meccanismo dell'effetto indesiderato.

¹⁰ Un segnale può essere definito dall'insorgere di una modifica inaspettata del tasso di segnalazione preesistente, comprese modifiche qualitative o quantitative.

¹¹ Nei sistemi di vigilanza, una segnalazione spontanea è una comunicazione non sollecitata dagli utenti finali o dagli operatori sanitari ad una ditta, autorità di regolamentazione o altra organizzazione che descrive uno o più eventi sospetti relativi alla salute in una persona che ha utilizzato uno o più prodotti cosmetici.

4.1.2 Inclusione nel Rapporto di Sicurezza del Prodotto Cosmetico

L'Allegato I del Regolamento Cosmetici richiede l'inclusione nel Rapporto di Sicurezza del Prodotto Cosmetico di “Tutti i dati disponibili sugli effetti indesiderati e indesiderati gravi connessi al prodotto cosmetico o, se del caso, ad altri prodotti cosmetici. Questo include anche i dati statistici.”

Indicazioni specifiche in materia sono contenute nelle linee guida CE separate (rif: Allegato I Linee Guida).

4.1.3 Informazione al pubblico

Il Regolamento Cosmetici impone che i dati esistenti sugli effetti indesiderati e effetti indesiderati gravi derivanti dall'uso del prodotto cosmetico siano resi accessibili al pubblico con ogni mezzo idoneo¹².

Le informazioni devono essere rese accessibili al pubblico su richiesta, non devono essere pubblicate. I contenuti devono essere presentati in modo coerente e devono seguire le raccomandazioni riportate nelle Linee Guida per l'Informazione al Pubblico (riferimento da aggiornare).

Ogni comunicazione di dati sulla cosmetovigilanza dovrebbe tener conto del livello di comprensione dei lettori. I dati devono essere presentati secondo livelli di causalità e livelli di gravità. Per essere significativi, i dati sulla cosmetovigilanza non devono essere presentati isolatamente, ma messi a confronto con i dati di mercato.

4.1.4 Azioni correttive

Se necessario, una serie di azioni può essere effettuata da una ditta a seguito della valutazione dei dati di sorveglianza post-marketing, insieme con altre fonti di dati sulla sicurezza. Le misure adottate dovrebbero essere proporzionali alla natura e/o alla frequenza del SUE ed essere soggette alla stessa rigorosa valutazione dei rischi condotta dalle Autorità Competenti (vedi sotto). Tali misure possono comprendere un cambiamento nelle istruzioni d'uso, nell'etichettatura, nelle avvertenze, modifiche alla formula, richiamo o ritiro del prodotto, o qualsiasi altra azione necessaria per proteggere la salute dell'utente finale. Se un SUE richiede misure correttive, queste devono essere notificate alla stessa Autorità Competente cui era stato originariamente notificato il SUE. L'Autorità Competente deve informare le altre Autorità Competenti dell'Unione.

4.2 Azioni successive da parte delle Autorità Competenti

Le azioni successive alla notifica di un SUE possono essere adottate dalle Autorità Competenti ai fini della sorveglianza all'interno del mercato, dell'analisi del mercato, della valutazione e delle informazioni all'utente finale nel contesto degli Articoli 25, 26 e 27 (non-conformità e clausola di salvaguardia).

4.2.1 Valutazione delle tendenze di mercato o rilevamento di un segnale

L'identificazione da parte di un'Autorità Competente di un segnale o di una tendenza di mercato basati sulla segnalazione di un SUE potrebbe portare a una specifica inchiesta nel paese interessato; la Persona Responsabile dovrebbe essere informata delle indagini in modo che possa fornire all'Autorità

¹² *Articolo 21 del regolamento (CE) n ° 1223/2009 sui prodotti cosmetici*

Competente le informazioni necessarie per valutare la tendenza o il segnale in questione. L'analisi del segnale dovrebbe seguire i principi allo stato dell'arte della valutazione dei rischi, ad esempio quelli descritti dall'International Risk Governance Council¹³.

Se le Autorità Competenti decidono di investigare ulteriormente a livello Europeo, la Persona Responsabile e la Commissione Europea devono esserne informati.

Salvo il caso in cui sia necessario intervenire immediatamente in caso di grave rischio per la salute umana, alla Persona Responsabile dovrebbe essere data l'opportunità di presentare il proprio parere prima che venga adottata qualsiasi decisione.

4.2.2. Informazione all'utente finale da parte delle Autorità Competenti

Bollettini periodici sui dati della sorveglianza post-marketing provenienti dai cosmetici possono essere emessi dalle Autorità Competenti, in particolare sui loro rispettivi siti internet. Se i dati riguardanti i SUE, inclusi i risultati delle valutazioni di causalità e le analisi statistiche, sono pubblicati attraverso questo mezzo, le Persone Responsabili delle ditte interessate dovrebbero essere debitamente informate prima di tale pubblicazione, se il nome commerciale del prodotto è citato.

I rischi di una diffusione di casi isolati di SUE al pubblico dovrebbero essere attentamente esaminati. Ogni comunicazione di dati di cosmetovigilanza dovrebbe tener conto del livello di comprensione dei lettori. Per essere significativi, i dati sulla cosmetovigilanza non dovrebbero essere presentati in modo isolato, ma dovrebbero essere riportati nel giusto contesto. I dati devono essere presentati secondo livelli di causalità e grado di gravità.

La comunicazione precisa e tempestiva dei dati emergenti in materia di rischio è una parte essenziale della cosmetovigilanza. La comunicazione del rischio è una tappa importante nella gestione del rischio così come l'attività di minimizzazione dello stesso. Gli utenti finali e gli operatori sanitari necessitano di informazioni accurate ed efficacemente comunicate circa i rischi connessi all'uso dei prodotti cosmetici e agli altri fattori che influenzano tali rischi. Data l'importanza della comunicazione del rischio, si raccomanda la consultazione di operatori esperti.

¹³ "Risk Governance, Towards an Integrative Approach", Ginevra, International Risk Governance Council (IRGC), Gennaio 2006 (<http://www.irgc.org>).

Allegato 1:

VALUTAZIONE DELLA CAUSALITÀ DI EFFETTI INDESIDERATI DOVUTI A PRODOTTI COSMETICI

SINTESI

È stato sviluppato da un gruppo di esperti un metodo di valutazione di causalità per gli effetti indesiderati potenzialmente causati da prodotti cosmetici.

L'obiettivo di questo metodo, riproducibile, razionale, armonizzato e standardizzato, è quello di valutare le relazioni di causa-effetto tra i prodotti cosmetici e gli effetti clinici e/o paraclinici riscontrati.

Il metodo si basa su sei criteri, divisi in due gruppi, che sono utilizzati per calcolare un punteggio cronologico e un punteggio semiologico.

Di norma, il metodo deve essere usato separatamente per ogni prodotto cosmetico, senza tener conto del livello di causalità dei prodotti associati.

Il livello di causalità viene determinato utilizzando una tabella decisionale in cui i punteggi sono combinati.

Il metodo offre cinque livelli di valutazione di causalità: “molto probabile”, “probabile”, “non chiaramente attribuibile”, “improbabile” ed “escluso”.

I sistemi di vigilanza per la salute hanno due obiettivi fondamentali:

- registrare e identificare gli effetti indesiderati per l'uomo, direttamente o indirettamente causati da una tecnica, un trattamento o un prodotto;
- analizzare i dati raccolti al fine di mettere in atto misure correttive o preventive.

Il processo di vigilanza può essere usato per diverse attività in vari settori: miglioramento della conoscenza, epidemiologia, sorveglianza, rilevamento dei segnali e avvertimenti.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi in modo casuale o essere legati a circostanze particolari o combinazioni di circostanze o alle caratteristiche specifiche di ogni individuo.

Per una serie di ragioni, in particolare per motivi epidemiologici, può essere utile elencare gli effetti già noti, al fine di determinare la loro frequenza e analizzare a fondo i loro fattori determinanti. Combinando la loro frequenza e gravità, è possibile determinare la criticità degli effetti indesiderati, che è uno dei fattori centrali nella gestione del rischio.

Tuttavia, è essenziale essere in grado di identificare gli effetti indesiderati a prescindere dall'attuale conoscenza scientifica, in particolare la conoscenza scientifica di chi riceve la segnalazione e la deve monitorare. È quindi fondamentale non scartare una segnalazione di effetti indesiderati sulla base che non vi è nessun nesso di causalità.

Tutti gli operatori sanitari accettano che gli effetti indesiderati causati da prodotti sanitari non possono essere valutati in modo puramente soggettivo. Le relative conseguenze in termini di salute e decisioni industriali sono sufficientemente significative da giustificare l'uso di un metodo di diagnosi oggettivo e specifico.

Lo scopo di questi “metodi di valutazione di causalità” è quello di stimare l'entità del rapporto di causa-effetto tra uno o più prodotti sanitari e il verificarsi di un effetto indesiderato.

Poiché questo è un approccio standardizzato, il suo principale vantaggio è di eliminare eventuali differenze di opinione tra osservatori individuali [1][2][3]. Tali metodologie sono ampiamente applicate per la maggior parte dei prodotti sanitari in Francia e sono raccomandati a livello Europeo per i prodotti cosmetici (Colipa [7], Consiglio d'Europa [8]). In Francia, il primo metodo di valutazione di causalità usato e pubblicato è stato quello sulla causalità in ambito di farmacovigilanza [4][5], ma non vi era alcun metodo francese armonizzato per i prodotti cosmetici.

Su richiesta della AFSSAPS (agenzia francese per la sicurezza dei prodotti sanitari), un gruppo di esperti ha sviluppato un metodo di valutazione di causalità adeguato alle specificità degli effetti indesiderati attribuibili all'uso di prodotti cosmetici.

L'approccio applicato per sviluppare questo strumento ha consolidato una serie di principi:

- Obiettivo: sviluppare un metodo generico, applicabile a tutti i prodotti cosmetici e a tutti i tipi di effetti osservati.
- Scopi del metodo: consentire la valutazione del livello di rapporto tra un prodotto cosmetico sospettato e un effetto indesiderato osservato.
- Individuazione di criteri rilevanti per stabilire una relazione di causa-effetto.
- Analisi di questi criteri in base ai risultati attesi, nonché ai coefficienti da applicare nei loro confronti.

- Combinazione di questi criteri utilizzando una tabella di decisione.
- Doppia validazione del metodo:
 - teorica, verificando la rilevanza dei risultati ottenuti;
 - sperimentale, utilizzando il metodo in situazioni reali.

Come per tutti i metodi di valutazione di causalità [6], l'attuazione di questo metodo:

- è possibile solo quando si ha una quantità minima di informazioni raccolte;
- deve essere condotto in modo indipendente per ogni prodotto cosmetico utilizzato prima del verificarsi di effetti indesiderati;
- potrebbe richiedere una valutazione medico-specialistica per i casi complessi, o se l'impatto sulla salute dell'utente è di grave entità.

Queste ricerche d'informazioni dovrebbero consentire di identificare qualsiasi altra causa all'origine dell'effetto indesiderato, più probabile del prodotto cosmetico.

Il gruppo di esperti ha stabilito una serie di criteri intrinseci, utilizzando i dati raccolti sul singolo caso, per il calcolo di due tipi di punteggi:

- un punteggio cronologico; e
- un punteggio semiologico.

Punteggio cronologico

Il punteggio cronologico viene calcolato dalle informazioni sulla sequenza di tempo tra l'uso del prodotto cosmetico e l'insorgenza dei sintomi.

La sequenza temporale tra l'uso del prodotto cosmetico e il verificarsi del presunto effetto indesiderato può essere:

- compatibile, cioè in accordo ai sintomi riportati;
- solo parzialmente compatibile, cioè non del tutto in accordo ai sintomi riportati;
- sconosciuto;
- incompatibile, quando l'effetto clinico o paraclinico si è verificato prima dell'uso del prodotto cosmetico o quando il periodo precedente la comparsa dei sintomi è troppo breve. Se la sequenza temporale è incoerente, l'effetto indesiderabile non può essere attribuito all'uso del prodotto cosmetico.

Punteggio semiologico

Il punteggio semiologico viene calcolato dalle informazioni sulla natura dell'effetto indesiderato e sui risultati di eventuali ulteriori esami specifici eseguiti o della ri-esposizione al prodotto cosmetico.

a) Sintomatologia

La sintomatologia è definita come un insieme di sintomi, registrati nel modo più esauriente possibile durante l'inchiesta sul caso, permettendo di formulare una diagnosi. L'assenza di diagnosi non impedisce l'uso di questo metodo.

Essa evidenzia l'uso di un prodotto cosmetico quando i sintomi osservati sono adeguati alla natura del prodotto o il suo metodo d'impiego in termini di posizione, effetto o sviluppo.

Negli altri casi è solo parzialmente o per nulla riconducibile.

In taluni casi, i fattori che possono aver contribuito all'effetto indesiderato, cioè ad attenuare o ad accentuare la sua manifestazione clinica, possono emergere quando queste informazioni vengono raccolte. Sebbene questi fattori possano giocare un ruolo significativo, per fini di semplificazione non sono stati presi in considerazione in questo metodo.

b) Esami aggiuntivi (AE)

Eventuali ulteriori esami devono essere affidabili e specifici per l'effetto osservato e devono essere effettuati da specialisti.

I risultati di questi esami sono classificati come segue:

- AE (+): positivo;
- AE (-): negativo;
- AE (?): se non sono stati eseguiti esami o se i risultati sono ambigui.

c) Ri-esposizione al prodotto cosmetico (R)

Dopo la decorrenza di segni clinici, ci sono tre possibilità se gli effetti indesiderati si ripetono dopo la ri-esposizione al prodotto cosmetico, accidentale o non:

- R (+, positiva): la sintomatologia iniziale si ripresenta con la stessa intensità o con una maggiore intensità quando l'utente viene nuovamente esposto al prodotto;
- R (?): non vi è ri-esposizione al prodotto o le condizioni di ri-esposizione non sono identiche a quelle dell'esposizione iniziale;
- R (-, negativa): l'effetto non si ripete quando l'utente viene nuovamente esposto al prodotto.

La ri-esposizione è da considerarsi negativa, quando avviene sotto simili condizioni d'uso del prodotto cosmetico (identico prodotto, identica procedura, identica durata, ecc) senza causare un effetto indesiderato identico (identici sintomi ed esposizione, identica sequenza temporale, ecc.).

Questi punteggi, combinati in una tabella decisionale (Tabella 1) o in un schema ad albero (Tabella 2), producono cinque livelli di causalità: molto probabile, probabile, non chiaramente attribuibile, improbabile o escluso.

In linea di principio l'effetto di causalità è 'escluso' se la sequenza di tempo prima della comparsa dell'effetto è considerata incompatibile.

Quando altre eziologie giustificano un effetto indesiderato osservato, queste indeboliscono il presunto legame tra il prodotto cosmetico e l'effetto indesiderato di partenza e, di conseguenza, la causalità viene penalizzata di un livello, ma mai 'escluso'.

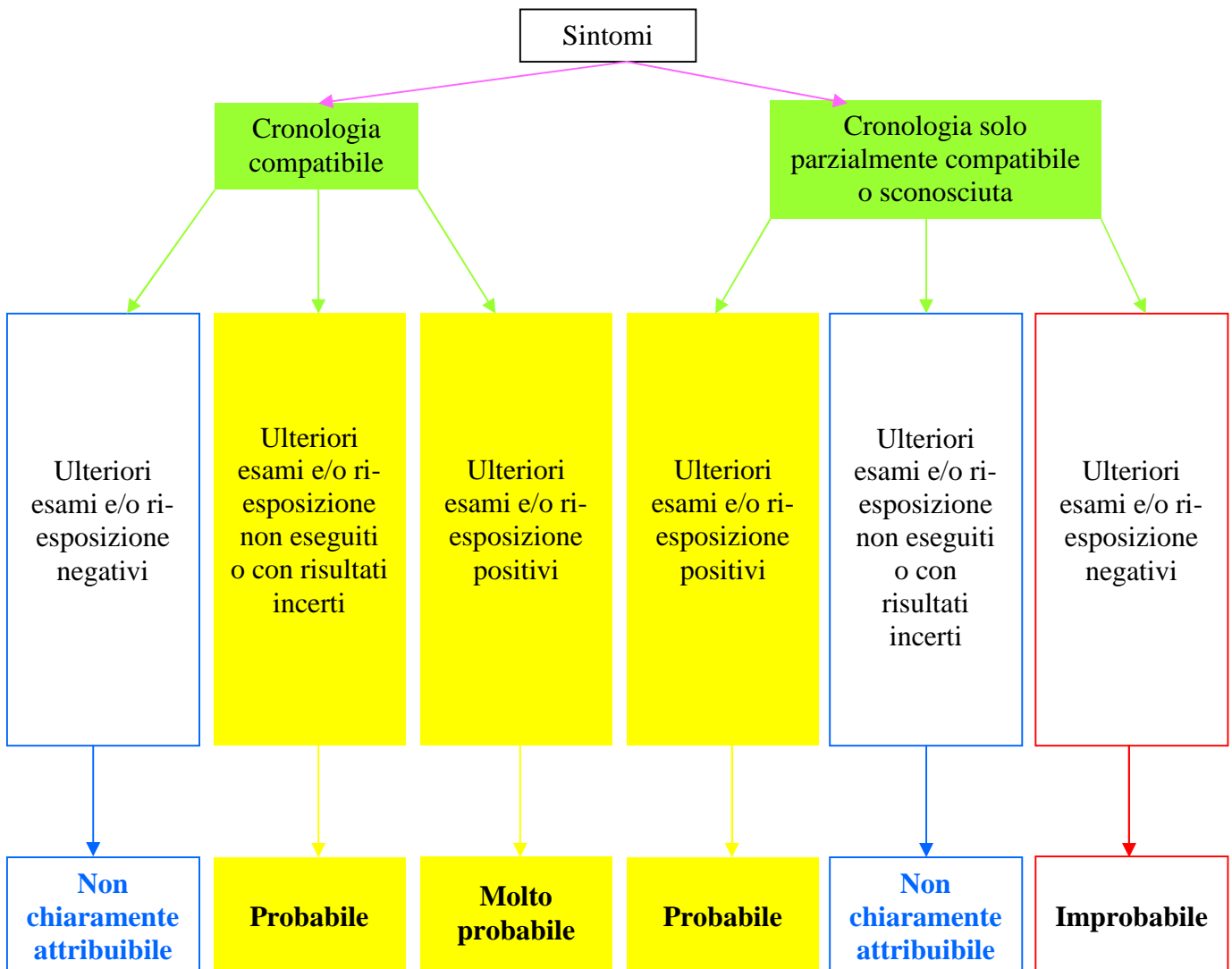
Nel caso in cui un'altra eziologia dimostri l'effetto indesiderato osservato, convalidato da un medico e documentato, il presunto legame tra il prodotto cosmetico e l'effetto indesiderato in questione in questo caso particolare è escluso. L'altra eziologia deve essere clinicamente certificata da un medico specializzato nel relativo settore e, quando possibile, essere segnalata per iscritto.

I casi esclusi saranno regolarmente rivalutati in base al progresso della conoscenza scientifica.

Tabella 1: Tabella decisionale

Sintomi Tempo tra esposizione e il verificarsi dei sintomi	RICONDUCEBILI all'uso di un prodotto cosmetico			SOLO PARZIALMENTE O NON RICONDUCEBILI all'uso di un prodotto cosmetico		
	R e/o AE +	R e/o AE ?	R e/o AE -	R e/o AE +	R e/o AE ?	R e/o AE -
Compatibile	Molto probabile	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile
Parzialmente compatibile o sconosciuto	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile	Improbabile
Incompatibile	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso

Tabella 2: Schema ad albero



Sintomi: Se i sintomi non sono riconducibili (non è evidente l'effetto del prodotto), il livello finale della relazione di causalità diminuisce di un grado (da molto probabile a probabile, da probabile a non chiaramente attribuibile, da non chiaramente attribuibile a improbabile).

Cronologia compatibile: Una sequenza di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa di sintomi, nonché tra la cessazione dell'uso del prodotto e la chiarificazione dei sintomi, che è plausibile dal punto di vista medico e può essere ragionevolmente anticipata per questo tipo di uso del prodotto ed evento indesiderato. Se la cronologia non è compatibile, la relazione causale è **esclusa**.

Questo schema decisionale è stato usato per stabilire le seguenti definizioni:

<p>Causalità MOLTO PROBABILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici sono riconducibili all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è compatibile; - gli ulteriori esami specifici effettuati sono positivi e rilevanti (1) o la ri-esposizione al prodotto è positiva (2).
<p>Causalità PROBABILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici sono riconducibili all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è compatibile; - non ci sono né esami specifici aggiuntivi rilevanti (1), né ri-esposizione (2) oppure i risultati della ri-esposizione o degli esami aggiuntivi specifici effettuati sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici sono riconducibili all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è solo parzialmente compatibile o sconosciuto; - gli ulteriori esami specifici effettuati sono positivi e rilevanti (1) o la ri-esposizione al prodotto è positiva (2). <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici solo parzialmente riconducibili o no all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è compatibile; - gli ulteriori esami specifici effettuati sono positivi e rilevanti (1) o la ri-esposizione al prodotto è positiva (2).
<p>Causalità NON CHIARAMENTE ATTRIBUIBILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici sono riconducibili all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è compatibile; - gli ulteriori esami specifici (1) o la ri-esposizione (2) sono negativi. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici conducono all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è solo parzialmente compatibile o sconosciuto; - non ci sono né esami specifici aggiuntivi rilevanti (1), né ri-esposizione (2) oppure i risultati della ri-esposizione o degli esami aggiuntivi specifici effettuati sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici solo parzialmente sono riconducibili o non conducono all'uso del prodotto;

	<ul style="list-style-type: none"> - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è compatibile; - non ci sono né esami specifici aggiuntivi rilevanti (1), né ri-esposizione (2) oppure i risultati della ri-esposizione o degli esami aggiuntivi specifici effettuati sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici sono parzialmente riconducibili o non conducono all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è solo parzialmente compatibile o sconosciuta; - gli ulteriori esami specifici effettuati sono positivi e rilevanti (1) o la ri-esposizione al prodotto è risultata positiva (2).
<p>Causalità IMPROBABILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici sono riconducibili all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è solo parzialmente compatibile o sconosciuta; - gli esami aggiuntivi specifici (1) o la ri-esposizione (2) al prodotto sono negativi. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici solo parzialmente riconducibili o non conducono all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è compatibile; - gli esami aggiuntivi specifici (1) o la ri-esposizione (2) al prodotto sono negativi. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici solo parzialmente sono riconducibili o non conducono all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è solo parzialmente compatibile o sconosciuta; - non ci sono né esami specifici aggiuntivi rilevanti (1), né ri-esposizione (2) oppure i risultati della ri-esposizione o degli esami aggiuntivi specifici effettuati sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici solo parzialmente sono riconducibili o non conducono all'uso del prodotto; - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è solo parzialmente compatibile o sconosciuta; - gli esami aggiuntivi specifici (1) o la ri-esposizione (2) al prodotto sono negativi.

Causalità NON ATTRIBUIBILE	<ul style="list-style-type: none"> - l'intervallo di tempo tra l'uso del prodotto e la comparsa dei sintomi è incompatibile; <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - un'altra eziologia è stata dimostrata, medicalmente convalida e documentata.
---------------------------------------	---

- (1) Gli esami complementari intesi a oggettivare un effetto indesiderato devono essere specifici e rilevanti: devono seguire un protocollo prestabilito e permettere un'interpretazione standardizzata. Questi esami specifici e rilevanti devono essere chiaramente definiti.
- (2) La ri-esposizione può avvenire in modo controllato o incontrollato. L'utente può essere sia spontaneamente ri-esposto al prodotto che ha causato l'effetto indesiderato o altrimenti essere ri-esposto al prodotto seguendo un protocollo specifico.

Un metodo di valutazione di causalità è uno strumento fondamentale per garantire che venga eseguito un'uniforme e rigoroso approccio al dato per valutare la forza dei legami tra salute e prodotti e la comparsa di effetti indesiderati. Questo strumento di valutazione deve essere utilizzato in combinazione con l'esperienza clinica e la conoscenza dei prodotti in questione, che rimane essenziale.

Il metodo qui proposto, che è specifico per i prodotti cosmetici, integra i metodi comunemente utilizzati per altri prodotti sanitari.

Questo metodo non deve essere considerato come definitivo di per sé e deve essere aggiornato alla luce dell'esperienza acquisita e con l'utilizzo su larga scala.

Riferimenti

- [1] B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Comparison of four adverse drug effect imputability methods]. *Thérapie*, 1981, 36, 65-70.
- [2] H. Albin, B. Bégaud, A. Boisseau, J. Danguomeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité* [Validation of publications of adverse effects using an imputability method]. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
- [3] J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie* [Comparison of imputability methods: modelling and methodology]. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
- [4] J. Danguomeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Adverse drug effect imputability method]. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
- [5] B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France* [Updating of the method used in France]. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
- [6] G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance* [Drug-by-drug imputation in pharmacovigilance]. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
- [7] COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports. 23 August 2005 (online: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
- [8] Council of Europe, Committee of Ministers, 979th meeting of the Ministers' Deputies: Resolution ResAP(2006)1E on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products ('cosmetovigilance') in Europe in order to protect public health (online: <http://www.coe.int>).