

Allegato 1:

**VALUTAZIONE DEL NESSO DI CAUSALITÀ
DEGLI EFFETTI INDESIDERABILI PROVOCATI
DAI PRODOTTI COSMETICI**

SOMMARIO

Un gruppo di esperti ha sviluppato un metodo per valutare il nesso di causalità in relazione agli effetti indesiderabili provocati dai prodotti cosmetici.

Obiettivo di questo metodo standardizzato, riproducibile, razionale e armonizzato è accertare la correlazione causa/effetto tra i prodotti cosmetici e determinati effetti clinici e/o paraclinici.

Il metodo si basa su sei criteri, suddivisi in due gruppi, che vengono usati per calcolare una graduatoria cronologica e una semiologica.

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

Il livello di causalità è determinato utilizzando una tabella decisionale in cui vengono combinate le graduatorie.

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

I sistemi di vigilanza sanitaria hanno due obiettivi fondamentali:

- registrare e identificare gli effetti indesiderabili sugli esseri umani, causati direttamente o indirettamente da una tecnica, da un trattamento o da un prodotto;
- analizzare i dati raccolti per porre in atto misure correttive o preventive.

Il processo di vigilanza può essere utile per diverse attività in diversi ambiti: ampliamento delle conoscenze, epidemiologia, sorveglianza, rilevazione dei sintomi e allerte.

Effetti indesiderabili possono prodursi aleatoriamente o essere correlati a circostanze specifiche o a combinazioni di circostanze o alle caratteristiche specifiche di ciascun individuo.

Per diversi motivi, in particolare per motivi epidemiologici, può essere utile elencare gli effetti già noti per determinarne la frequenza e analizzarne a fondo i determinanti. Combinando la loro frequenza e gravità è possibile determinare la criticità degli effetti indesiderabili, il che è uno dei fattori centrali nella gestione del rischio.

È essenziale, tuttavia, essere in grado di identificare gli effetti indesiderabili indipendentemente dalle conoscenze scientifiche attuali, in particolare dalle conoscenze scientifiche del denunciante e del supervisore. È essenziale quindi non respingere la segnalazione di effetti indesiderabili per il solo fatto che non è possibile stabilire un nesso causale.

Tutti gli operatori sanitari ammettono che non è possibile valutare in modo puramente soggettivo gli effetti indesiderabili provocati dai prodotti sanitari. Le relative conseguenze in termini di decisioni sanitarie e industriali sono sufficientemente importanti per giustificare l'uso di un metodo di diagnosi oggettivo e specifico.

L'obiettivo di questi 'metodi di valutazione del nesso di causalità' è stimare l'entità della correlazione causa/effetto tra un prodotto sanitario (o più prodotti) e il manifestarsi di un effetto indesiderabile.

Poiché l'approccio qui presentato è standardizzato, il suo vantaggio principale consiste nell'eliminazione delle eventuali divergenze d'opinione tra gli osservatori individuali [da 1 a 3]. Tali metodi sono diffusamente applicati in Francia per la maggior parte dei prodotti sanitari e sono raccomandati a livello europeo per i prodotti cosmetici (Colipa [7], Consiglio d'Europa [8]). In Francia il primo metodo di valutazione del nesso di causalità usato e pubblicato è stato il metodo di causalità nella farmacovigilanza [4, 5], ma non vi era un metodo armonizzato francese per i prodotti cosmetici.

Su richiesta dell'AFSSAPS (l'Agenzia francese per la sicurezza dei prodotti sanitari), un gruppo di esperti ha sviluppato un metodo di valutazione del nesso di causalità adattato alle peculiarità degli effetti indesiderabili riconducibili all'uso di cosmetici.

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

- Obiettivo: sviluppare un metodo generico applicabile a tutti i cosmetici e a tutti i tipi di effetti osservabili.
- Finalità del metodo: consentire di fare una graduatoria del livello di correlazione tra un prodotto cosmetico sospetto e un effetto indesiderabile osservato.
- Identificazione dei criteri pertinenti per stabilire una relazione causa/effetto.
- Analisi di tali criteri sulla base dei risultati previsti e delle ponderazioni ad essi applicate.
- Combinazione di questi criteri utilizzando una tabella decisionale.
- Duplice convalida del metodo:
 - teorica, mediante controllo della pertinenza delle risultanze ottenute;
 - sperimentale, con l'applicazione del metodo in situazioni reali.

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

- è possibile soltanto una volta che si sia raccolto un quantitativo minimo di informazioni;
- deve essere effettuata indipendentemente per ciascun prodotto cosmetico utilizzato prima del manifestarsi dell'effetto indesiderabile;
- può richiedere una valutazione medico-specialistica – ciò è raccomandato in casi complessi o se l'impatto sulla salute dell'utilizzatore è ritenuto grave.

Detta ricerca di informazioni dovrebbe consentire di identificare le eventuali altre cause per le quali è più forte la probabilità che abbiano causato l'effetto indesiderabile rispetto al prodotto cosmetico stesso.

Il gruppo di esperti ha definito una serie di criteri intrinseci che non necessitano di altri dati al di là di quelli raccolti per il caso individuale, ai fini del calcolo di due tipi di graduatoria:

- una graduatoria cronologica e
- una graduatoria semiologica.

Graduatoria cronologica

La graduatoria cronologica è calcolata a partire dalle informazioni sulla sequenza temporale tra l'uso del cosmetico e il manifestarsi dei sintomi.

La sequenza temporale tra l'uso del cosmetico e il manifestarsi del presunto effetto indesiderabile può essere:

- compatibile, vale a dire consueta considerati i sintomi segnalati;
- solo parzialmente compatibile, vale a dire inconsueta considerati i sintomi segnalati;
- ignota;
- incompatibile, se l'effetto clinico o paraclinico si manifesta prima dell'uso del prodotto cosmetico o se il periodo precedente il manifestarsi dei sintomi osservati appare troppo breve.

Se la sequenza temporale è incoerente l'effetto indesiderabile non può essere attribuito all'uso del cosmetico.

Graduatoria semiologica

La graduatoria semiologica è calcolata a partire dalle informazioni sulla natura dell'effetto indesiderabile e sui risultati degli eventuali esami addizionali specifici eseguiti o della riesposizione al prodotto cosmetico.

a) Sintomatologia

La sintomatologia è definita quale l'insieme dei sintomi registrati quanto più esaustivamente possibile durante l'investigazione del caso, che consentono l'elaborazione di una diagnosi. L'assenza di una diagnosi non preclude l'uso di questo metodo.

Il metodo induce a pensare che la causa sia dovuta a un cosmetico ogni qualvolta i sintomi osservati sono appropriati alla natura del prodotto o a come esso è stato usato in termini di ubicazione, effetto o evoluzione.

Altrimenti esso è soltanto parzialmente indicativo o non lo è affatto.

In certi casi, quando si raccolgono queste informazioni possono venire alla luce fattori che possono aver contribuito all'effetto indesiderabile, vale a dire ad attenuare o ad accentuare la sua manifestazione clinica. Sebbene tali fattori possano svolgere un ruolo importante, a fini di semplificazione non vengono presi in conto nell'ambito di questo metodo.

b) Esami addizionali (EA)

Gli eventuali esami addizionali devono essere affidabili e specifici in relazione all'effetto osservato e devono essere effettuati da medici specialisti.

I risultati di questi esami sono così classificati:

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

c) Riesposizione al prodotto cosmetico (R)

Dopo la scomparsa dei segni clinici vi sono tre possibilità se gli effetti tornano a manifestarsi dopo una riesposizione, accidentale o meno, al prodotto cosmetico.

- R (+, positivo): la sintomatologia iniziale ricompare con la stessa intensità o con un'intensità maggiore quando l'utilizzatore è riesposto al prodotto;

- R (?): non vi è stata riesposizione al prodotto o le condizioni di riesposizione non sono identiche a quelle dell'esposizione iniziale;
- R (-, negativo): l'effetto non si manifesta di nuovo quando l'utilizzatore è riesposto al prodotto.

Perché la riesposizione sia considerata negativa essa deve avvenire in condizioni analoghe d'uso del prodotto cosmetico (prodotto identico, procedura identica, durata identica, ecc.) senza causare un effetto indesiderabile identico (sintomi e ubicazione identici, sequenza temporale identica prima del manifestarsi, ecc.).

Queste graduatorie, combinate in una tabella decisionale (Tabella 1) o in un albero decisionale (Tabella 2), producono cinque livelli di causalità: molto probabile, probabile, non chiaramente attribuibile, improbabile ed escluso.

In questa tabella decisionale la causalità è, in linea di principio, 'esclusa' se la sequenza temporale prima del manifestarsi dell'effetto è ritenuta incompatibile.

Se altre eziologie possono essere ritenute responsabili di un effetto indesiderabile osservato, queste indeboliscono la correlazione presunta tra il prodotto cosmetico e l'effetto indesiderabile in questione e quindi il nesso di causalità viene fatto scendere di un livello, ma non è mai 'escluso'.

In tutti i casi se un'altra eziologia che spiegherebbe l'effetto indesiderabile osservato è dimostrata, convalidata e documentata sul piano medico, la presunta correlazione tra il prodotto cosmetico in questione e l'effetto indesiderabile osservato viene esclusa in questo caso particolare. Quest'altra eziologia deve essere convalidata sul piano medico da un medico specializzato nell'organo pertinente e, se possibile, registrata per iscritto.

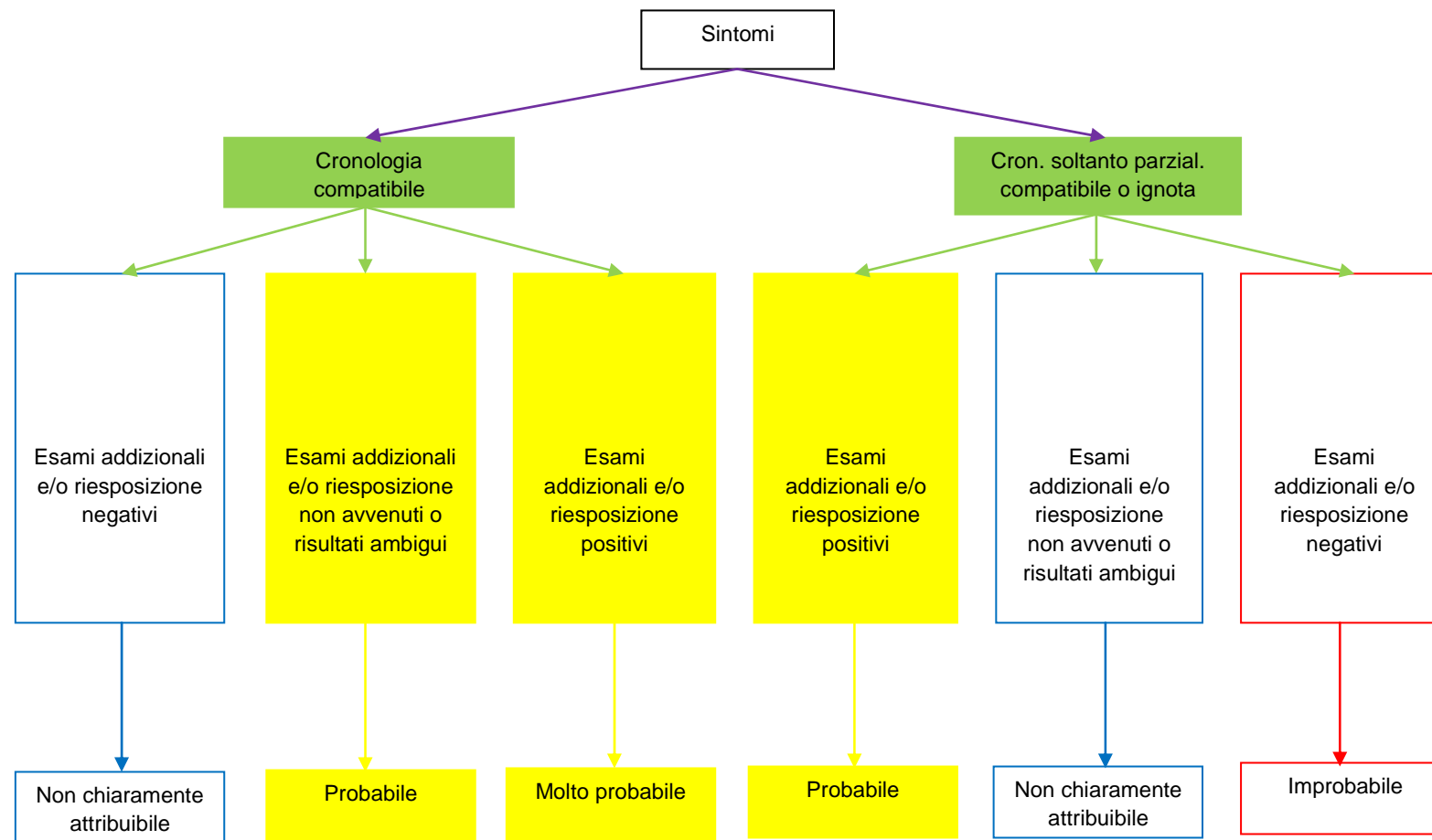
I casi esclusi vengono regolarmente riesaminati col progredire delle conoscenze scientifiche.

Tabella 1: tabella decisionale

Sintomi	INDICATIVO del legame con l'uso del prodotto cosmetico			INDICATIVO SOLTANTO IN PARTE O NON INDICATIVO del legame con l'uso del prodotto cosmetico		
	Sequenza temporale tra l'esposizione e il manifestarsi dei sintomi	R e/o EA +	R e/o EA ?	R e/o EA -	R e/o EA +	R e/o EA ?
Compatibile	Molto probabile	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile

Solo parzialmente compatibile o ignoto	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile	Improbabile
Incompatibile	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso

Tabella 2: Albero decisionale



Sintomi: se i sintomi non sono indicativi (dell'effetto del prodotto), il livello finale di nesso causale viene abbassato di un grado (da molto probabile a probabile, da probabile a non chiaramente attribuibile, da non chiaramente attribuibile a improbabile).

Cronologia compatibile: sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi, nonché tra l'interruzione dell'uso del prodotto e la scomparsa dei sintomi che sia plausibile da un punto di vista medico e possa essere ragionevolmente prevista per questo tipo di uso del prodotto e di evento indesiderabile. Se la cronologia non è compatibile il nesso causale è **escluso**.

Questa tabella decisionale è stata usata per stabilire le seguenti definizioni:

<p>Causalità MOLTO PROBABILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è compatibile; - e gli esami addizionali specifici eseguiti sono positivi e pertinenti⁽¹⁾ o la riesposizione al prodotto è positiva⁽²⁾.
<p>Causalità PROBABILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è compatibile; - e non vi sono stati pertinenti esami addizionali esami specifici⁽¹⁾ né una riesposizione⁽²⁾ ovvero i risultati della riesposizione o i risultati degli esami addizionali specifici eseguiti sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è soltanto parzialmente compatibile o ignota; - e gli esami addizionali specifici eseguiti sono positivi e pertinenti⁽¹⁾ o la riesposizione al prodotto è positiva⁽²⁾. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare solo parzialmente o non fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è compatibile; - e gli esami addizionali specifici eseguiti sono positivi e pertinenti⁽¹⁾ o la riesposizione al prodotto è positiva⁽²⁾.
<p>Causalità NON CHIARAMENTE ATTRIBIBILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è compatibile; - e gli esami addizionali specifici pertinenti⁽¹⁾ o la riesposizione⁽²⁾ sono negativi. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è soltanto parzialmente compatibile o ignota; - e non vi sono stati esami addizionali specifici pertinenti⁽¹⁾ né una riesposizione⁽²⁾ o altrimenti i risultati della riesposizione o i risultati degli esami specifici addizionali eseguiti sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare solo in parte o non fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale fra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è compatibile; - e non vi sono stati esami addizionali specifici pertinenti⁽¹⁾ né una riesposizione⁽²⁾ o altrimenti i risultati della riesposizione o i risultati degli esami addizionali specifici eseguiti sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare solo in parte o non fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è soltanto parzialmente compatibile o ignota; - e gli esami addizionali specifici eseguiti sono positivi e pertinenti⁽¹⁾ o la riesposizione del prodotto è risultata positiva⁽²⁾.

<p>Causalità IMPROBABILE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è soltanto parzialmente compatibile o ignota; - e gli esami addizionali specifici⁽¹⁾ o la riesposizione⁽²⁾ al prodotto sono negativi. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare solo in parte o non fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è compatibile; - e gli esami addizionali specifici⁽¹⁾ o la riesposizione⁽²⁾ al prodotto sono negativi. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare solo in parte o non fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è soltanto parzialmente compatibile o ignota; - non vi sono stati esami addizionali specifici pertinenti⁽¹⁾ né una riesposizione⁽²⁾ o altrimenti i risultati della riesposizione o i risultati degli esami specifici addizionali eseguiti sono ambigui. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i sintomi clinici fanno pensare solo in parte o non fanno pensare all'uso del prodotto; - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è solo parzialmente compatibile o ignota; - e gli esami addizionali specifici⁽¹⁾ o la riesposizione⁽²⁾ al prodotto sono negativi.
<p>Causalità ESCLUSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - la sequenza temporale tra l'uso del prodotto e il manifestarsi dei sintomi è incompatibile. <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - è stata dimostrata, convalidata e documentata sul piano medico un'altra eziologia.

⁽¹⁾ Gli esami addizionali eseguiti per oggettivare un effetto indesiderabile devono essere specifici e pertinenti: essi devono seguire un protocollo prestabilito e consentire un'interpretazione standardizzata. Questi esami specifici e pertinenti devono essere chiaramente definiti.

⁽²⁾ La riesposizione può avvenire in modo controllato o non controllato. L'utilizzatore può venire riesposto spontaneamente al prodotto che causa l'effetto indesiderabile o essere altrimenti riesposto al prodotto sulla base di un protocollo specifico.

Un metodo di valutazione del nesso di causalità è uno strumento essenziale per garantire un approccio uniforme e rigoroso nella valutazione della forza del nesso tra i prodotti sanitari e il manifestarsi di effetti indesiderabili. Lo strumento di valutazione va usato unitamente a esperienze e conoscenze in campo clinico relative ai prodotti in questione, aspetto questo che rimane essenziale.

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

Questo metodo non deve essere considerato definitivo di per sé e va aggiornato alla luce delle esperienze maturate in seguito a un uso su ampia scala.

Riferimenti

1. B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Confronto di quattro metodi di attribuzione degli effetti negativi di un medicamento]. *Thérapie*, 1981, 36, 65-70.
2. H. Albin, B. Bégaud, A. Boisseau, J. Dangoumeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité* [Convalida delle pubblicazioni degli effetti indesiderabili mediante un metodo di attribuzione]. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie* [Confronto dei metodi di attribuzione: modelli e metodologia]. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Metodo di attribuzione degli effetti negativi dei medicinali]. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France* [Aggiornamento del metodo usato in Francia]. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance* [Attribuzione ai singoli medicinali nella farmacovigilanza]. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
7. COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports. 23 August 2005 [Orientamenti per la gestione delle segnalazioni di eventi indesiderabili] (online: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
8. Consiglio d'Europa, Comitato dei ministri, 979^a riunione dei Delegati dei ministri: Resolution ResAP(2006)1E on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products ('cosmetovigilance') in Europe in order to protect public health [Risoluzione ResAP(2006)1E su un sistema di vigilanza sugli effetti indesiderabili dei prodotti cosmetici ('cosmetovigilanza') in Europa per proteggere la salute pubblica] (online: <http://www.coe.int>).