

ALLEGATO "I"

SUE^{1,2} FORM A

**NOTIFICATION OF SUE BY RESPONSIBLE PERSON OR
DISTRIBUTOR TO COMPETENT AUTHORITY**

¹ Serious Undesirable Effect

² Effetti Indesiderabili Gravi (EIG)

Other:

9) Relevant underlying conditions

- Yes No Unknown *If yes, specify :*
 Relevant treatment(s):
 Additional concurrent use of other products (drugs, food supplements, ...):

10) Relevant medical information / history

- Allergic diseases, specify: *If tests previously performed, specify the type and results:*
 Cutaneous diseases, specify:
 Other relevant underlying disease(s):
 Skin specificities including phototype:
 Others (*example: specific climatic conditions or specific exposure*):

11) Case management

a) Treatment(s) of SUE

Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration

b) Other measure(s):

Duration / complementary details:

c) Seriousness of undesirable effect

c-1) Functional incapacity (if applicable)

Description:

- If temporary, specify the duration:
 Expert evaluation available Medical certificate available
 Corrective treatment of the functional incapacity:

c-2) Disability (if applicable), specify the %:

Description:

- Expert evaluation available Medical certificate available

c-3) Hospitalization (if applicable):

Duration of hospitalization: Hospital name and address:

Corrective treatment received during the hospitalization:

Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration

Treatment /measure taken after hospitalization:

c-4) Congenital anomalies (if applicable) :

- Detected during pregnancy Expert evaluation available
 Detected after delivery

c-5) Immediate vital risk (if applicable):

Treatment and specific measures:

c-6) Death (if applicable):

Date: dd/mm/yyyy Diagnosis: Medical certificate available

12) Complementary investigations

Yes No *If yes , specify :*

Allergic testing :

Skin test(s) performed with the suspected cosmetic product(s) :

Product(s) tested	Method(s) used	Readings on	Results

Skin test(s) performed with the substances (*if available, attach the complete results to this form*)

Other results of allergic testing:

Other additional investigation(s) (*specify, including results*):

13) Summary from Responsible Person or Distributor

a) Narrative

b) Follow-up

Specify Competent Authority case identification number (if available):

c) Causality assessment

Very likely Likely Not clearly attributable Unlikely Excluded Unassessable

d) Management

Has this SUE already been submitted to a Competent Authority?: Yes No Unknown
If yes, to which Competent Authority was it reported? :

e) Corrective actions

Yes No *If yes , specify :*

f) Comments

LINEE GUIDA PER LA COMUNICAZIONE DI EIG

1. Introduzione

Il regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici ("regolamento sui cosmetici")¹ ha creato la base per un approccio uniforme nella gestione degli effetti indesiderabili gravi (EIG) connessi all'uso dei prodotti cosmetici. A norma di tale regolamento, gli EIG devono essere notificati quanto prima alle autorità competenti dello Stato membro nel quale sono stati riscontrati gli effetti in questione, così come anche le eventuali misure correttive adottate dalla persona responsabile o dal distributore. I dati sugli EIG sono integrati nella relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico² e resi noti al pubblico³.

Per agevolare l'applicazione dell'articolo 23 del regolamento sui cosmetici, che costituisce un elemento essenziale del sistema di cosmetovigilanza⁴, e per istituire un sistema di gestione e comunicazione degli EIG in tutta l'UE la Commissione, unitamente agli Stati membri e all'industria, ha istituito le seguenti linee guida che descrivono il sistema. Il loro obiettivo consiste nel garantire la notifica armonizzata degli EIG da parte della persona responsabile o del distributore, nonché il follow-up delle notifiche di EIG da parte delle autorità competenti, delle persone responsabili o dei distributori.

2. Notifica e trasmissione degli EIG

2.1 Definizioni

Nel regolamento sui cosmetici l'effetto indesiderabile è definito come "una reazione avversa per la salute umana derivante dall'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico"⁵.

L'effetto indesiderabile grave è definito come "un effetto indesiderabile che induce incapacità funzionale temporanea o permanente, disabilità, ospedalizzazione, anomalie congenite, rischi mortali immediati o decesso"⁶.

Nella definizione degli EIG, il termine "grave" non è sinonimo del termine "severo", utilizzato per descrivere l'intensità dell'effetto, che può essere lieve, medio o severo. "Grave" è utilizzato, in tale contesto, per descrivere il risultato o l'azione dell'evento sul paziente.

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 Si definisce cosmetovigilanza la raccolta, la valutazione ed il monitoraggio delle comunicazioni spontanee di eventi indesiderabili osservati durante o dopo l'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico. Unitamente ad altri strumenti, la cosmetovigilanza contribuisce alla sorveglianza successiva alla commercializzazione.

⁵ Articolo 2, paragrafo 1, lettera o), del regolamento (CE) n. 1223/2009.

⁶ Articolo 2, paragrafo 1, lettera p), del regolamento (CE) n. 1223/2009.

Di conseguenza, prima di notificare o trasmettere informazioni sugli EIG, le persone responsabili, i distributori e le autorità competenti devono accertare che gli effetti indesiderabili soddisfino i criteri relativi alla gravità.

2.2 Valutazione del nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità è un'analisi della relazione causale, caso per caso, effettuata al fine di determinare la probabilità che un evento indesiderabile grave⁷ sia imputabile ad un prodotto ben identificato usato da un utilizzatore finale.

Il metodo di valutazione del nesso di causalità descritto nell'allegato 1 delle presenti linee guida costituisce un approccio moderno per determinare se un evento indesiderabile grave notificato sia considerato imputabile all'uso di un prodotto cosmetico.

La valutazione del nesso di causalità riguarda l'effetto su un singolo utilizzatore finale; non fornisce valutazioni del rischio di un prodotto per la popolazione in generale. La probabilità del nesso di causalità va determinata utilizzando un metodo standardizzato per la valutazione del nesso di causalità (cfr. allegato 1).

Tale metodo intende fornire la base per una comprensione comune ed un approccio uniforme all'esecuzione di valutazioni del nesso di causalità di eventi indesiderabili gravi connessi a prodotti cosmetici.

Per poter eseguire la valutazione del nesso di causalità servono informazioni sull'evento indesiderabile grave e sul prodotto. A tal fine è indispensabile che vi sia uno scambio di tutte le informazioni pertinenti tra la persona responsabile, il distributore e l'autorità competente.

Nelle notifiche effettuate dalla persona responsabile deve figurare una valutazione del nesso di causalità, che deve essere esaminata dall'autorità competente.

Nelle notifiche effettuate dal distributore deve figurare, se possibile, una valutazione del nesso di causalità, che deve essere esaminata dall'autorità competente. Il distributore deve comunque riunire tutte le informazioni disponibili sul caso affinché la persona responsabile e/o l'autorità competente possa/no effettuare la valutazione del nesso di causalità.

Le valutazioni del nesso di causalità per i casi riferiti direttamente alle autorità competenti devono essere effettuate preferibilmente dalle autorità. Se ciò non è possibile, le autorità devono informare la persona responsabile e scambiare tutte le informazioni disponibili affinché la valutazione del nesso di causalità possa essere effettuata quanto prima dalla persona responsabile.

La persona incaricata di effettuare la valutazione del nesso di causalità deve essere esperta nella gestione di reclami e disporre di un'adeguata esperienza professionale. In taluni casi, per effettuare la valutazione del nesso di causalità può essere opportuno farsi aiutare da un professionista del settore sanitario esterno o interno, al fine di ottenere un risultato altamente attendibile.

⁷ Si definisce evento una reazione nociva e non prevista che si verifica in persone che utilizzano un prodotto cosmetico o vi sono esposte, senza che sia stabilito in anticipo un legame tra causa ed effetto.

Il risultato di una valutazione iniziale può cambiare in una fase ulteriore del processo, qualora si ottengano informazioni aggiuntive da questionari dettagliati o da indagini mediche. La valutazione del nesso di causalità va considerata definitiva solo quando risulta improbabile che si possano ottenere ulteriori informazioni che potrebbero modificarla.

2.3 Portata della notifica degli EIG

Il regolamento sui cosmetici prescrive alle persone responsabili e ai distributori di notificare tutti gli effetti indesiderabili gravi di cui siano a conoscenza o dei quali si può ragionevolmente presumere che siano a conoscenza.

Considerata la loro potenziale gravità dal punto di vista medico, tutti i casi di EIG, eccetto quelli classificati come "esclusi" nella valutazione del nesso di causalità entro il periodo di tempo indicato alla sezione 2.4.3, devono essere notificati e la persona responsabile deve tenere le informazioni che li riguardano a disposizione dell'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilita.

L'atto di notifica di un EIG ad un'autorità competente non deve essere strutturato come un'ammissione di responsabilità della società per l'EIG e per le sue conseguenze.

2.4 Prescrizioni relative alla notifica e alla trasmissione degli EIG

2.4.1 Moduli di notifica /trasmissione

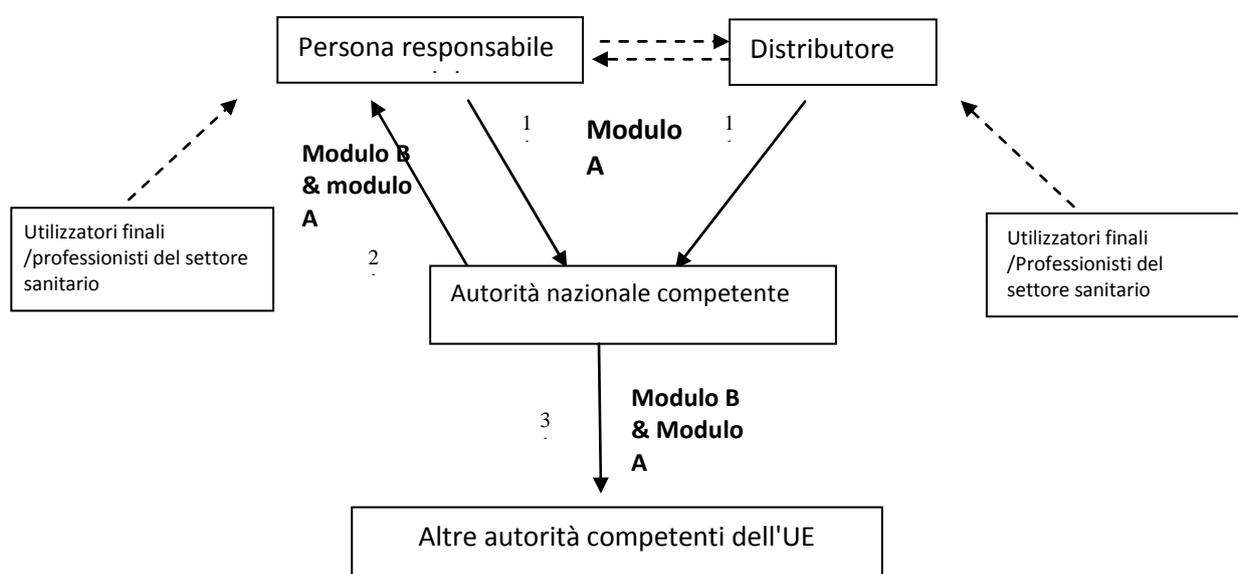
Sono stati elaborati tre moduli diversi, che consentono di trasmettere in modo strutturato e armonizzato tutti gli elementi importanti connessi agli EIG, nonché informazioni pertinenti accessorie (numero di riferimento della relazione, risultato della valutazione del nesso di causalità, status della notifica: iniziale, follow-up, ecc.)

Si raccomanda calorosamente di utilizzare i moduli seguenti (cfr. allegato 2):

- modulo EIG A: per le persone responsabili o i distributori che notificano EIG alle autorità competenti;
- modulo EIG B: compilato dall'autorità competente e allegato al modulo EIG A per fornire una breve sintesi e una panoramica del caso quando l'autorità competente trasmette il modulo EIG A ad altre autorità competenti e alla persona responsabile. La trasmissione alla persona responsabile è obbligatoria se la notifica iniziale proviene da un distributore ed è fortemente raccomandata nelle trasmissioni di follow-up e finali, quando la notifica iniziale proviene dalla persona responsabile; nonché
- modulo EIG C: utilizzato dalle autorità competenti che trasmettono EIG comunicati da professionisti del settore sanitario o da utilizzatori finali ad altre autorità competenti e alla persona responsabile.

Diagrammi degli scenari di notifica

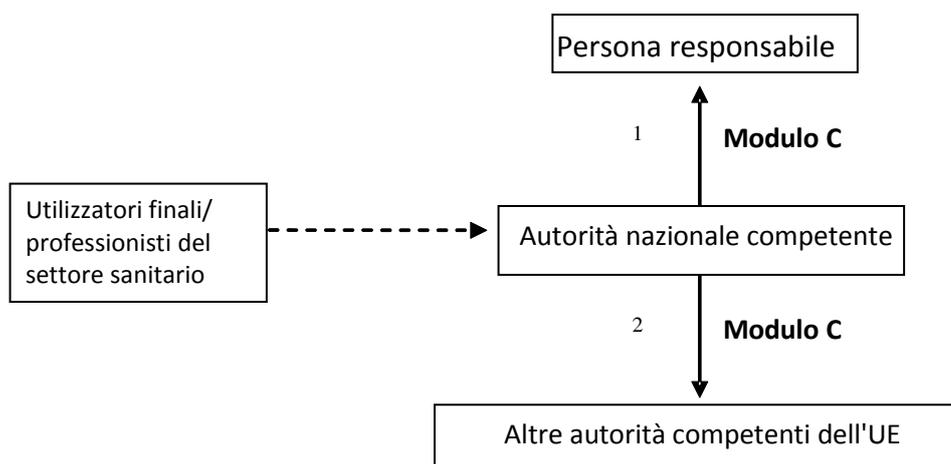
1. EIG inizialmente ricevuti dalla persona responsabile o dal distributore



Modulo EIG A: per le persone responsabili o i distributori che notificano EIG alle autorità competenti;
modulo EIG B: modulo di trasmissione per le autorità nazionali competenti (accompagna il modulo A e fornisce una breve sintesi e panoramica del caso, quando sono trasmesse informazioni ad altre autorità competenti nell'UE e alla persona responsabile):

- da trasmettere ad altre autorità competenti nell'UE se inizialmente ricevuto dalla persona responsabile o dal distributore (si raccomanda di inviarlo anche alla persona responsabile)
- da inviare alla persona responsabile se la notifica iniziale proviene dal distributore.

2. EIG inizialmente ricevuti da un'autorità nazionale competente



modulo EIG C: utilizzato dalle autorità competenti che trasmettono EIG comunicati da professionisti del settore sanitario o da utilizzatori finali ad altre autorità competenti e alla persona responsabile.

I moduli sono concepiti non solo per la notifica o la trasmissione iniziali, ma anche per il follow-up e le conclusioni finali. Al momento della notifica iniziale, è possibile che non tutte le informazioni elencate nei moduli siano disponibili. Tuttavia, la notifica iniziale va effettuata se sono disponibili almeno le informazioni seguenti:

- a) un relatore identificabile,
- b) la natura del presunto EIG e la data in cui si è manifestato, nonché
- c) il nome del prodotto cosmetico in questione, che ne permetta l'identificazione specifica.

Qualora non sia possibile ottenere le informazioni minime, l'autore della notifica deve continuare ad adoperarsi per ottenerle e notificarle non appena sono disponibili. La presenza dell'EIG non può essere confermata fintantoché non si possono ottenere le informazioni minime.

La Commissione europea compila e tiene aggiornato un elenco delle autorità competenti e lo rende accessibile al pubblico⁸.

2.4.2 Identificazione /tracciabilità degli EIG

Ogni Stato membro e la persona responsabile o il distributore devono essere in grado di identificare in modo inequivocabile i casi che sono loro trasmessi.

Le autorità competenti, per la gestione dei casi di EIG per i quali ricevono la notifica iniziale, devono utilizzare un sistema comune europeo di identificazione (ad es. *codice OCSE per il paese d'origine, l'anno di comunicazione e il numero di serie del caso in questione*). Per evitare duplicazioni e gestire le informazioni di follow-up degli EIG in modo adeguato, sui documenti scambiati riguardanti tali casi devono figurare entrambi i numeri di identificazione del caso, ovvero quello della società e quello dell'autorità competente.

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

2.4.3 Tempi

Per l'interpretazione dei tempi di cui ai punti da 1 (quanto prima) a 4 (immediatamente) dell'articolo 23 del regolamento sui cosmetici, le scadenze si intendono situate entro 20 giorni di calendario dalla data in cui un impiegato della società o dell'autorità competente, a prescindere dal suo ruolo o dalla sua funzione, viene a conoscenza dell'EIG.

2.5 Principi di interazione tra la persona responsabile, il distributore e le autorità competenti

Il regolamento sui cosmetici prescrive lo scambio di informazioni tra le autorità competenti degli Stati membri e la società (persona responsabile o distributore) il cui prodotto è oggetto della notifica di EIG.

La persona responsabile o il distributore devono scambiare tutte le informazioni a loro disposizione che siano pertinenti per la valutazione del caso. Le ulteriori informazioni ritenute necessarie dall'autorità competente devono essere fornite se richieste.

Prima di trasmettere le informazioni ad altre autorità competenti, l'autorità competente che riceve una notifica di EIG deve verificare se il caso soddisfa i criteri relativi alla gravità di cui al capitolo 2.1 e se sono disponibili le informazioni minime richieste (capitolo 2.4.1).

Se i prodotti sospettati sono più di uno, le autorità competenti devono coinvolgere tutte le persone responsabili interessate.

Per garantire l'efficienza del sistema ed evitare duplicazioni, si raccomanda di inviare alla persona responsabile una copia del modulo di trasmissione inviato alle altre autorità competenti. Se le autorità competenti si scambiano altre informazioni rilevanti, pertinenti per il caso in questione, compresa la sua conclusione definitiva, si raccomanda anche di informare la persona responsabile.

In particolare, la persona responsabile deve avere la possibilità di rivedere la valutazione del nesso di causalità e di trasmettere le sue osservazioni in proposito. Qualora non sia possibile raggiungere un accordo tra l'autorità competente e la persona responsabile in merito alla valutazione del nesso di causalità, questo va indicato quando si trasmette l'EIG alle altre autorità competenti.

Tutte le comunicazioni indirizzate alla persona responsabile o tra autorità competenti, riguardanti un EIG notificato, devono essere inoltrate attraverso l'autorità competente che ha ricevuto per prima la notifica.

I distributori hanno l'obbligo giuridico di notificare alle autorità tutti gli EIG dei quali ricevono comunicazione. Si riconosce che essi possono non disporre dello stesso livello di informazioni sul prodotto del quale dispone la persona responsabile e che possono quindi avere difficoltà nel fornire le informazioni complete richieste per una notifica di EIG. Il distributore può informare la persona responsabile al fine di collaborare sulla notifica di EIG, purché siano rispettati i tempi di cui al capitolo 2.4.3.

3. Trasmissione di informazioni sugli EIG tra autorità competenti

3.1 Principi

La portata e l'obiettivo dello scambio/della trasmissione di informazioni sugli EIG tra autorità intendono agevolare la sorveglianza successiva alla commercializzazione al fine di garantire il rispetto delle prescrizioni del regolamento sui cosmetici.

Prima di informare tutte le autorità competenti di casi di EIG, è necessario stabilire il loro nesso di causalità applicando il metodo comune di cui al capitolo 2.2.

Analogamente, tutte le eventuali modifiche dei risultati della valutazione del nesso di causalità, basate su pertinenti informazioni di follow-up di un caso, devono essere trasmesse alle autorità competenti, comprese le valutazioni che escludono la presenza di un nesso di causalità tra il prodotto e l'EIG.

3.2 Rete per lo scambio di informazioni tra autorità competenti

Lo scambio di informazioni sugli EIG tra autorità competenti degli Stati membri è effettuato tramite il sistema di informazione e comunicazione per la vigilanza del mercato (ICSMS).

3.3 Tutela della riservatezza dei dati e questioni connesse alla riservatezza

Le persone coinvolte nella notifica e nella trasmissione di EIG devono conoscere e rispettare gli obblighi relativi alla raccolta, all'utilizzo e alla diffusione di informazioni personali in conformità delle normative nazionali di attuazione della direttiva UE sulla protezione dei dati personali⁹. In particolare gli utilizzatori finali e/o gli autori delle notifiche (ad es. professionisti del settore sanitario) non devono essere identificati con nome o indirizzo quando effettuano una notifica di EIG oppure quando trasmettono una notifica alle autorità competenti.

In tutte le comunicazioni riguardanti gli EIG tra persone responsabili e autorità competenti, tra distributore e autorità competenti, tra persona responsabile e distributore oppure tra varie autorità competenti deve essere garantita la riservatezza delle informazioni. Il ricevimento e lo stoccaggio dei moduli EIG ricevuti devono essere accessibili solo a persone autorizzate chiaramente identificate, nel rispetto delle procedure operative standard interne.

4. Misure successive

Le misure successive sono intese soprattutto a mantenere la tutela della salute e della sicurezza degli utilizzatori di cosmetici riducendo la probabilità che gli EIG si manifestino ripetutamente. Le misure successive comprendono eventuali misure correttive e la diffusione di informazioni atte a prevenire le suddette manifestazioni ripetute, commisurate alla natura e/o alla frequenza degli EIG.

⁹ GUL 281 del 23.11.1995, pag. 31.

Risulta opportuno tenere presente che la notifica di un EIG non corrisponde necessariamente alla segnalazione di un rischio grave o di una mancata conformità del prodotto.

Oltre alla valutazione di casi isolati, idealmente devono essere effettuate la convalida di un segnale¹⁰ e la misurazione del suo impatto. Questo richiede ulteriori indagini e il ricorso ad altre fonti di informazione, l'identificazione di possibili fattori di rischio e le caratteristiche della popolazione esposta.

Per tale motivo è necessario procedere con cautela quando si valutano comunicazioni spontanee¹¹, specialmente se operano un confronto tra paesi o società diverse. I dati allegati alle comunicazioni spontanee e il tasso di comunicazione dei casi dipendono da vari fattori. Per ridurre al minimo gli errori sistematici si deve tenere conto dell'analisi specifica e della valutazione di casi di EIG medicalmente confermati, confrontandoli con casi non confermati dal medico.

4.1 Azioni successive da parte della persona responsabile

4.1.1 Analisi dei dati

Un problema per la salute umana può essere identificato grazie ad una comunicazione oppure, più probabilmente, grazie a varie comunicazioni di EIG simili associati allo stesso prodotto. Se necessario si deve effettuare un'analisi della tendenza tenendo conto della natura, del livello d'intensità e/o della frequenza. Fra gli altri fattori possono figurare eventuali fattori di predisposizione da parte degli utilizzatori finali che hanno subito l'effetto indesiderabile.

Quando è identificato un problema per la salute umana, occorre effettuare ulteriori analisi per stabilire, se possibile, il potenziale meccanismo dell'effetto indesiderabile.

4.1.2 Indicazione nella relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico

L'allegato I del regolamento sui cosmetici prescrive che la relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico contenga "tutti i dati disponibili sugli effetti indesiderabili e sugli effetti indesiderabili gravi connessi al prodotto cosmetico o, se del caso, ad altri prodotti cosmetici. Essa comprende dati statistici".

Per orientamenti specifici in materia si rinvia a linee guida CE distinte (rif: linee guida sull'allegato I).

4.1.3 Informazioni al pubblico

Il regolamento sui cosmetici prescrive che le informazioni esistenti in merito agli effetti indesiderabili e agli effetti indesiderabili gravi derivanti dall'uso del prodotto cosmetico siano rese facilmente accessibili al pubblico con ogni mezzo idoneo¹².

¹⁰ Si definisce segnale il manifestarsi di una modifica inattesa, anche di tipo qualitativo o quantitativo, di un livello pre-esistente di tassi di comunicazione.

¹¹ Nei sistemi di vigilanza, per comunicazioni spontanee si intendono le comunicazioni non richieste, effettuate da utilizzatori finali o da professionisti del settore sanitario ad una società, ad un'autorità di regolamentazione o ad un'altra organizzazione per descrivere una o più manifestazioni sospette connesse alla salute di una persona che ha utilizzato uno o più prodotti cosmetici.

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

Le suddette informazioni devono essere rese accessibili al pubblico su richiesta, ma non devono essere pubblicate. I contenuti devono essere presentati in modo coerente e secondo le raccomandazioni delle linee guida per l'informazione del pubblico (riferimento da aggiornare).

Nelle comunicazioni sui dati di cosmetovigilanza va tenuto conto del livello di comprensione dei lettori. Si devono fornire dati sui livelli dei nessi di causalità e sui livelli di gravità. Per avere un significato, i dati di cosmetovigilanza non vanno presentati isolati, ma in prospettiva con i dati di mercato.

4.1.4 Azione correttiva

In caso di necessità, una società può intraprendere una serie di azioni in seguito alla valutazione dei dati di sorveglianza successiva alla commercializzazione, nonché di altre fonti di dati sulla sicurezza. Le misure adottate devono essere commisurate alla natura e/o alla frequenza dell'EIG e devono essere soggette alla stessa rigorosa valutazione dei rischi effettuata dalle autorità competenti (cfr. di seguito). Fra le suddette misure possono figurare una modifica delle istruzioni per l'uso, dell'etichettatura, delle avvertenze, una modifica della formulazione, il richiamo o il ritiro del prodotto oppure qualsiasi intervento necessario per proteggere la salute dell'utilizzatore finale. Se un EIG richiede misure correttive, tali misure devono essere notificate alla stessa autorità competente alla quale l'EIG era stato originariamente notificato. L'autorità competente deve informare le altre autorità competenti dell'Unione.

4.2 Azioni successive delle autorità competenti

In seguito alle notifiche di EIG le autorità competenti possono intraprendere azioni nell'ambito della sorveglianza interna del mercato, dell'analisi e della valutazione del mercato, nonché dell'informazione dell'utilizzatore finale nel contesto degli articoli 25, 26 e 27 (non conformità e clausola di salvaguardia).

4.2.1 Valutazione della tendenza o rilevazione di segnali

La rilevazione, da parte di un'autorità competente, di un segnale o di una tendenza basati sulla comunicazione di EIG, può determinare l'invio di una richiesta specifica nel paese in questione; la persona responsabile deve essere informata di tale richiesta, in modo da poter fornire all'autorità competente che effettua l'indagine le informazioni necessarie per valutare la tendenza o il segnale. L'analisi del segnale deve essere basata sui principi attuali di valutazione del rischio, ad esempio quelli descritti dall'International Risk Governance Council¹³.

Se le autorità competenti decidono di effettuare ulteriori indagini a livello europeo, la persona responsabile e la Commissione europea devono essere informate.

Eccetto nei casi in cui è necessario intervenire immediatamente a motivo di rischi gravi per la salute umana, la persona responsabile deve avere la possibilità di presentare il proprio parere prima che venga adottata qualsiasi decisione.

¹³ *Risk Governance, Towards an Integrative Approach* (Governance del rischio, verso un approccio integrato), Ginevra, International Risk Governance Council (IRGC), gennaio 2006 (<http://www.irgc.org>).

4.2.2. Informazione dell'utilizzatore finale da parte delle autorità competenti

Le autorità competenti possono pubblicare, in particolare sui loro rispettivi siti web, bollettini periodici sui dati della sorveglianza successiva alla commercializzazione dei prodotti cosmetici. Se attraverso tale mezzo vengono pubblicati dati su EIG comprendenti risultati di valutazioni del nesso di causalità e analisi statistiche, le persone responsabili delle società in questione devono essere informate debitamente e in anticipo di tale pubblicazione, qualora sia menzionato il nome commerciale del prodotto.

Occorre esaminare attentamente i rischi di disseminazione di dati relativi a casi isolati di EIG presso il pubblico. Nelle comunicazioni sui dati di cosmetovigilanza va tenuto conto del livello di comprensione dei lettori. Per avere un significato, i dati di cosmetovigilanza non vanno presentati isolati, ma nell'adeguata prospettiva. Si devono fornire dati sui livelli dei nessi di causalità e sui livelli di gravità.

La comunicazione accurata e tempestiva di dati emergenti sul rischio costituisce una parte essenziale della cosmetovigilanza. La comunicazione del rischio rappresenta un passo in avanti importante sia per gestirlo che per ridurlo al minimo. Gli utilizzatori finali e i professionisti del settore sanitario devono disporre di informazioni esatte e comunicate in modo efficace sui rischi connessi ai prodotti cosmetici e su altri fattori che influiscono su tali rischi. Vista l'importanza della comunicazione dei rischi, si raccomanda di consultare esperti adeguati.

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.

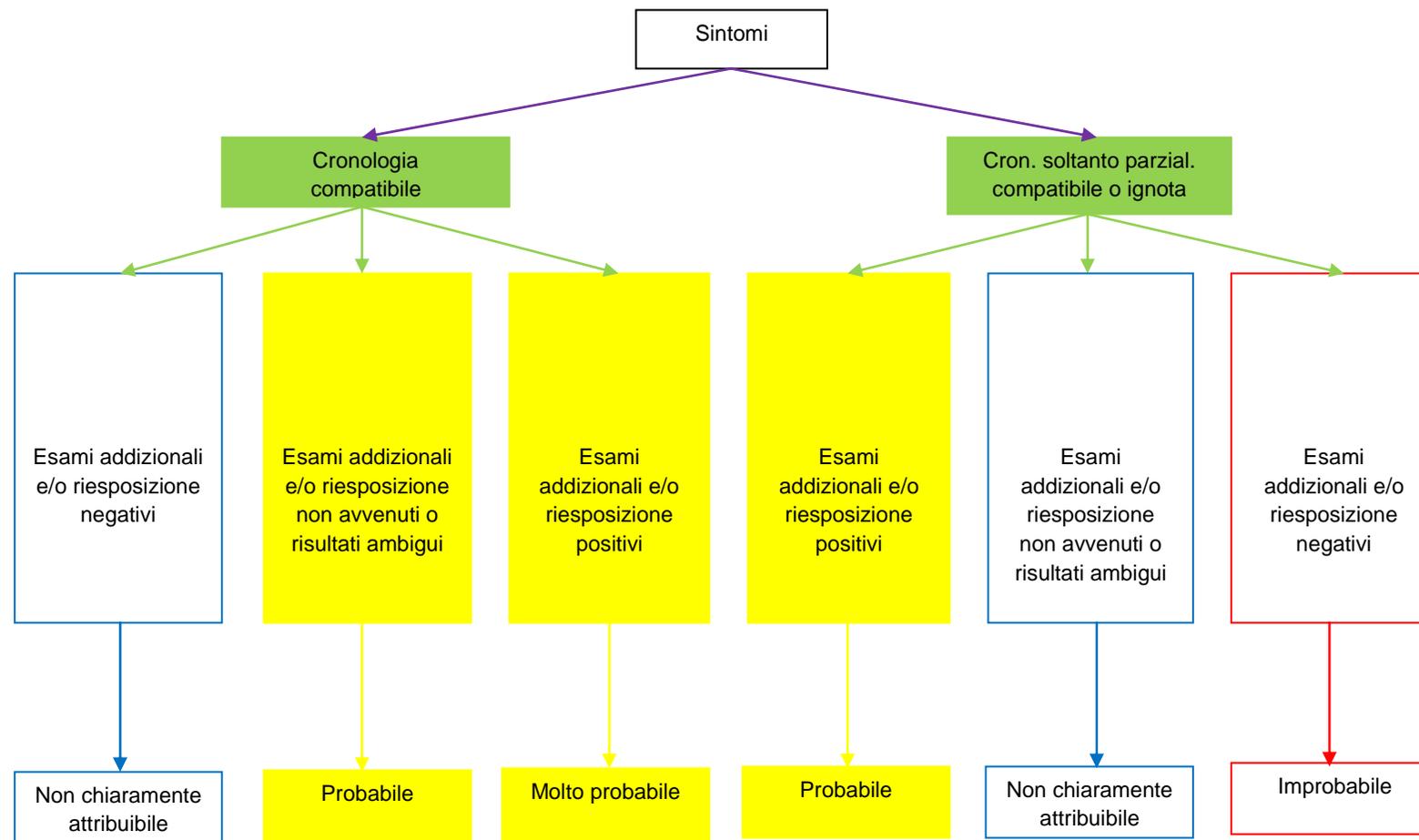
I casi esclusi vengono regolarmente riesaminati col progredire delle conoscenze scientifiche.

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>).