

Anexa 1:

**EVALUAREA CAUZALITĂȚII ÎN CAZUL
EFECTELOR NEDORITE CAUZATE DE
PRODUSELE COSMETICE**

REZUMAT

O metodă de evaluare a relației de cauzalitate în cazul efectelor nedorite potențial cauzate de produsele cosmetice a fost elaborată de un grup de experți.

Scopul acestei metode reproductibile, raționale, armonizate și standardizate este de a evalua relațiile cauză-efect dintre produsele cosmetice și anumite efecte clinice și/sau paraclinice.

Metoda se bazează pe șase criterii, împărțite în două grupuri, care sunt utilizate pentru a calcula un punctaj cronologic și un scor semiologic.

Ca regulă, metoda trebuie să fie folosită separat pentru fiecare produs cosmetic, fără a se lua în considerare nivelul relației de cauzalitate al produselor asociate.

Nivelul relației de cauzalitate este determinat prin folosirea unui tabel de decizie, în care scorurile sunt combinate.

Metoda comportă cinci niveluri de evaluare a cauzalității: foarte probabilă, probabilă, neclară, improbabilă și exclusă.

Sistemele de vigilență având ca obiect sănătatea au două obiective fundamentale:

- să înregistreze și să identifice efecte nedorite pentru oameni, cauzate direct sau indirect de o tehnică, un tratament sau un produs;
- să analizeze datele colectate pentru a pune în practică măsuri corective sau preventive.

Vigilența poate fi utilizată în folosul unor activități diverse din domenii diverse: îmbunătățirea cunoștințelor, epidemiologie, supraveghere, detectarea semnalelor și alertele.

Efectele nedorite pot apărea în mod aleatoriu sau pot fi legate de circumstanțe specifice sau combinații de circumstanțe sau de caracteristicile specifice ale fiecărei persoane.

Din mai multe motive, în special din domeniul epidemiologic, poate fi util să se enumere efectele deja cunoscute, pentru a stabili frecvența acestora și pentru a analiza minuțios factorii lor determinanți. Prin combinarea frecvenței și gravității lor, este posibil să se determine importanța efectelor nedorite, unul dintre factorii principali în gestionarea riscurilor.

Cu toate acestea, este esențial să existe posibilitatea identificării efectelor nedorite independent de cunoștințele științifice actuale, în special de cunoștințele științifice ale raportorului și ale persoanelor care efectuează monitorizarea. Prin urmare, este vital ca efecte nedorite raportate să nu fie respinse pe motiv că nu poate fi stabilită nicio relație de cauzalitate.

Toate cadrele medicale acceptă faptul că efectele nedorite cauzate de produsele care vizează sănătatea nu pot fi evaluate într-o manieră exclusiv subiectivă. Consecințele conexe în termeni de sănătate și decizii la nivel de industrie sunt suficient de semnificative pentru a justifica utilizarea unei metode de diagnosticare obiective și specifice.

Obiectivul unor astfel de „metode de evaluare a cauzalității” este de a estima magnitudinea relației cauză-efect dintre un (sau mai multe) produs (produse) care vizează sănătatea și apariția un efect nedorit.

Deoarece aceasta este o metodă standardizată, principalul ei avantaj este de a elimina orice divergențe de opinie între observatori individuali [1 – 3]. Astfel de metode sunt aplicate pe scară largă în Franța pentru majoritatea produselor care vizează sănătatea și sunt recomandate la nivel european pentru produsele cosmetice {Colipa [7], Consiliul Europei [8]}. În Franța, prima metodă de evaluare a relației de cauzalitate care urma să fie utilizată și publicată a fost metoda stabilirii cauzalității pe baza datelor rezultate din farmacovigilență [4, 5], dar nu a existat o metodă franceză armonizată pentru produsele cosmetice.

La cererea AFSSAPS (Agenția franceză pentru siguranța produselor care vizează sănătatea), un grup de experți a elaborat o metodă de evaluare a cauzalității adaptată la particularitățile specifice ale efectelor nedorite care pot fi atribuite utilizării produselor cosmetice.

Metoda aplicată pentru a dezvolta acest instrument a stabilit o serie de principii:

- Obiectiv: dezvoltarea unei metode generice, aplicabile tuturor produselor cosmetice și tuturor tipurilor de efecte observate.
- Obiectivele metodei: de a permite o cuantificare a nivelului relației dintre un produs cosmetic suspect și un efect nedorit observat.
- Identificarea criteriilor relevante pentru a stabili existența unei relații cauză-efect.
- Analiza acestor criterii pe baza rezultatelor scontate și ponderările care trebuie să li se aplice.
- Combinarea acestor criterii, utilizând un tabel de decizie.
- Dubla validare a metodei:
 - teoretică, prin verificarea relevanței rezultatelor obținute;
 - experimentală, utilizând metoda în situații reale.

Așa cum este cazul pentru toate metodele de evaluare a cauzalității [6], punerea în aplicare a acestei metode:

- este posibilă numai după ce un minimum de informații a fost colectat;
- trebuie să fie efectuată în mod independent pentru fiecare produs cosmetic utilizat înainte de apariția efectului nedorit;
- ar putea necesita o evaluare medicală specializată – aceasta este recomandată în cazurile complexe sau în cazul în care se estimează că impactul asupra sănătății utilizatorului este puternic nefavorabil.

Această căutare de informații ar trebui să ofere posibilitatea identificării oricărei alte cauze a cărei probabilitate de a fi la originea efectului nedorit este mai mare decât cea a produsului cosmetic.

Grupul de experți a stabilit un set de criterii intrinseci, care nu implică alte date decât cele colectate de la cazul individual, pentru a calcula două tipuri de scoruri:

- un scor cronologic; și
- un scor semiologic.

Scorul cronologic

Scorul cronologic se calculează pornind de la informațiile privind relația temporală între utilizarea produsului cosmetic și apariția simptomelor.

Relația temporală între utilizarea produsului cosmetic și apariția presupusului efect nedorit poate fi:

- compatibilă, și anume, obișnuită date fiind simptomele raportate;
 - doar parțial compatibilă, și anume, neobișnuită date fiind simptomele raportate;
 - necunoscută;
 - incompatibilă, ori de câte ori efectul clinic sau paraclinic a apărut înainte de utilizarea produsului cosmetic sau ori de câte ori perioada de timp dinaintea apariției simptomelor observate este prea scurtă.
- În cazul în care relația temporală este incompatibilă, efectul nedorit nu poate fi atribuit utilizării produsului cosmetic.

Scorul semiologic

Scorul semiologic este calculat pe baza informațiilor privind natura efectului nedorit și a rezultatelor oricărei examinări suplimentare specifice care a fost efectuată sau a reexpunerii la produsul cosmetic.

a) Simptomatologie

Simptomatologia este definită ca un set de simptome, înregistrate cât mai exhaustiv posibil în cursul investigării cazului, care permite stabilirea unui diagnostic. Absența unui diagnostic nu împiedică utilizarea acestei metode.

Aceasta indică utilizarea unui produs cosmetic ori de câte ori simptomele observate sunt compatibile cu natura produsului sau cu metodele sale de utilizare, în ceea ce privește localizarea, efectele sau evoluția.

Altfel, este evocatoare doar parțial sau deloc.

În anumite cazuri, factorii care ar fi putut să contribuie la efectul nedorit, și anume, atenuarea sau accelerarea manifestării sale clinice, pot fi descoperiți atunci când aceste informații sunt colectate. Deși acești factori pot juca un rol semnificativ, din motive de simplificare, ei nu au fost luați în considerare în această metodă.

b) Examinări suplimentare (ES)

Orice examinări suplimentare trebuie să fie fiabile și specifice efectului observat și trebuie efectuate de medici specialiști.

Rezultatele acestor examinări sunt cuantificate după cum urmează:

- ES (+): pozitivă;
- ES (-): negativă;
- AE (?): în cazul în care nu au fost efectuate examinări sau în cazul în care rezultatele au fost ambigue.

c) Reexpunerea la produsul cosmetic (R)

După dispariția semnelor clinice, există trei posibilități în cazul în care efectele reapar după reexpunere la produsul cosmetic, fie accidental, fie neaccidental:

- R (+, pozitivă): simptomatologia inițială reappare cu aceeași intensitate sau cu o intensitate mai mare atunci când utilizatorul este reexpus la produs;
- R (?): nu există reexpunere la produs sau condițiile de reexpunere nu sunt identice cu cele ale expunerii inițiale;
- R (-, negativă): efectul nu reappare atunci când utilizatorul este reexpus la produs.

Pentru ca reexpunerea să fie considerată negativă, ea trebuie să aibă loc în condiții similare de utilizare a produsului cosmetic (produs identic, procedură identică, durată identică, etc.) fără a cauza un efect nedorit identic (simptome și localizare identice, relație temporală identică înainte de apariție, etc.).

Aceste scoruri, combinate într-un tabel de decizie (tabelul 1) sau într-un arbore de decizie (tabelul 2), determină cinci niveluri de cauzalitate: foarte probabilă, probabilă, neclară, improbabilă și exclusă.

În principiu, în acest tabel de decizie, cauzalitatea este „exclusă” dacă relația temporală cu apariția efectului este considerată incompatibilă.

Atunci când alte cauze ar putea fi responsabile de un efect nedorit observat, acestea atenuează presupusa relație cauzală dintre produsul cosmetic și efectul nedorit în cauză și, prin urmare, cauzalitatea este redusă cu un nivel, dar nu devine niciodată „exclusă”.

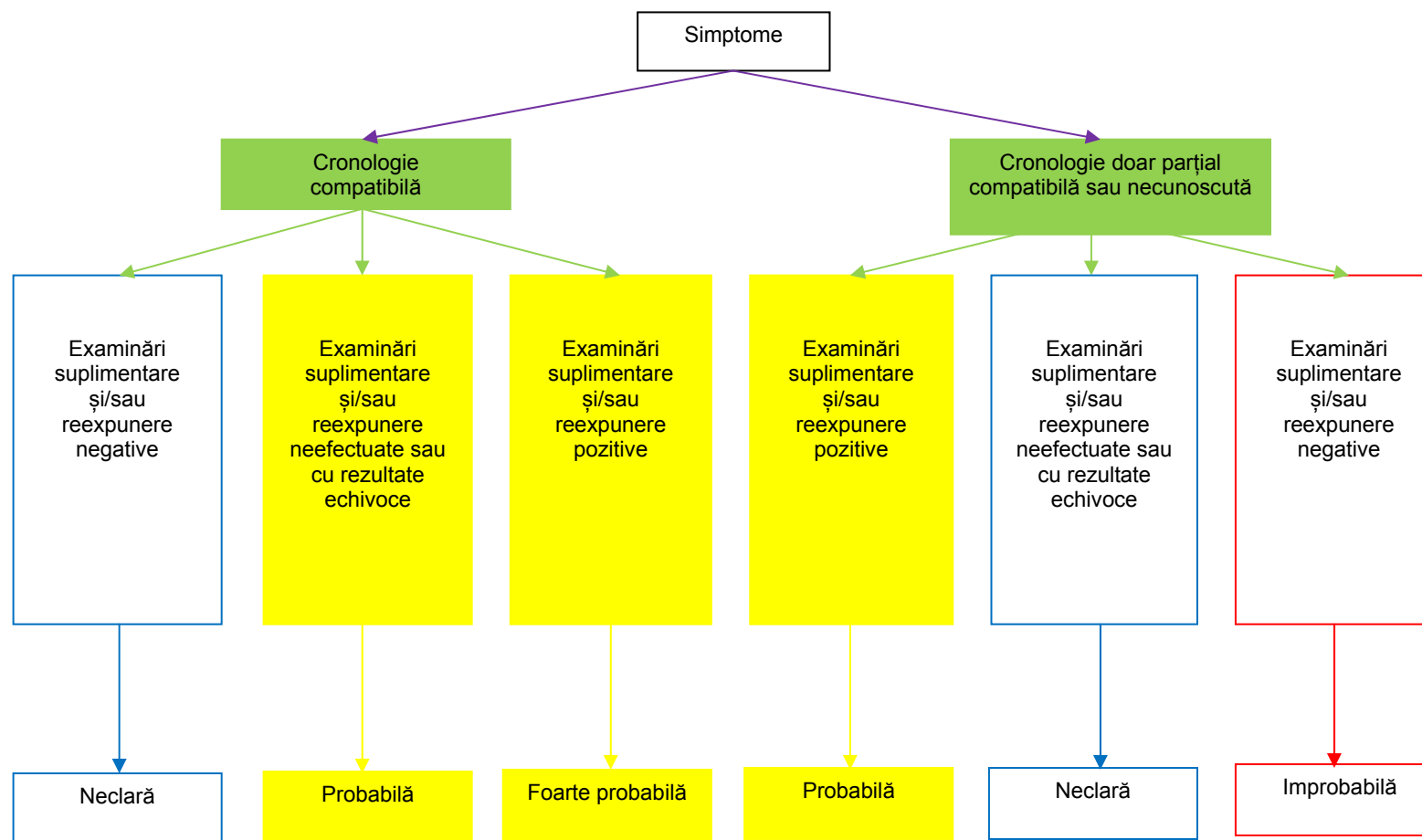
În orice caz, în situația în care o altă cauză prin care se explică efectul nedorit observat este demonstrată, validată din punct de vedere medical și documentată, presupusa relație cauzală dintre produsul cosmetic relevant și efectul nedorit în cauză este, în acest caz particular, exclusă. Această altă cauză trebuie să fie validată din punct de vedere medical de un medic specializat în domeniul relevant și, ori de câte ori este posibil, este raportată în scris.

Cazurile excluse vor fi reevaluate în mod regulat pe măsură ce cunoștințele științifice avansează.

Tabelul 1: Tabel de decizie

Simptome	EVOCĂ utilizarea produsului cosmetic			EVOCĂ PARȚIAL SAU NU EVOCĂ utilizarea produsului cosmetic		
	R și/sau ES +	R și/sau ES ?	R și/sau ES -	R și/sau ES +	R și/sau ES ?	R și/sau ES -
Relația temporală dintre expunere și apariția simptomelor						
Compatibilă	Foarte probabilă	Probabilă	Neclară	Probabilă	Neclară	Improbabilă
Doar parțial compatibilă sau necunoscută	Probabilă	Neclară	Improbabilă	Neclară	Improbabilă	Improbabilă
Incompatibilă	Exclusă	Exclusă	Exclusă	Exclusă	Exclusă	Exclusă

Tabelul 2: Arbore de decizie



Simptome: Dacă simptomele nu evocă utilizarea (adică nu sugerează faptul că produsul are un efect nedorit), relația finală de cauzalitate este redusă cu un nivel (de la foarte probabilă la probabilă sau de la probabilă la neclară sau de la neclară la improbabilă).

Cronologie compatibilă: O relație temporală între utilizarea produsului și apariția simptomelor și între oprirea utilizării produsului și dispariția simptomelor, care este plauzibilă din punct de vedere medical și care poate fi preconizată în mod rezonabil pentru utilizarea acestui tip de produs și pentru efectul nedorit. Dacă relația cronologică nu este compatibilă, existența unei relații de cauzalitate este **exclusă**.

Acest tabel de decizie a fost utilizat pentru a stabili următoarele definiții:

Cauzalitate FOARTE PROBABILĂ	- simptomele clinice evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă; - iar examinările suplimentare specifice efectuate sunt pozitive și relevante⁽¹⁾ sau reexpunerea la produs este pozitivă⁽²⁾.
Cauzalitate PROBABILĂ	- simptomele clinice evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă; - și nu există nici vreo examinare suplimentară specifică relevantă⁽¹⁾, nici reexpunere⁽²⁾ sau rezultatele reexpunerii sau rezultatele examinărilor specifice suplimentare efectuate sunt ambigue. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă doar parțial sau este necunoscută; - iar examinările suplimentare specifice efectuate sunt pozitive și relevante⁽¹⁾ sau reexpunerea la produs este pozitivă⁽²⁾. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului doar parțial sau nu evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă; - iar examinările suplimentare specifice efectuate sunt pozitive și relevante⁽¹⁾ sau reexpunerea la produs este pozitivă⁽²⁾.
Cauzalitate NECLARĂ	- simptomele clinice evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă; - iar examinările suplimentare specifice relevante⁽¹⁾ sau reexpunerea⁽²⁾ sunt negative. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă doar parțial sau este necunoscută; - și nu există nici vreo examinare suplimentară specifică relevantă⁽¹⁾, nici reexpunere⁽²⁾ sau rezultatele reexpunerii sau rezultatele examinărilor specifice suplimentare efectuate sunt ambigue. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului doar parțial sau nu evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă; - și nu există nici vreo examinare suplimentară specifică relevantă⁽¹⁾, nici reexpunere⁽²⁾ sau rezultatele reexpunerii sau rezultatele examinărilor specifice suplimentare efectuate sunt ambigue. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului doar parțial sau nu evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă doar parțial sau este necunoscută; - iar examinările suplimentare specifice efectuate sunt pozitive și relevante⁽¹⁾ sau reexpunerea la produs a fost pozitivă⁽²⁾.

Cauzalitate IMPROBABIL Ă	- simptomele clinice evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă doar parțial sau este necunoscută; - iar examinările suplimentare specifice⁽¹⁾ sau reexpunerea⁽²⁾ la produs sunt negative. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului doar parțial sau nu evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă; - iar examinările suplimentare specifice⁽¹⁾ sau reexpunerea⁽²⁾ la produs sunt negative. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului doar parțial sau nu evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă doar parțial sau este necunoscută; - și nu există nici vreo examinare suplimentară specifică relevantă⁽¹⁾, nici reexpunere⁽²⁾ sau rezultatele reexpunerii sau rezultatele examinărilor specifice suplimentare efectuate sunt ambigue. Sau: - simptomele clinice evocă utilizarea produsului doar parțial sau nu evocă utilizarea produsului; - relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă doar parțial sau este necunoscută; - iar examinările suplimentare specifice⁽¹⁾ sau reexpunerea⁽²⁾ la produs sunt negative.
Cauzalitate EXCLUSĂ	- relația temporală dintre utilizarea produsului și apariția simptomelor este compatibilă; Sau: - a fost demonstrată o altă cauză, validată din punct de vedere medical și documentată.

(¹) Examinările suplimentare efectuate pentru a obiectiva un efect nedorit trebuie să fie specifice și relevante: ele trebuie să respecte un protocol stabilit și să permită o interpretare standardizată. Aceste examinări specifice și relevante trebuie să fie definite în mod clar.

(²) Reexpunerea poate să apară controlat sau necontrolat. Utilizatorul poate să fie reexpus la produsul care a cauzat efectul nedorit spontan sau în cadrul unui protocol specific.

O metodă de evaluare a cauzalității este un instrument esențial pentru a garanta că se utilizează o abordare uniformă și riguroasă pentru a evalua intensitatea relațiilor dintre produsele care vizează sănătatea și apariția unor efecte nedorite. Acest instrument de evaluare trebuie să fie utilizat în condițiile unor cunoștințe clinice avansate și ale cunoașterii produselor relevante, care rămân esențiale.

Metoda propusă aici, care este specifică produselor cosmetice, completează metodele utilizate în mod obișnuit pentru alte produse care vizează sănătatea.

Această metodă nu trebuie să fie considerată definitivă și trebuie să fie actualizată în lumina experienței acumulate prin utilizarea pe scară largă.

Referințe

1. B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments (*Comparație între patru metode de imputabilitate a efectelor nedorite ale medicamentelor*). *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 (*Validarea publicării efectelor nedorite printr-o metodă de imputabilitate*). *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie (*Comparație a metodelor de imputabilitate: modelare și metodologie*). *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments (*Metodă de imputabilitate a efectelor nedorite ale medicamentelor*). *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. Actualisation de la méthode utilisée en France (*Actualizare a metodei utilizate în Franța*). *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance (*Imputare medicament-cu-medicament în farmacovigilență*). *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
7. COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports (*Ghidul COLIPA de tratare a rapoartelor referitoare la efectele nedorite*), 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 [*Consiliul European, Comitetul de miniștri, Reuniunea 979 a miniștrilor adjuncți: Rezoluția ResAP (2006) privind un sistem de vigilență vizând efectele nedorite ale produselor cosmetice („cosmetovigilență”) în Europa în vederea protejării sănătății publice*] (online: <http://www.coe.int>).