

VALUTAZIONE DEI DOSSIER TECNICI DI PRODOTTI COSMETICI E SEGNALAZIONE DI EVENTI AVVERSI

Isabella De Angelis

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

I prodotti cosmetici sono quotidianamente utilizzati dalla quasi totalità della popolazione; non dobbiamo dimenticare, infatti, che a questa categoria merceologica appartengono prodotti di larghissimo uso quali saponi, dentifrici e shampoo, assolutamente indispensabili per la cura e l'igiene personale. La loro sicurezza è quindi un pre-requisito essenziale per la commercializzazione e parte dal presupposto che il loro uso, sia intenzionale che accidentale, non rechi danno alla salute umana.

A partire dal 1976, l'Unione Europea con l'emanazione della Direttiva 76/768/CEE (recepita a livello nazionale dalla Legge n. 713 dell'11 ottobre 1986) ha basato la valutazione della sicurezza dei prodotti cosmetici sui singoli ingredienti, vietando un certo numero di sostanze chimiche considerate nocive (Legge 713/1986 allegato II), e imponendo restrizioni d'uso e di concentrazione ad altre sulla base dei potenziali rischi derivanti dalle loro proprietà tossicologiche (Legge 713/1986, allegati III, IV, V e VI). Ne consegue che ogni nuovo prodotto immesso sul mercato deve essere sostenuto da un insieme di informazioni tossicologiche e di sicurezza, sia per gli ingredienti che per la formulazione, atti a tutelare la salute dei consumatori.

Nel corso degli anni la Direttiva 76/768/CEE ha subito circa 50 modifiche e integrazioni e, in particolare, il VI Emendamento (93/35/CEE) ha introdotto l'obbligo per i fabbricanti e importatori di detenere e rendere prontamente disponibili, tutte le informazioni relative agli ingredienti e al processo di produzione di un prodotto cosmetico.

Il Ministero della Salute – in collaborazione con Regioni, Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dei Carabinieri e Istituto Superiore di Sanità (ISS) – ha il compito fondamentale di assicurare e vigilare sulla sicurezza dei prodotti cosmetici presenti sul mercato. Esso opera attraverso la raccolta e la verifica di eventuali segnalazioni di reazioni avverse correlate all'utilizzo di un cosmetico regolarmente notificato (cosmetico-vigilanza) e la sorveglianza sul territorio per verificare e contrastare la vendita e la distribuzione di prodotti cosmetici irregolari (cosmetico-sorveglianza).

Nell'ambito delle attività del gruppo di lavoro ISS sui prodotti cosmetici, il Reparto Meccanismi di Tossicità dell'ISS si occupa, come previsto dall'art. 11 della Legge 713/1986, della valutazione di conformità dei dossier tecnici preparati dalle ditte produttrici e/o esportatrici, della valutazione di eventi avversi lievi per l'individuazione di eventuale nesso causa-effetto in relazione al profilo tossicologico degli ingredienti e delle valutazioni di rischio con possibili scenari di esposizione in relazione, ad esempio, a:

- 1) procedure di inizio commercializzazione;
- 2) ammissibilità nella variazione di concentrazione di un ingrediente;
- 3) classificazione di prodotti nella categoria dei cosmetici;
- 4) esposizione professionale;
- 5) sicurezza di cosmetici destinati a bambini minori di 3 anni.

Informazioni sulla sicurezza: il *Product Information File*

Nell'art. 10-ter della Legge 713/1986 veniva richiesto ai produttori e/o ai responsabili dell'immissione sul mercato di prodotti cosmetici di preparare e mantenere a disposizione dell'Autorità Competente un dossier tecnico del cosmetico, contenente le informazioni riportate al comma 1: a) formula qualitativa e quantitativa; b) specifiche fisico-chimiche e microbiologiche delle materie prime, criteri di controllo microbiologico; c) metodo di fabbricazione; d) valutazione della sicurezza per la salute umana del prodotto finito nelle prevedibili condizioni di utilizzo; e) nome e indirizzo delle persone qualificate responsabili della valutazione di cui alla lettera d); f) dati esistenti riguardo gli effetti indesiderabili; g) prove degli effetti attribuiti al prodotto cosmetico qualora la natura degli effetti o del prodotto lo giustificano).

Il Nuovo Regolamento Cosmetico (Regolamento (CE) 1223/2009), entrato in vigore l'11 luglio 2013 (1) – prevede una importante implementazione nella struttura della documentazione relativa al cosmetico (art. 10 e 11, allegato I parte A e B), e identifica una Persona Responsabile che ha l'obbligo di redigere, aggiornare e detenere, ad immediata disposizione delle Autorità, la documentazione relativa al prodotto.

I principi di base sulla valutazione della sicurezza presenti nella precedente direttiva non sono stati sostanzialmente modificati, ma la qualità di tale valutazione è in generale potenziata e, soprattutto, codificata per legge. In particolare vengono definite dal Regolamento: a) una serie di richieste minime in termini di informazione, che garantiscano la validità delle conclusioni sulla sicurezza del prodotto; e b) una procedura standardizzata che consenta di verificare la correttezza della valutazione della sicurezza.

La nuova documentazione di sicurezza (*Product Information File*, PIF), è quindi molto più articolata e definita rispetto al passato; in particolare devono essere presenti nel PIF: a) la descrizione del prodotto cosmetico; b) il *Cosmetic Product Safety Report*; c) la descrizione del metodo di fabbricazione e la conformità con le norme di *Good Manufacturing Practice* (GMP); d) tutti i dati tecnici (o i riferimenti a questi) necessari a supportare gli effetti vantati dal prodotto; e) i dati relativi agli esperimenti effettuati sugli animali (condotti dopo l'11 settembre 2004) (2).

Punto centrale dell'informazione sulla sicurezza è il *Cosmetic Product Safety Report* che deve contenere tutte le informazioni richieste nell'allegato I, redatte in modo chiaro e trasparente, affinché siano facilmente comprensibili per l'Autorità Competente.

Rispetto all'art. 10-ter della Legge 713/1986, quindi, l'allegato I del Regolamento (CE) 1223/2009 identifica in maniera chiara le informazioni minime per la sicurezza. L'allegato è suddiviso in due parti: parte A, che comprende l'insieme delle informazioni necessarie a provare che il prodotto cosmetico è sicuro; e parte B, che riporta le conclusioni motivate del Valutatore della Sicurezza sul prodotto finito, in accordo con le richieste di sicurezza riportate nell'art. 3 del Regolamento; conclusioni che dovranno tenere conto di tutti i rischi identificati nella parte A e delle condizioni di esposizione. Le parti A e B del *Cosmetic Product Safety Report* dovranno contenere i seguenti elementi:

- *Parte A - Informazioni sulla sicurezza*
 - Composizione quantitativa e qualitativa del prodotto
 - Caratteristiche fisico-chimiche e stabilità
 - Qualità microbiologica
 - Impurezze, tracce e informazioni sul materiale di imballaggio
 - Uso normale e ragionevolmente prevedibile
 - Esposizione al prodotto cosmetico
 - Esposizione alle sostanze
 - Profilo tossicologico delle sostanze

- Effetti indesiderabili ed effetti indesiderabili gravi
- Altre informazioni sul prodotto cosmetico
- *Parte B - Valutazione della sicurezza*
 - Conclusioni delle valutazioni
 - Avvertenze e istruzioni per l'uso da riportare in etichetta
 - Motivazione scientifica alla base delle conclusioni
 - Informazioni sul valutatore e approvazione della Parte B

È importante sottolineare, infine, che Persona Responsabile e Valutatore della Sicurezza, le due figure responsabili della sicurezza del prodotto cosmetico, devono sempre operare in stretta collaborazione.

Valutazione dei dossier tecnici

Una delle attività del Reparto Meccanismi di Tossicità dell'ISS è l'esame della conformità dei dossier tecnici su richiesta del Ministero della Salute; la richiesta ministeriale di valutazione della conformità è generalmente conseguente a specifiche problematiche quali, ad esempio, segnalazioni di eventi avversi, ammissibilità nella variazione di concentrazione di un ingrediente o autorizzazione alla commercializzazione di un nuovo prodotto. I risultati di questa attività, relativi al periodo 2008-2013, sono riportati nelle Figure 1, 2 e 3.

Come si evince dalla Figura 1, su circa 50 dossier esaminati, una larga parte (71%) è risultata non conforme alla normativa vigente; tra questi il 18% presentava insufficienze gravi che rendevano necessaria la richiesta di una completa revisione della documentazione. Soprattutto nel caso dei dossier insufficienti (53%), veniva richiesto l'invio di documentazione aggiuntiva per i punti di maggiore criticità. Tale richiesta è stata in gran parte disattesa, e soltanto il 20% dei dossier è stato rinviato dalle ditte produttrici e/o esportatrici; inoltre, nella maggioranza dei casi (Figura 2), l'invio della documentazione non ha sostanzialmente colmato le non-conformità, mantenendo di fatto invariata la percentuale dei dossier molto insufficienti (15%) e insufficienti (53%). Per quanto riguarda i punti di maggiore criticità e carenza di informazioni all'interno dei dossier, come si evince dalla Figura 3, questi erano principalmente a carico del comma 1/d dell'art. 10-ter (valutazione della sicurezza del prodotto finito) e del comma 1/c dell'art. 8 che riguarda le informazioni relative alla durata minima/scadenza del prodotto cosmetico e all'eventuale calcolo, per prodotti con una scadenza superiore ai 30 mesi, del *PaO* (*Period after Opening*).

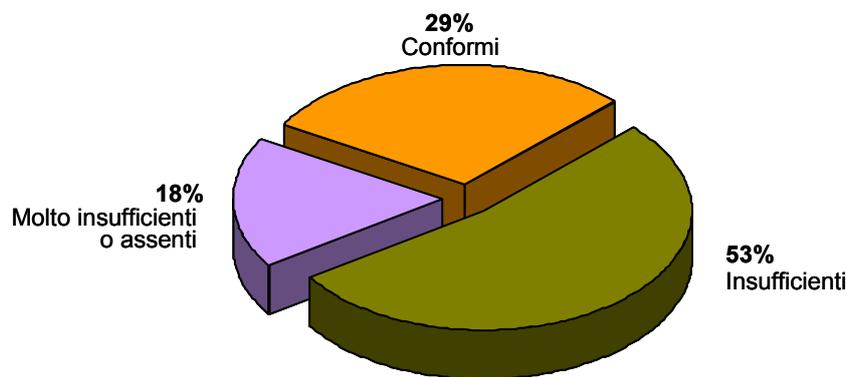


Figura 1. Conformità dei dossier tecnici esaminati rispetto agli art. 8 e 10-ter Legge 713/1986

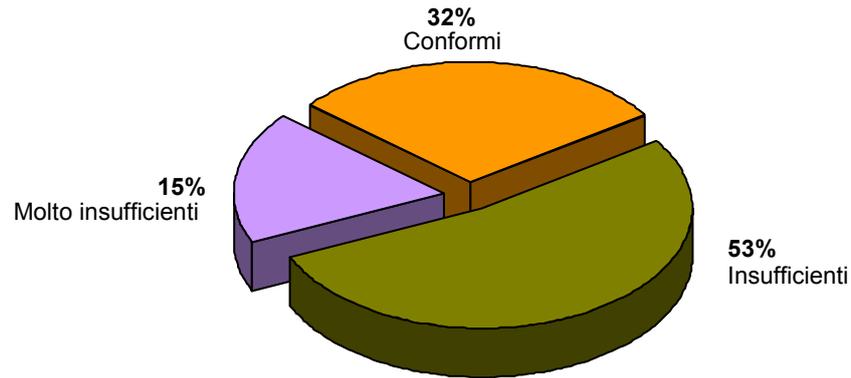


Figura 2. Conformità dei dossier tecnici risultati insufficienti alla prima valutazione e riesaminati dopo l'invio della documentazione aggiuntiva da parte delle ditte produttrici.

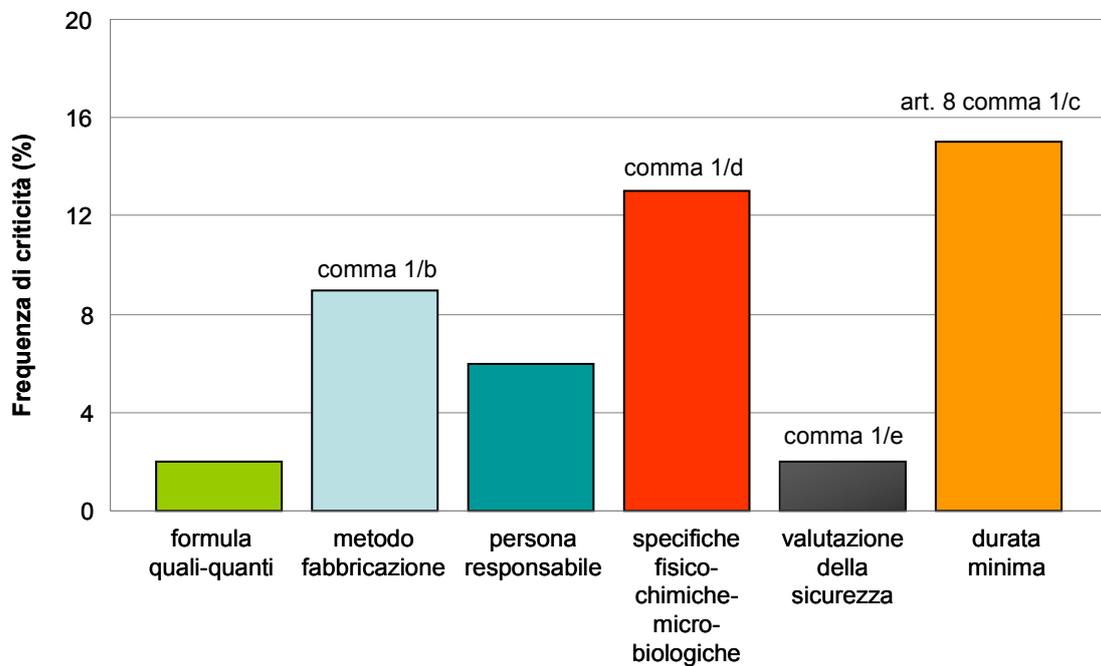


Figura 3. Frequenza delle maggiori irregolarità riscontrate nei dossier tecnici esaminati rispetto all'art. 8 e all'art. 10-ter della Legge 713/1986

Valutazione degli eventi avversi

La maggior parte delle richieste di parere pervenute dal Ministero della Salute negli ultimi cinque anni ha riguardato eventi avversi denunciati da consumatori in seguito all'uso di prodotti cosmetici; veniva quindi chiesto all'ISS di determinare, sulla base della documentazione fornita e del profilo tossicologico degli ingredienti, se tali effetti potevano essere ascritti o meno allo specifico prodotto cosmetico.

Viene definito evento indesiderabile “Qualsiasi evento avverso per la salute umana, volontariamente segnalato, derivante dall’uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico” (3).

Come riportato nella Figura 4, l’attività del Reparto Meccanismi di Tossicità dell’ISS nel periodo 2008-2013 ha riguardato un ventaglio piuttosto ampio di eventi avversi, sia cutanei che sistemici, spesso ascrivibili ad un uso improprio da parte del consumatore.

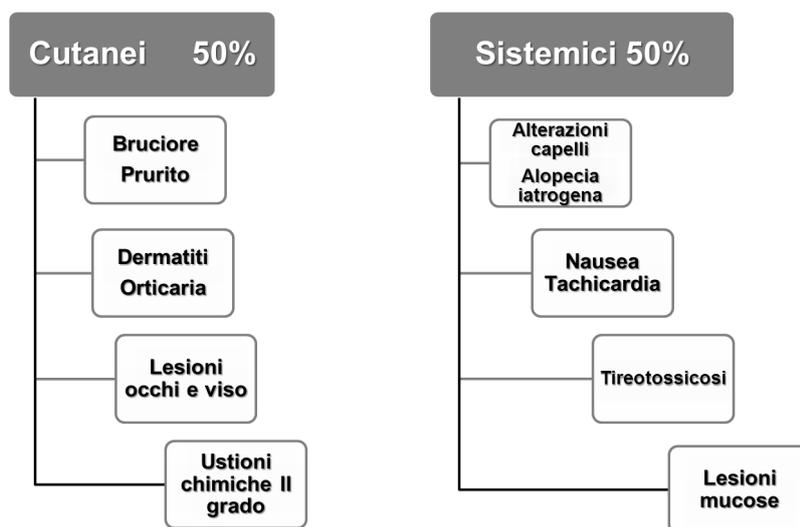


Figura 4. Principali tipologie di eventi avversi esaminati (2008-2013)

Denominatore comune delle segnalazioni pervenute è stata la carenza, nella documentazione fornita, di informazioni relative a elementi essenziali della valutazione delle reazioni avverse secondo quanto riportato nei protocolli di cosmetico-sorveglianza. In particolare l’assenza nella totalità dei casi di riesposizione controllata, sotto controllo medico, non ha permesso di stabilire il nesso causale tra l’uso del cosmetico e l’effetto osservato, cioè, in pratica, che l’evento fosse unicamente ascrivibile al prodotto cosmetico e/o al suo corretto uso, tenendo conto anche di una eventuale iper-sensibilità individuale.

A titolo di esempio può essere citato il caso della caffeina, segnalata quale responsabile di effetti indesiderati da più di un consumatore; questa sostanza, generalmente classificata come GRAS (*Generally Recognized As Safe*), è ammessa come ingrediente nei prodotti cosmetici (dichiarandola in etichetta) secondo quanto raccomandato dal Consiglio d’Europa (4). La suscettibilità alla caffeina è, infatti, molto variabile nella popolazione e anche in uno stesso soggetto può cambiare nel tempo e in dipendenza di particolari stati pato-fisiologici. Una attribuzione di effetto indesiderato non può quindi che passare attraverso una accurata valutazione della riesposizione del soggetto.

Bibliografia

1. Unione Europea. Regolamento (CE) n.1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea* L 342, 22 dicembre 2009.

2. COLIPA - The European Cosmetics Association. *Linee guida COLIPA sui requisiti del documento informativo "Product Information File" (P.I.F.)*. Brussels: COLIPA; 2011. Disponibile all'indirizzo: http://www.cosmeticaitalia.it/home/it/aree_professionali/tecnico_regolatorio/sicurezza/Product_Information_File/documenti/Product_information_file_PIF_italiano_2011.pdf; ultima consultazione 10/1/2014.
3. COLIPA - The European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association. *Guidelines on the management of undesirable event reports*. Brussels: COLIPA; 2005.
4. Council of Europe. Caffeine. In: *Active ingredients used in cosmetics: safety survey*. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2008. p. 65-78.