



Il puzzle legislativo degli allergeni per patch test: a che punto siamo?

Maria Nicotra

Napoli, 15/06/2023

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Maria Nicotra**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

Allergeni per patch test

**D.L.gs
178/1991**



**allergeni
=
medicinali**

**D.M. 13
dicembre 1991**

↓

ope legis

**Determina AIFA
2130/2017**

con AIC
(D.Lgs 219/2006)



Allergeni



**Dispositivi medici
(notificati in classe I)**



ope legis

D.M. 13 dicembre 1991[®].

Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni¹

**Named Patient Product
(NPP)**



Art. 5.
Casi di non applicazione del titolo III

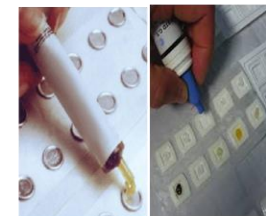
1. Le disposizioni del titolo III non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a cui consente l'uso dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità, a tale scopo si applicano, ai fini della procedura, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 9 aprile 1998, n. 94.

con AIC
(D.Lgs 219/2006)



T.R.U.E. Test 36

Allergeni



~~**Dispositivi medici
(notificati tipo I al MDS)**~~



ope legis

D.M. 13 dicembre 1991[®].

Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni[®]

Determina AIFA DG 2130/2017
22 dicembre 2017

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
DETERMINA 22 dicembre 2017

Conclusioni della fase transitoria per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali allergeni offerti al decreto 13 dicembre 1991 e conseguente definizione degli adempimenti posti a carico delle aziende interessate. (Determina n. DG 2130/2017). (13060218)

197 apteni
**Giuridicamente equivalenti ai
medicinali con AIC**

~~**Named Patient Product
(NPP)**~~



SIDeMaST

Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse



AIFA

Agenzia Italiana
del Farmaco

principali criticità emerse

Gli apteni *ope legis* e il RPT con AIC non coprono le necessità diagnostiche

Rischio di indisponibilità di numerosi apteni e di blocco delle attività diagnostiche



AAM/STDG/IM-CC/NM

Det DG 1334/2021



Autorizzazione in via transitoria all'uso di apteni per patch test in assenza di alternative cliniche in commercio

Sono autorizzati in via eccezionale per 24 mesi **solo** gli apteni per i quali non è disponibile l'autorizzazione *ope legis* nella composizione [% ,veicolo] pubblicata nei riferimenti di letteratura riportati nell'allegato.

La base legale è l'art. 5 del d.lgs. 219/2006 in **deroga** al confezionamento per singolo paziente e alle prescrizioni dell'art. 5 della Legge Di Bella.

La produzione deve avvenire in officine autorizzate **GMP** e la commercializzazione richiede preventiva comunicazione all'AIFA da parte dell'azienda interessata.

Elenco degli apteni per patch test utilizzati nella pratica clinica. Sono autorizzati in via transitoria all'uso solo gli apteni per i quali non è disponibile l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) o *ope legis* e sono disponibili nella composizione [% , veicolo] pubblicata nei riferimenti di letteratura riportati.

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo (riferimento SIDAPA* ¹)	% , veicolo Serie Base Adulti (A) /Pediatria (P)	% , veicolo (altri riferimenti ²)	Autorizzazione <i>ope legis</i> (DM 13 dicembre 1991; determina AIFA DG 2130/2017) - AIC	Codice aptene SmartPractice Europe GmbH autorizzato ai sensi della Determina 98/2022	Codice aptene Chemotechnique MB Diagnostics AB autorizzato ai sensi della Determina 98/2022
1	3-AMINOFENOLO 3-Aminophenol CAS 591-27-5	1%, vas		1%, vas (2), (3)	NO	HD475	A-008
2	4-AMINOFENOLO 4-Aminophenol CAS 123-30-8	1%, vas		1%, vas (2), (3)	SI	DC321	-
3	ACIDO 2-FENIL-5-BENZIMIDAZOLO SOLFONICO 2-Phenyl-5-benzimidazolesulfonic acid CAS 27503-81-7	10%, vas			NO	PA466	P-024B
4	ACIDO ABIETICO Abietic acid CAS 514-10-3	5%, vas		10%, vas (2), (3)	SI 10%, vas	PG298 10%, vas	-
5	ACIDO ACETIL SALICILICO Acetylsalicylic acid CAS 50-78-2	10%, vas		10%, vas (3)	NO	MS370	A-031
6	ACIDO BENZOICO Benzoic acid CAS 65-85-0	5%, vas		5%, vas (3)	NO	AP78	B-005
7	ACIDO ETILEDIAMINOTETRACETICO Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) CAS 60-00-4	1%, vas		1%, vas (2)	NO	-	E-006
430	ZIRCONIO BLOSSIDO Zirconium(IV) oxide CAS 1314-23-4	1%, vas		0.1%, vas (3), (4)	NO	MC259 0.1%, vas	Z-009 0.1%, vas

vas =vasellina, petrolatum; aca=soluzione acquosa

*Italian Guidelines in Patch Testing – adapted from the European Society of Contact Dermatitis (ESCD), *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2019 June; 154(3); 227-53 – L. Stingeni et al. Ed Minerva Medica

¹<https://sidapa.it> SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale): serie standard (2016); serie integrative (2017) e apteni fuori serie

²Non presente nelle serie SIDAPA; l'inserimento dell'apteno nell'elenco è su richiesta motivata della SIAAIC (Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica)



Tavolo tecnico AIFA sull'uso clinico degli apteni per patch test



Obiettivi



Istituzione del Tavolo tecnico Aifa sull'uso clinico degli apteni per patch test

Rappresentanti
di tutte le Società scientifiche
del settore

(SIDAPA, SIDEMAST, AAIITO,
SIAAIC, ADOI, SIAIP, SIDERP),
esperti in ambito dermatologico,
allergologico e di medicina del
lavoro,
esperti istituzionali



- a) stesura di un **documento guida nazionale condiviso** sull'uso clinico degli apteni per patch test;
- b) produrre **evidenze** utili all'individuazione di uno strumento normativo *ad hoc* per **l'uso clinico degli apteni rari**;
- c) **supporto scientifico** alle attività regolatorie dell'Agencia

Da aprile 2022 si è riunito 12 volte

Tavolo tecnico AIFA

sull'uso clinico degli apteni per patch test

a) Stesura di un **documento guida nazionale condiviso** tra tutte le Società scientifiche del settore e l'Autorità regolatoria sull'uso clinico degli apteni per patch test



obiettivo

Fornire a tutti gli *stakeholders* uno strumento che consenta l'identificazione degli **allergeni più idonei alle esigenze cliniche**, tenendo conto:

- delle conoscenze tecnico-scientifiche più aggiornate;
- delle necessità diagnostiche;
- della tutela dei pazienti;
- delle produzioni attuali;
- dei requisiti normativo-regolatori necessari per l'eventuale AIC

Tavolo tecnico AIFA

Fornire a tutti gli *stakeholders* uno strumento che consenta l'identificazione degli **allergeni più idonei alle esigenze cliniche**, tenendo conto:

- [...]
- dei requisiti normativo-regolatori necessari per l'eventuale AIC.

Framework regolatorio-normativo europeo dei medicinali ad uso umano

- i) ogni aptene/mix apteni è autorizzato in una specifica composizione quali-quantitativa in principio attivo ed eccipienti;
- ii) concentrazione dell'aptene = dosaggio medicinale; veicolo = eccipienti



Ulteriori dosaggi del medicinale con AIC/differenti composizioni delle mix con AIC

=

nuovo prodotto □
nuovo dossier



Domanda di AIC

dossier di registrazione con dati di **qualità, sicurezza ed efficacia**

Valutazione scientifica e regolatoria del dossier (AIFA)

Parere favorevole CTS = rilascio AIC

Tavolo tecnico AIFA sull'uso clinico degli apteni per patch test

Affinché si possa conseguire un'efficace **regolamentazione** del settore e si favorisca la presenza sul mercato di **prodotti con AIC** valutati dall'Autorità competente, è necessario che i dosaggi degli apteni usati nella pratica clinica e riportati nelle linee guida di riferimento siano stabiliti in modo rigoroso attraverso studi metodologicamente corretti

Metodologia per la elaborazione delle nuove serie del Tavolo tecnico

- Base di lavoro: serie standard e integrative SIDAPA;
- Revisione degli apteni di ciascuna serie alla luce della letteratura scientifica aggiornata, verificando la concentrazione/veicolo più idonei, la correttezza del mantenimento dell'aptene nella serie e l'inserimento di nuovi apteni;
- Suddivisione di ciascuna serie in «**core**» e «**addizionali**»;
- Verifica delle produzioni attuali per garantire la disponibilità di apteni rispondenti alle esigenze diagnostiche attuali

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/medicinali-allergeni>

Regolamentazione
e uso clinico
degli apteni per
patch test



SEZIONE 1 - IL PERCORSO DI REGOLAMENTAZIONE DEGLI APTENI PER PATCH TEST: L'APPROCCIO DELL'AIFA		9
1. 1	Autorizzazione in via eccezionale e temporanea di apteni necessari in assenza di alternative autorizzate <i>ope legis</i> o con AIC	10
1. 2	Istituzione del Tavolo tecnico per l'uso clinico di apteni per <i>patch test</i>	11
1. 3	Elaborazione di un documento di assicurazione della qualità delle preparazioni estemporanee di <i>patch test</i>	11
1. 4	Individuazione di un modello di classificazione degli apteni per <i>patch test</i>	11
1. 5	Elaborazione di una linea guida sui criteri di valutazione dei dossier di apteni	11
1. 6	Partecipazione ai gruppi europei operanti nell'ambito dei medicinali allergeni	12
1. 7	Individuazione di interventi legislativi <i>ad hoc</i>	12
 SEZIONE 2 - LE SERIE AGGIORNATE DI APTENI PER PATCH TEST ELABORATE DAL TAVOLO TECNICO AIFA		 13
2.1	La Serie Base Adulti	15
2.2	La Serie Base Pediatrica	16
2.3	Le serie integrative	19
2.3.1	La Serie Integrativa Cosmetici	19

La Serie Base Adulti

SERIE BASE ADULTI

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo	Autorizzazione ope legis o AIC
	BALSAMO DEL PERÙ		
1	<i>Myroxylon pereirae resin</i> CAS 8007-00-9	25%, vas	SI
	BENZISOTIAZOLINONE, SALE SODICO		
2	<i>1,2-Benzisothiazolin-3-one, sodium salt</i> CAS 58249-25-5	0.1%, vas	NO
	BUDESONIDE		
3	<i>Budesonide</i> CAS 51333-22-3	0.01%, vas	NO
	CAINA MIX		
	[<i>Benzocaine</i> 5% CAS 94-09-7;		
4	<i>Cinchocaine hydrochloride</i> 2.5% CAS 61-12-1; <i>Tetracaine hydrochloride</i> 2.5% CAS 136-47-0]	10%, vas	NO
	COBALTO (II) CLORURO ESAIDRATO		
5	<i>Cobalt(II) chloride hexahydrate</i> CAS 7791-13-1	1%, vas	SI
	COCAMIDOPROPILBETAINA		
6	<i>Cocamidopropyl betaine</i> CAS 86438-79-1	1%, acq	NO
	COLOFONIA		
7	<i>Colophony;Rosin</i> CAS 8050-09-7	20%, vas	SI
	COMPOSITAE MIX II		
	[<i>Anthemis nobilis flower extract</i> 1.2% CAS 84649-86-5; <i>Chamomilla recutita flower extract</i> 1.2% CAS84082-60-0; <i>Achillea millefolium flower extract</i> 1% CAS84082-83-7;		
8	<i>Tanacetum vulgare</i> 1% CAS 84961-64-8; <i>Arnica montana flower extract</i> 0.5% CAS 68990-11-4; <i>Partenolide</i> 0.1% CAS 20554-84-1]	5%, vas	NO
	DIMETILAMINOPROPILAMINA (DMAPA)		
9	<i>3-(dimethylamino)-1-propylamine</i> CAS 109-55-7	1%, acq	NO
	DISPERSI MIX		
	[<i>disperse blue 35</i> 1% CAS 12222-75-2; <i>disperse blue 106</i> 0.3% CAS 12223-01-7; <i>disperse blue 124</i> 0.3% CAS 61951-51-7 <i>disperse yellow 3</i> 1% CAS 2832-40-8; <i>disperse orange 1</i> 1% CAS 2581-69-3; <i>disperse orange 3</i> 1% CAS 730-40-5; <i>disperse red 1</i> 1% CAS 2872-52-8;		
10		6.6%, vas	NO

	<i>disperse red 17</i> 1% CAS 3179-89-3]		
	FENILISOPROPIL p-FENILENDIAMINA (IPPD)		
11	<i>N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine</i> CAS 101-72-4	0.1%, vas	SI
	FORMALDEIDE		
12	<i>Formaldehyde</i> CAS 50-00-0	2%, acq	SI
	IDROSSIETIL METACRILATO (HEMA)		
13	<i>2-hydroxyethyl methacrylate</i> CAS 868-77-9	2%, vas	NO
	LANOLINA ALCOLI		
14	<i>Wool alcohols</i> CAS 8027-33-6	30%, vas	SI
	LYRAL		
15	<i>Lyral, Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde</i> CAS 31906-04-4	5%, vas	NO
	MERCAPTOBENZOTIAZOLO		
16	<i>2-Mercaptobenzothiazole</i> CAS 149-30-4	2%, vas	SI
	MERCAPTO MIX		
	[<i>2-mercaptobenzothiazole</i> 0.5% CAS 149-30-4; <i>N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamide</i> 0.5% CAS 95-33-0; <i>dibenzothiazyl disulfide</i> 0.5% CAS 120-78-5; <i>morpholinyl mercaptobenzothiazole</i> 0.5% CAS102-77-2]		
17		2%, vas	NO
	METILCLOROISOTIAZOLINONE/METILISOTIAZOLINONE;		
	KATHON CG;		
18	<i>Methylchloroisothiazolinone/ Methylisothiazolinone</i> CAS 55965-84-9	0.02%, acq	SI
	METILISOTIAZOLINONE (MIT)		
19	<i>2-Methyl-4-isothiazolin-3-one</i> CAS 2682-20-4	0.2%, acq	NO
	NEOMICINA SOLFATO		
20	<i>Neomycin sulfate</i> CAS 1405-10-3	20%, vas	SI
	NICHEL SOLFATO ESAIDRATO		
21	<i>Nickel sulfate hexahydrate</i> CAS 10101-97-0	5%, vas	SI
	PARABENI MIX		
	[<i>methyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 99-76-3; <i>propyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 94-13-3; <i>butyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 94-26-8; <i>ethyl-p-hydroxybenzoate</i> 4% CAS 120-47-8]		
22		16%, vas	SI
	p-FENILENDIAMINA (PPD)		
23	<i>p-Phenylenediamine</i> CAS 106-50-3	1%, vas	SI

	POTASSIO BICROMATO		
24	<i>Potassium dichromate</i> CAS 7778-50-9	0.5%, vas	SI
	PROFUMI MIX I + SORBITAN SESQUIOLEATO		
	[<i>α-amylcinnamic aldehyde</i> 1% CAS 122-40-7; <i>cinnamic aldehyde</i> 1% CAS 104-55-2; <i>cinnamic alcohol</i> 1% CAS 104-54-1; <i>oakmoss absolute</i> 1% CAS 90028-68-5; <i>hydroxycitronellal</i> 1% CAS 107-75-5; <i>eugenol</i> 1% CAS 97-53-0; <i>isoeugenol</i> 1% CAS 97-54-1; <i>geraniol</i> 1% CAS 106-24-1] + <i>sorbitan sesquioleato</i> 5% CAS 8007-43-0		
25		8%+5%, vas	SI
	PROFUMI MIX II		
	[<i>Lyral</i> 2.5% CAS 31906-04-4; <i>Citral</i> 1% CAS 5392-40-5; <i>Farnesol</i> 2.5% CAS 4602-84-0; O		
26	<i>Citronellol</i> 0.5% CAS 106-22-9; <i>α-hexylcinnamaldehyde</i> 5% CAS 101-86-0; <i>Coumarin</i> 2.5% CAS 91-64-5]	14%, vas	NO
	RESINA EPOSSIDICA		
27	<i>Bisphenol A epoxy resin</i> CAS 25068-38-6; 1675-54-3	1%, vas	SI
	RESINA p-TER-BUTILFENOLFORMALDEIDICA		
28	<i>p-tert-Butylphenol formaldehyde resin</i> CAS 25085-50-1	1%, vas	SI
	SODIO METABISOLFITO		
29	<i>Sodium disulfite</i> CAS 7681-57-4	1%, vas	NO
	SORBITAN SESQUIOLEATO		
30	<i>Sorbitan sesquioleate</i> CAS 8007-43-0	20%, vas	SI
	TIURAM MIX		
	[<i>Tetramethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 137-26-8; <i>Tetramethylthiuram monosulfide</i> 0.25% CAS 97-74-5;		
31	<i>Tetraethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 97-77-8; <i>Dipentamethylenethiuram disulfide</i> 0.25% CAS 94-37-1]	1%, vas	SI
	TIXOCORTOLO 21-PIVALATO		
32	<i>tixocortol 21-pivalate</i> CAS 55560-96-8	1%, vas	NO
	VASELINA		
33	<i>Petrolatum</i> CAS 8009-03-8	100%	SI

vas =vasellina, petrolatum; acq=soluzione acquosa

Eliminati
idrocortisone acetato e benzocaina

La Serie Base Pediatrica

- È la prima in Europa pubblicata ufficialmente e condivisa con l'Autorità regolatoria
- La DAC in ambito pediatrico è sottostimata in quanto l'impiego del patch test nei bambini è ancora poco utilizzato (mancanza di serie pediatriche ufficiali standardizzate, assenza di apteni autorizzati con indicazione pediatrica)
- I risultati degli studi pubblicati sono difficili da confrontare tra loro (popolazioni studiate poco omogenee per età e per n. di pazienti e n. e tipo di apteni testati) da qui la necessità di standardizzare la procedura del patch test per i pazienti pediatrici
- Ha lo scopo di incoraggiare **l'impiego sistematico su tutto il territorio nazionale** di una **serie univoca e standardizzata di apteni**, adeguatamente identificata sulla base della **prevalenza** documentata in lavori scientifici nazionali e internazionali, rispondente alle possibili cause di sensibilizzazione nel nostro territorio e nella fascia d'età pediatrica, in modo da
- **ottenere dati di prevalenza e rilevanza su territorio** al fine della possibile introduzione nella Serie Base Pediatrica di nuovi apteni emergenti
- monitorare l'andamento nel tempo e consentire la **prevenzione primaria e/o secondaria**

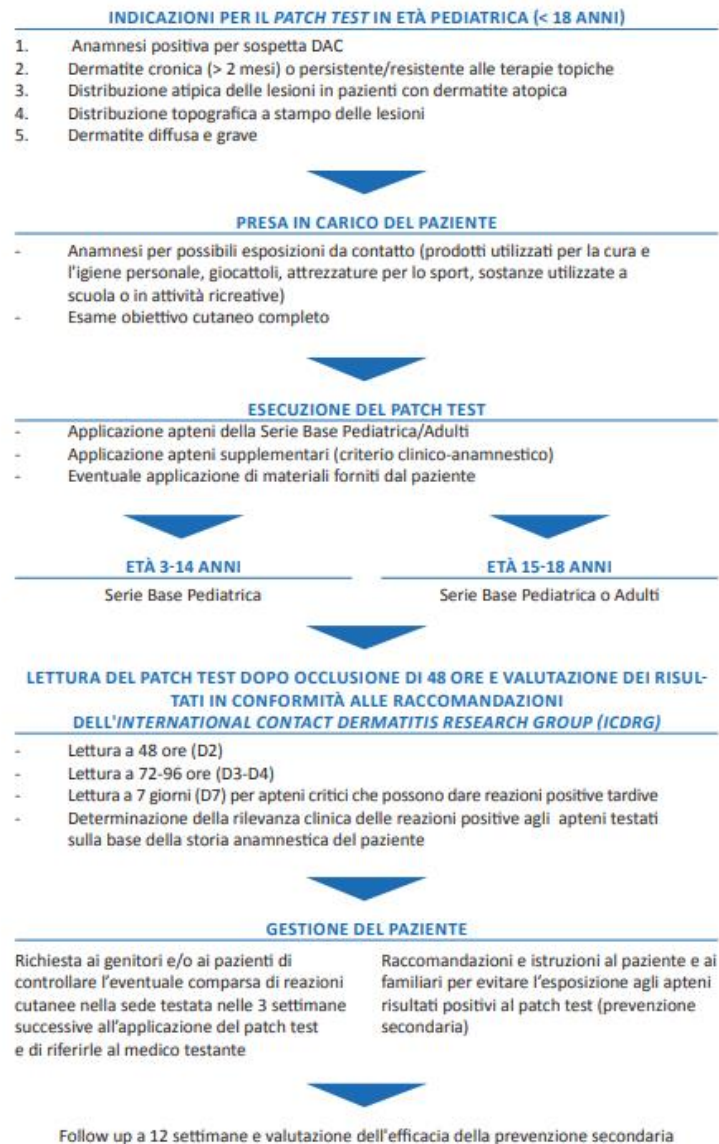
La Serie Base Pediatrica

Consigliata da **3 a 14 anni** di età; da 15 a 18 è consigliato utilizzare la Serie Base Pediatrica o Adulti sulla base di criteri clinico-anamnestici.

APTENE PER PATCH TEST		% veicolo	Autorizzazione ope legis o AIC
1	BALSAMO DEL PERÙ <i>Myroxylon pereirae resin</i> CAS 8007-00-9	25%, vas	SI
2	COBALTO (III) CLORURO ESAIDRATO <i>Cobalt(III) chloride hexahydrate</i> CAS 7791-13-1	1%, vas	SI
3	COCAMIDOPROPILBETAINA <i>Cocamidopropyl betaine</i> CAS 86438-79-1	1%, acq	NO
4	COLOFONIA <i>Colophony;Rosin</i> CAS 8050-09-7	20%, vas	SI
5	COMPOSITAE MIX II [<i>Anthemis nobilis flower extract</i> 1.2% CAS 84649-86-5; <i>Chamomilla recutita flower extract</i> 1.2% CAS84082-60-0; <i>Achillea millefolium flower extract</i> 1% CAS84082-83-7; <i>Tanacetum vulgare</i> 1% CAS 84961-64-8; <i>Arnica montana flower extract</i> 0.5% CAS 68990-11-4; <i>Partenolide</i> 0.1% CAS 20554-84-1]	5%, vas	NO
6	DIMETILAMINOPROPILAMINA (DMAPA) <i>3-(dimethylamino)-1-propylamine</i> CAS 109-55-7	1%, acq	NO
7	DISPERSI MIX [<i>disperse blue 35</i> 1% CAS 12222-75-2; <i>disperse blue 106</i> 0.3% CAS 12223-01-7; <i>disperse blue 124</i> 0.3% CAS 61951-51-7 <i>disperse yellow 3</i> 1% CAS 2832-40-8; <i>disperse orange 1</i> 1% CAS 2581-69-3; <i>disperse orange 3</i> 1% CAS 730-40-5; <i>disperse red 1</i> 1% CAS 2872-52-8; <i>disperse red 17</i> 1% CAS 3179-89-3]	6.6%, vas	NO
8	FORMALDEIDE <i>Formaldehyde</i> CAS 50-00-0	2%, acq	SI
9	LANOLINA ALCOLI <i>Wool alcohols</i> CAS 8027-33-6	30%, vas	SI

10	MERCAPTO MIX [<i>2-mercaptobenzothiazole</i> 0.5% CAS 149-30-4; <i>N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamide</i> 0.5% CAS 95-33-0; <i>dibenzothiazyl disulfide</i> 0.5% CAS 120-78-5; <i>morpholinyl mercaptobenzothiazole</i> 0.5% CAS 102-77-2]	2%, vas	NO
11	METILCLOROISOTIAZOLINONE/METILISOTIAZOLINONE; KATHON CG <i>Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone</i> CAS 55965-84-9	0.02%, acq	SI
12	METILISOTIAZOLINONE (MIT) <i>2-Methyl-4-isothiazolin-3-one</i> CAS 2682-20-4	0.2%, acq	NO
13	NEOMICINA SOLFATO <i>Neomycin sulfate</i> CAS 1405-10-3	20%, vas	SI
14	NICHEL SOLFATO ESAIDRATO <i>Nickel sulfate hexahydrate</i> CAS 10101-97-0	5%, vas	SI
15	p-FENILENDIAMINA (PPD) <i>p-Phenylenediamine</i> CAS 106-50-3	1%, vas	SI
16	POTASSIO BICROMATO <i>Potassium dichromate</i> CAS 7778-50-9	0.5%, vas	SI
17	PROFUMI MIX I + SORBITAN SESQUIOLEATO [<i>α-amylcinnamic aldehyde</i> 1% CAS 122-40-7; <i>cinnamic aldehyde</i> 1% CAS 104-55-2; <i>cinnamic alcohol</i> 1% CAS 104-54-1; <i>oakmoss absolute</i> 1% CAS 90028-68-5; <i>hydroxycitronellal</i> 1% CAS 107-75-5; <i>eugenol</i> 1% CAS 97-53-0; <i>isoeugenol</i> 1% CAS 97-54-1; <i>geraniol</i> 1% CAS 106-24-1] + <i>sorbitan sesquioxide</i> 5% CAS 8007-43-0	8%+5%, vas	SI
18	PROFUMI MIX II [<i>Lyral</i> 2.5% CAS 31906-04-4; <i>Citral</i> 1% CAS 5392-40-5; <i>Farnesol</i> 2.5% CAS 4602-84-0; O <i>Citronellal</i> 0.5% CAS 106-22-9; <i>α-hexylcinnamaldehyde</i> 5% CAS 101-86-0; <i>Coumarin</i> 2.5% CAS 91-64-5]	14%, vas	NO
19	RESINA p-TER-BUTILFENOLFORMALDEIDICA <i>p-tert-Butylphenol formaldehyde resin</i> CAS 25085-50-1	1%, vas	SI
20	SORBITAN SESQUIOLEATO <i>Sorbitan sesquioxide</i> CAS 8007-43-0	20%, vas	SI
21	TIURAM MIX [<i>Tetramethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 137-26-8; <i>Tetramethylthiuram monosulfide</i> 0.25% CAS 97-74-5; <i>Tetraethylthiuram disulfide</i> 0.25% CAS 97-77-8; <i>Dioentamethylenethiuram disulfide</i> 0.25% CAS 94-37-1]	1%, vas	SI
22	VASELINA <i>Petrolatum</i> CAS 8009-03-8	100%	SI

Figura 1 - Flow chart per l'esecuzione del patch test in pazienti pediatrici



SERIE INTEGRATIVA COSMETICI

APTENE PER PATCH TEST		% , veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	<u>ALCOL CETILSTEARILICO</u> <i>Cetyl stearyl alcohol</i> CAS 67762-27-0	20%, vas	SI
2	<u>2-BROMO-2-NITRO-1,3-PROPAN DIOL(BRONOPOL)</u> <i>2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol</i> CAS 52-51-7	0.5%, vas	SI
3	BUTIL IDROSSIANISOLO (BHA); 2-tert-BUTIL-4-METOSSIFENOLO <i>Butylhydroxyanisole;</i> <i>tert-butyl-4-methoxyphenol</i> CAS 121-00-6; 25013-16-5	2%, vas	SI
4	DECIL GLUCOSIDE <i>Decyl glucoside</i> CAS 68515-73-1	5%, vas	NO
5	DIAZOLIDINILUREA <i>Diazolidinyl urea</i> CAS 78491-02-8	2%, vas	NO
6	<u>DL-ALFA TOCOFEROLO ACETATO</u> <i>DL-α-Tocopherol acetate</i> CAS 7695-91-2	10%, vas	NO
7	DMDM IDANTOINA <i>Dimethyloldimethyl hydantoin</i> CAS 6440-58-0	2%, acq	NO
8	GALLATI MIX <i>[propyl gallate 0.5% CAS 121-79-9;</i> <i>octyl gallate 0.25% CAS 1034-01-1;</i> <i>dodecyl gallate o lauryl gallate 0.25% CAS1166-52-5]</i>	1.0%, vas	NO
9	GLICOLE PROPILENICO <i>Propylene glycol</i> CAS 57-55-6	5%, vas	SI
10	IMIDAZOLIDINILUREA <i>Imidazolidinyl urea</i> CAS 39236-46-9	2%, vas	SI
11	<u>ISOPROPIL MIRISTATO</u> <i>Isopropyl myristate</i> CAS 110-27-0	10%, vas	NO
12	OLIO DELL'ALBERO DEL TÈ <i>Olio di melaleuca</i> <i>Tea tree oil,</i> CAS 68647-73-4	5%, vas	NO
13	OLIO DI YLANG YLANG (CANANGA ODORATA) <i>Ylang Ylang Oil</i> CAS 8006-81-3	2%, vas	NO
14	OLIO DI SANDALO <i>Sandalwood oil</i> CAS 8006-87-9	10%, vas	NO

15	<u>POE SORBITAN MONOLEATO</u> <i>polysorbate 80; tween 80</i> CAS 9005-65-6	10%, vas	SI
16	<u>PROPOLIS</u> <i>Propolis</i> CAS 9009-62-5	10%, vas	SI
17	QUATERNIUM 15 <i>Quaternium 15</i> CAS 51229-78-8	1%, vas	SI
18	RESINA TOLUENSULFONAMIDOFORMALDEIDICA <i>Tosylamide formaldehyde resin</i> CAS 25035-71-6	10%, vas	SI

APTENI ADDIZIONALI ALLA SERIE INTEGRATIVA COSMETICI DA TESTARE SU BASE CLINICO-ANAMNESTICA

APTENE PER PATCH TEST		% , veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	GOMMA LACCA <i>Shellac</i> CAS 9000-59-3	20%, vas	NO
2	PROPIL GALLATO <i>propyl gallate</i> CAS 121-79-9	0.5%, vas	NO
3	OCTIL GALLATO <i>octyl gallate</i> CAS 1034-01-1	0.3%, vas	NO
4	DODECIL GALLATO <i>dodecyl gallate;</i> <i>lauryl gallate</i> CAS1166-52-5	0.3%, vas	NO
5	OLIO ESSENZIALE DI CITRONELLA <i>Oil of lemongrass</i> CAS 8007-02-1	2%, vas	SI
6	COCAMIDO DIETANOLAMINA (DEA) <i>Cocamide diethanolamide</i> CAS 68603-42-9, 61791-31-9	0.5%, vas	NO

vas =vasellina, petrolatum; acq=soluzione acquosa

C. APTENI ELIMINATI

1. Acido evernico (0.1%, vas)
2. Alcol cetilstearylco (30%, vas)
3. Gomma lacca (Shellac) (20%, vas)
4. Isopropil miristato (5%, vas)
5. Olio di sandalo (2%, vas)
6. Poe sorbitan monoleato (polisorbato 80, tween 80) (5%, vas)
7. Propolis (20%, vas)

Serie integrativa «core»

da utilizzare in **modo integrale e sistematico** su **tutto il territorio nazionale** in pazienti con sospetta DAC nel *setting* individuato (cosmetico, ortopedico, odontoiatrico ...)




dati epidemiologici di **PREVALENZA e RILEVANZA** metodologicamente rigorosi

Apteni «addizionali» alla serie

da utilizzare su scelta del medico in base a criteri di valutazione clinico-anamnestica






**Classificazione
degli apteni ai
fini dell'AIC**




**SERIE DI
APTENI per
PATCH TEST**

**dati di
PREVALENZA
rigorosi e
condivisi con
l'Autorità
regolatoria**



**Classificazione
degli apteni
emergenti**



criticità:
uso clinico di apteni che
non possono essere
inseriti nell'allegato 1 alla
Determina AIFA 98/2022

Strumento normativo *ad hoc* che regolamenti l'uso clinico di apteni rari senza AIC e di apteni emergenti ad uso sperimentale

Avviato confronto con produttore e **definito criteri adeguati** per ottimizzare il processo di rilascio dell'AIC

Previsione di una disciplina per la preparazione, produzione, prescrizione e utilizzo per singolo paziente di medicinali allergeni per esigenze speciali in assenza di alternativa clinica in commercio, nonché previsione di una disciplina di riduzione delle tariffe per gli iter registrativi degli allergeni



Autorizzati con AIC

1. **Nichel** solfato esaidrato 5%
2. **Ossibenzone** 10%
3. **Alcool idroabietilico** 10%
4. **Mercaptobenzotiazolo** 2%
5. **IPPD** 0.1%



prossime AIC



DDL RECANTE DELEGHE PER LA SEMPLIFICAZIONE DEI PROCEDIMENTI AMMINISTRATIVI E MISURE IN MATERIA FARMACEUTICA E SANITARIA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE **Nichel autorizzato con indicazione pediatrica prima in EU**

Nichel solfato esaidrato allergEAZE 5%, unguento.

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Medicinale solo per uso diagnostico.
Il patch test con Nichel solfato esaidrato allergEAZE 5% è indicato in pazienti con sospetta dermatite allergica da contatto al nichel.

Popolazione pediatrica

Nella letteratura scientifica è documentato l'uso del patch test con nichel solfato 5% nella popolazione pediatrica in caso di sospetta dermatite allergica da contatto al nichel e/o in caso di dermatite diffusa che non risponde ai trattamenti convenzionali. Nella popolazione pediatrica l'interpretazione dei risultati del patch test richiede esperienza e particolare cautela; nei bambini piccoli è raccomandata anche la lettura a 96 ore e se necessarie letture successive.

Partecipazione attiva ai gruppi europei (gruppo *ad hoc* del CMDh e Rheumatology/Immunology Working Party EMA)

favorendo un approccio europeo condiviso, lo sviluppo di linee guida e interventi legislativi



AIFA

Agenzia Italiana
del Farmaco



Recommendations on common regulatory approaches for allergen products

Proposal to amend Annex I Part III of Directive 2001/83/EC with a section specific for Allergen products

Concept paper on a Guideline for allergen products development in moderate to low-sized study populations

In collaborazione con esperti del Tavolo tecnico e del Segretariato per la Farmacopea Ufficiale è in corso di elaborazione un

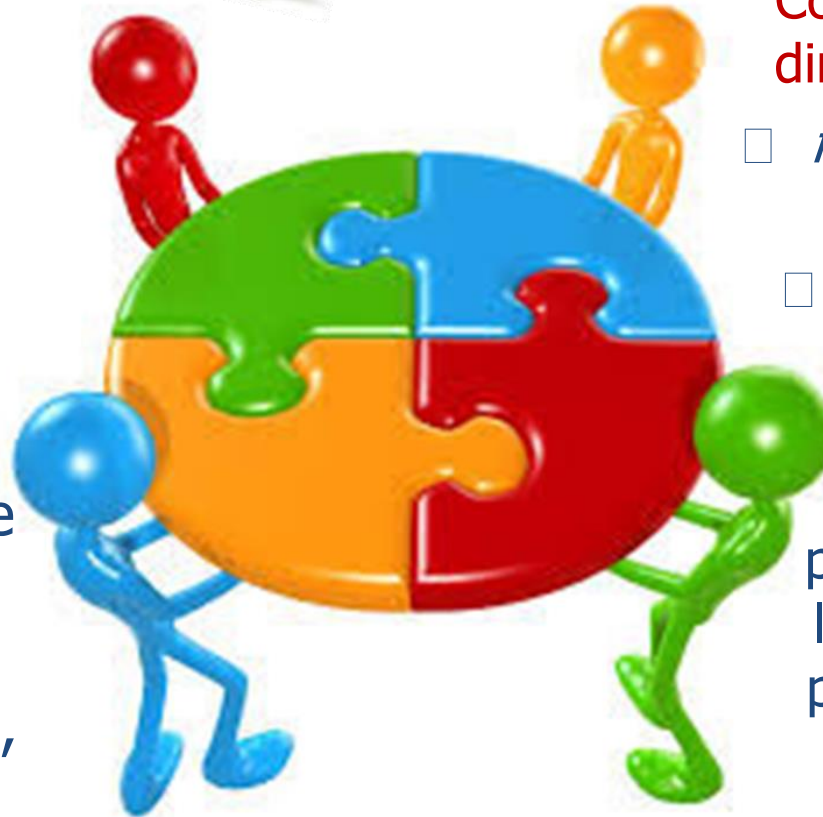
Documento di Assicurazione della Qualità delle Preparazioni estemporanee di patch test

al fine di garantire **procedure di preparazione standardizzate** in tutti quei casi in cui non sia disponibile l'aptene con AIC o prodotto in GMP o sia indispensabile utilizzare la fonte commerciale o naturale dell'aptene tal quale

Uso clinico regolamentato degli apteni per patch test



Network di collaborazioni tra tutti gli *stakeholders* (AIFA, Ministero della Salute, Agenzie regolatorie europee, Società scientifiche, Aziende produttrici, utilizzatori)



Coinvolgimento attivo e diretto degli utilizzatori:

- focus* su criticità pratica clinica superamento
- survey* sull'aderenza alle serie integrative esistenti;
- incoraggiare pubblicazioni utilizzando le nuove serie nazionali per l'ottenimento di dati epidemiologici utili ai fini regolatori

Grazie

m.nicotra@aifa.gov.it