



Update regolatorio: allergeni da contatto in ambito professionale

Maria Nicotra

14/11/2024

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	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	x	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	x	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	x	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	x	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	x	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	x	☐	☐	☐ facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	x	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	x	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	x	☐	☐	☐ facoltativo

* **Maria Nicotra**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Maggio 2024

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

Regolamentazione e uso clinico degli apteni per *patch test* rev. 1



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

Metodologia per la elaborazione delle serie

- ☐ Base di lavoro: serie standard e integrative SIDAPA
- ☐ Revisione degli apteni alla luce della letteratura scientifica aggiornata, concentrazione/veicolo più idonei, eliminazione/inserimento di apteni
- ☐ Verifica delle produzioni attuali
- ☐ Suddivisione di ciascuna serie in «**core**» e «**addizionali**»
- ☐ Criteri: **cross reattività**, **impatto merceologico**

SEZIONE 2 Le serie aggiornate di apteni per *patch test* elaborate dal Tavolo Tecnico AIFA

	23
2.1 Serie Base Adulti	24
2.2 Serie Base Pediatrica rev. 1	25
2.3 Le Serie Integrative	30
2.3.1 Serie Integrativa Cosmetici rev. 1	30
2.3.2 Serie Integrativa Odontoiatrica	31
2.3.3 Serie Integrativa Ortopedica	32
2.3.4 Serie Integrativa Parrucchieri	32
2.3.5 Serie Integrativa Labbra	33
2.3.6 Serie Integrativa Palpebre	34
2.3.7 Serie Integrativa (Met)Acrilati	34
2.4 Lista degli apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad uso topico	37

Serie Integrativa Cosmetici rev. 1

Serie Integrativa Odontoiatrica

Serie Integrativa Parrucchieri

Serie di apteni
in ambito
professionale
aggiornate dal
Tavolo Tecnico AIFA

Serie Integrativa Ortopedica

Serie Integrativa Met(Acrlati)

Serie Sistema Resine Epossidiche

La Serie Integrativa (Met)Acrilati

- sostituisce la precedente **Serie Unghie Artificiali SIDAPA**
- nasce dall'esigenza di disporre di una serie trasversale dato il diffuso utilizzo di tali composti
- **Criteri per l'inclusione degli apteni nella serie "core"**
 - adeguata prevalenza epidemiologica;
 - potenzialmente non cross-reagenti con 2-HEMA;
 - potenzialmente non cross-reagenti tra loro;
 - diffuso e crescente interesse merceologico
- **Criteri per l'individuazione degli apteni "addizionali"**
 - accertata cross reattività non infrequente con 2-HEMA;
 - utilizzo merceologico settoriale;
 - prevalenza tale da non giustificare l'inserimento nel core

Criticità nell'esecuzione di patch test con (met)acrilati

- **2-HEMA** è un buon *marker* di allergia a (met)acrilati; in pazienti con reazioni a cosmetici per le unghie e prodotti ad uso odontoiatrico identifica l'85-90% dei casi.
- Molti pazienti presentano **sensibilizzazioni multiple** ai (met)acrilati, sebbene non siano stati esposti a tutti i composti risultati positivi:
 - **Cross allergia** (2-HEMA e EGDMA e tra 2-HEMA e HPMMA);
 - **Co sensibilizzazione** dovuta alla presenza di impurezze, spesso rilevanti e non riportate nei MSDS
- Il patch test con (met)acrilati può raramente indurre **sensibilizzazione attiva**
- Occorre considerare possibili **reazioni ritardate**
- I (met)acrilati sono **sostanze volatili** e la concentrazione dell'aptene per il patch test può essere inferiore a quella dichiarata.

Sulla base della disamina effettuata e dei criteri adottati, sono stati inseriti nella Serie Integrativa (Met)Acrilati **core** gli apteni di seguito riportati:

1. Bisfenolo A diglicidil metacrilato (Bis-GMA): **Sostituisce Bisfenolo A Dimetacrilato della Serie Unghie Artificiali**
 - presenta prevalenza e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA e con acrilati alifatici (EA, BA);
 - non cross reagisce con ECA (210).
2. Etile acrilato (EA): **Presente nella Serie Unghie Artificiali**
 - presenta prevalenza epidemiologica e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA;
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210).
3. Etilcianoacrilato (ECA):
 - presenta prevalenza epidemiologica e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA;
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210).
4. Butil acrilato (BA):
 - non cross reagisce con 2-HEMA (210);
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210);
 - presente in molte serie (met)acrilati estere;
 - è considerato un aptene emergente (Spencer et al., 2016), da monitorizzare anche per il significativo aumento della produzione indiana di BA previsto nel prossimo decennio (<https://www.chemanalyst.com/industry-report/india-butyl-acrylate-market-747>).

Sono di seguito riportati gli aptene addizionali della Serie Integrativa (Met)Acrilati, da testare a discrezione del medico sulla base di criteri clinico-anamnestici:

1. Etilenglicole metacrilato (EGDMA):
 - Cross reagisce con 2-HEMA;
 - molte positività a EGDMA sono il risultato di cross reattività alla sensibilizzazione primaria da 2-HEMA;
 - può essere metabolizzato a 2-HEMA;
 - può rilasciare 2-HEMA al sito del *patch test*;
2. 2-Idrossipropilmetacrilato (HPMA):
 - Cross reagisce con 2-HEMA.
3. Isobornil acrilato (IBOA):
 - Prevalentemente presente nei *glucose sensor*, anche se dati di letteratura recenti riferiscono sempre più frequentemente la presenza di tale aptene nei cosmetici per le unghie (208, 213).
4. Metil metacrilato (MMA):
 - Può cross reagire con 2-HEMA.
5. N,N-Dimetilamonoetil metacrilato (DMAEMA)
6. Tetraetilenglicole dimetacrilato (TeEGDMA)
7. Trietilenglicole dimetacrilato (TEGDMA)
8. Uretano dimetacrilato (UDMA)

La Serie Integrativa Sistema Resine Epossidiche (ERS)

- ❑ Sostituisce la precedente **Serie Resine SIDAPA**
- ❑ ERS è tra le più comuni cause di ODC: prima causa di OCD in Spagna (2021), seconda in Danimarca (2014), in Italia prevalenza dello 0.89% (2015)
- ❑ ERS comprende in genere 3 componenti: una resina, un indurente e un diluyente.
- ❑ Le principali resine sono a base di Bisfenolo A e F (notevole cross reazione);
- ❑ i diluenti spesso cross reagiscono con Bisfenolo A diglicidil etere resina (DGEBA-R);
- ❑ gli indurenti in genere non cross reagiscono con la resina DGEBA-R

(Aalto-Korte et al. Contact Dermatitis 2015, 73, 336-342)

DGEBA-R (Bisfenolo A diglicidil etere resina) (Serie Base)



60-80% della sensibilizzazione
dei pazienti con DAC da resine epossidiche

Contact Dermatitis • Original Article

COD
Contact Dermatitis

Sensitization to reactive diluents and hardeners in epoxy resin systems. IVDK data 2002–2011. Part I: reaction frequencies

Johannes Geier¹, Holger Lessmann¹, Uwe Hillen², Christoph Skudlik³ and Uta Jappe^{4,5,6} *Contact Dermatitis* (2015), **74**, 83-93

DEGBA-R (+)



~ **50% (+)**

anche a un **diluente** o a un **indurente**
del ERS

DEGBA-R (-)



~ **15-20%**
diluente (+)

fino al **60%**
indurente (+)

È necessario disporre di una adeguata serie Sistema Resine Epossidiche, tenendo anche presente il notevole aumento del *trend* di utilizzo in molteplici settori

La Serie Integrativa Sistema Resine Epossidiche (ERS)

- In questo setting i **MSDSs non** sempre sono **esaustivi**, aggiornati e completi



difficile ottenere dati epidemiologici rigorosi

- I due studi maggiori giungono a conclusioni diverse su molti apteni probabilmente per la differente frequenza sul mercato:



è importante conoscere la frequenza di utilizzo dei diversi apteni sul territorio italiano



La Serie Integrativa Sistema Resine Epossidiche (ERS)

Contact Dermatitis • Original Article

COD
Contact Dermatitis

Contact allergy to reactive diluents and related aliphatic epoxy resins

Kristiina Aalto-Korte¹, Outi Kuuliala¹, Maj-Len Henriks-Eckerman² and Katri Suuronen¹

Contact Dermatitis (2015), **72**, 387-397



- la **frequenza di reazioni allergiche ai diluenti del ERS varia da 0.9% a 8.8%**:
 - **PGE** dà il maggior numero di reazioni (legate però a cross reattività accertata con DGEBA-R) seguito da
 - **BDDGE**, il diluente più comunemente (+) tra i pz DGEBA-R (-) e più clinicamente significativo

La Serie Integrativa Sistema Resine Epossidiche (ERS)

Contact Dermatitis • Original Article

COD
Contact Dermatitis

Contact allergy to reactive diluents and related aliphatic epoxy resins

Kristiina Aalto-Korte¹, Outi Kuuliala¹, Maj-Len Henriks-Eckerman² and Katri Suuronen¹

Contact Dermatitis, **72**, 387–397



- ❑ il 75% dei pz **HDDGE (+)** reagisce anche a **BDDGE**;
- ❑ poiché HDDGE è più frequentemente utilizzato gli autori assumono che i pz sensibilizzati a HDDGE hanno successivamente avuto una cross reazione a BDDGE.

Frequenza di sensibilizzazione agli indurenti

- In entrambi gli studi **MXDA** e **IPDA** risultano essere gli **indurenti più frequentemente positivi**; IPDA è frequentemente positivo perché molto utilizzato
- Nello studio finlandese **tris-DMP** (tris-dimetilaminometil fenolo) è frequentemente positivo (non testato nello studio tedesco)
- La frequenza di sensibilizzazione nello studio finlandese degli indurenti è:
MXDA > tris-DMP > IPDA > DETA (dietilentiamina)
- Uno studio sistematico delle sensibilizzazioni a ciascun indurente/diluyente non è stato ancora condotto sul territorio nazionale



Criteri per la selezione degli apteni del core*

- potenzialmente non cross-reagenti con DGEBA-R (Bisfenolo A epossidica resina – serie base);
- potenzialmente non cross-reagenti tra loro

1. 1,4 BUTANDIOLO DIGLICIDIL ETERE (BDDGE)	0.25%, vas	(diluente alifatico)
2. DIETILENTRIAMINA (DETA)	1.0%, vas	(indurente)
3. tris-DIMETILAMINOMETIL FENOLO (tris-DMP)	0.5%, vas	(indurente)
4. ISOFORONE DIAMINA (IPDA)	0.5%, vas**	(indurente)
5. m-XILILENDIAMINA (MXDA)	0.5%, vas** [non prodotto] [#]	(indurente)

*Aalto-Korte et al. Contact Dermatitis 2015 73, 336-342; Aalto-Korte et al. Contact Dermatitis 2015 72, 387-397; Geier et al. Contact Dermatitis 2015 73, 336-342; Geier et al. Contact Dermatitis 2015 74, 83-93

**anziché 0.1%, vas responsabile di falsi negativi (Aalto-Korte et al. Contact Dermatitis 2015 73, 336-342)

[#]Su richiesta AIFA SmartPractice ha pianificato la produzione di m-Xililendiamina 0.5%, vas per il 2025.

Criteri per la selezione degli apteni addizionali*

- accertata cross reattività non infrequente con DGEBA-R;
- accertata cross reattività non infrequente tra loro

1. BUTIL GLICIDIL ETERE (BGE) 0.25%, **vas** (diluente alifatico)

studio tedesco: sensibilizzazione frequente con basso potere allergizzante; poco utilizzato; sembra cross reagire con BDDGE

2. p-tert-BUTIL FENIL GLICIDIL ETERE 0.25%, **vas** (diluente aromatico)

degno di nota negli studi di entrambi i gruppi; sembra cross reagire con DGEBA-R e limitatamente con PGE e CGE

3. CRESIL DIGLICIDIL ETERE (CGE) 0.25%, **vas** (diluente aromatico)

*studio finlandese: sembra non cross reagire con PGE né con DGEBA-R;
nello studio tedesco cross reagisce con PGE; CGE e PGE poco utilizzati*

4. 1,6 ESANDIOLO DIGLICIDIL ETERE (HDDGE) 0.25%, **vas** (diluente alifatico)

*studio finlandese: cross reagisce con BDDGE;
studio tedesco: principale responsabile di sensibilizzazione tra i pz DGEBA-R (+), secondo a BDDGE nei pz DGEBA-R (-);
HDDGE più utilizzato □ sensibilizzazione primaria, sensibilizzazione a BDDGE □ cross reazione*

*Necessario conoscere la frequenza di utilizzo sul territorio per definire la collocazione core/addizionali;
dai dati del database SIDAPA BDDGE sembra essere più sensibilizzante di HDDGE*

Criteri per la selezione degli apteni addizionali*

- accertata cross reattività non infrequente con DGEBA-R;
- accertata cross reattività non infrequente tra loro

5. **FENIL DIGLICIDIL ETERE (PGE) 0.25%, vas** (diluente aromatico)

sembra cross reagire con DGEBA-R (Ponten et al. Contact Dermatitis 2004, 51 263-272)

6. **TRIETILENE TETRAMINA (TETA) 0.5%, vas** (indurente)

studio tedesco: sensibilizzante al pari di IPDA, ma essendo usato meno la % di sensibilizzati è inferiore

La Serie Integrativa Sistema Resine Epossidiche (ERS)

	APTENE PER PATCH TEST	%, <u>veicolo</u>	Autorizzazione <u>ope legis/AIC</u>
1	1,4-BUTANDIOLO DIGLICIL ETERE (BDDGE) <u>1,4-Butanediol diglycidyl ether</u> CAS 2425-79-8	0.25%, vas	NO
2	DIETILENE TRIAMINA (DETA) <u>Diethylenetriamine</u> CAS 111-40-0	1%, vas	SI
3	2,4,6-TRIS-(DIMETILAMMINO METIL) FENOLO (tris-DMP) <u>2,4,6-Tris(dimethylaminomethyl)phenol</u> CAS 90-72-2	0.5%, vas	NO
4	ISOFORONE DIAMINA (IPDA) <u>Isophorone diamine</u> CAS 2855-13-2	0.5%, vas	SI
5	m-XILILENDIAMINA (MXDA) <u>m-Xylylenediamine</u> CAS 1477-55-0	0.5%, vas*	NO

vas = vasellina, petrolatum; acq = soluzione acquosa

*Dai dati più recenti pubblicati in letteratura la concentrazione idonea è 0.5% in vasellina (Aalto-Korte et al. Contact Dermatitis 2015 73, 336-342).

La concentrazione dello 0.5% non è prodotta al momento, ma sarà disponibile nel 2025.

APTENE	CONCENTRAZIONE
<u>1,4-BUTANDIOLO DIGLICIL ETERE</u>	0.25% core
<u>1,6-ESANEDIOLO DIGLICIL ETERE</u>	0.25 % addizionali
<u>2,4,6-TRIS-(DIMETILAMMINO METIL) FENOLO</u>	0.5% core
<u>DIETILENE TRIAMINA</u>	1% core
<u>ETERE FENILGLICIDILICO</u>	0.25% eliminato
<u>ISOFORONE DIAMMINA</u>	0.1% core
<u>M-XILENE DIAMMINA</u>	0.1% core
<u>TRIETILENE TETRAMINA</u>	0.5% addizionali

APTENI ADDIZIONALI ALLA SERIE INTEGRATIVA SISTEMA RESINE EPOSSIDICHE DA TESTARE SU BASE CLINICO-ANAMNISTICA

1	<u>BUTIL GLICIDIL ETERE (BGE)</u> <u>Butyl glycidyl ether</u> CAS 2426-08-06	new	0.25%, vas	SI
2	<u>p-ter-BUTIL FENIL GLICIDIL ETERE</u> <u>p-tert-Butylphenyl glycidyl ether</u> CAS 3101-60-8	new	0.25%, vas	NO
3	<u>CRESIL DIGLICIDIL ETERE (CGE)</u> <u>Cresyl glycidyl ether</u> CAS 26447-14-3	new	0.25%, vas	SI
4	<u>1,6-ESANEDIOLO DIGLICIL ETERE (HDGE)</u> <u>1,6-Hexanediol diglycidyl ether</u> CAS 16096-31-4		0.25%, vas	NO
5	<u>FENIL GLICIDIL ETERE (PGE)</u> <u>Phenyl glycidyl ether</u> CAS 122-60-1	new	0.25%, vas	SI
6	<u>TRIETILENE TETRAMINA (TETA)</u> <u>Triethylenetetramine</u> CAS 112-24-3		0.5%, vas	SI

vas = vasellina, petrolatum; acq = soluzione acquosa

Serie Resine Epossidiche SIDAPA (2017)

Allergeni potenzialmente responsabili di DAC descritti sono > 5200
(de Groot AC, 2022)

Una quota importante è costituita da allergeni dell'ambito occupazionale, l'esposizione ai quali è soggetta a continui cambiamenti

Problemi e sfide nella diagnosi di DAC mediante patch test

L'utilizzo degli apteni è regolamentato dal framework normativo regolatorio dei medicinali

Gli apteni disponibili commercialmente non sono sufficienti a rispondere alle necessità diagnostiche

Occorre utilizzare apteni preparati *ad hoc* e materiale fornito dal paziente

Difficoltà nel reperire le materie prime, nella corretta formulazione dell'aptene veicolato, nell'utilizzo di procedure standardizzate e riproducibili riconducibili a preparazioni magistrali di prodotti medicinali

Elaborazione di un documento di assicurazione della qualità delle preparazioni estemporanee di *patch test*

È stato costituito il Sottogruppo Apteni del Tavolo tecnico di supporto della Farmacopea Ufficiale Italiana istituito presso il Ministero della Salute



redigere un **Capitolo Generale** da pubblicare nella **Farmacopea Ufficiale Italiana** per l'assicurazione della qualità della preparazione degli apteni per *patch test* nei casi in cui



non sia disponibile l'aptene con AIC, *ope legis* o prodotto in GMP in territorio europeo e autorizzato al commercio ai sensi della Determina 34/2024



sia necessario utilizzare il materiale fornito dal paziente

Grazie

m.nicotra@aifa.gov.it

aifa.gov.it

