

Risk assessment nella manipolazione delle terapie oncoematologiche a base di anticorpi monoclonali

Marzo 2014

Il Gruppo di Lavoro di approfondimento

Il presente lavoro è stato elaborato, sotto il coordinamento della Regione Emilia-Romagna, con il contributo di esperti in materia di sicurezza e di farmacisti responsabili dei laboratori di allestimento dei farmaci antiblastici.

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna

Dott. ssa Carati Daniela	Coordinamento Gruppo di Lavoro
Dott.ssa Martelli Luisa	Resp. Servizio Politica del Farmaco
Dott.ssa Sangiorgi Elisa	Servizio Politica del Farmaco
Dott.ssa Milvia Folegani	Servizio Sanità Pubblica

Esperti di Aziende sanitarie

Prof. Apostoli Pietro,	Medicina del Lavoro, Spedali Civili BS
Dott.ssa Bologna Sara	UO Farmacia AOU Parma
Dott.ssa Catalani Simona	Medicina del Lavoro, Spedali Civili BS
Dott. Govoni Celsino	Dip. Sanità Pubblica AUSL Modena
Dott.ssa Minguzzi Martina	UO Farmacia Oncologica IRST Forlì
Dott.ssa Stancari Alessandra	UO Farmacia AOU Bologna
Dott. Tovoli Daniele	SPP AUSL Bologna
Dott.ssa Zanardi Alessandra	UO Farmacia AOU Parma

Farmacisti dei Centri Unità Farmaci antiblastici della Rete Ospedaliera delle Farmacie Oncologiche (ROFO)

Dott.ssa Cesari Raffaella	AUSL Bologna
Dott.ssa Cherubini Chiara	AUSL Rimini
Dott.ssa Masini Carla	IRST Forlì
Dott.ssa Minguzzi Martina	IRST Forlì
Dott.ssa Petocchi Benedetta	AOSP-U Modena
Dott.ssa Riva Alessandra	AUSL Piacenza
Dott.ssa Rondoni Cristina	AUSL Ravenna
Dott.ssa Simonetta Sara	AOSP Reggio Emilia
Dott.ssa Sferra Stella	AOSP-U Ferrara
Dott.ssa Stancari Alessandra	AOSP-U Bologna
Dott.ssa Trentini Monica	AUSL Modena
Dott.ssa Viani Nilla	AUSL Modena
Dott.ssa Zanardi Alessandra	AOSP-U Parma
Dott.ssa Zoboli Daniela	AUSL Reggio Emilia

La Rete Ospedaliera delle Farmacie Oncologiche

© Regione Emilia Romagna 2014

Tutti i diritti riservati. La riproduzione in parte o totale, o la traduzione di questo documento non sono consentite

Obiettivi del documento

La Rete Ospedaliera delle Farmacie Oncologiche (ROFO) è costituita dall'insieme delle farmacie ospedaliere della Regione Emilia-Romagna coinvolte nel percorso terapeutico del paziente onco-ematologico.

Tra i temi d'approfondimento della Rete, gli aspetti relativi all'allestimento delle terapie presso le Unità Centralizzate (Unità Farmaci Antiblastici, UFA) rivestono particolare interesse.

In tale contesto si sviluppa il presente documento volto ad analizzare le informazioni attualmente disponibili sui rischi correlati alla manipolazione degli anticorpi monoclonali, farmaci a bersaglio molecolare che svolgono un ruolo sempre più ampio nel trattamento di numerose patologie, non esclusivamente confinate all'ambito oncologico.

L'interesse al tema scaturisce da una revisione della letteratura scientifica che evidenzia una generale carenza e discordanza di dati in merito al rischio occupazionale derivante dall'esposizione a queste molecole.

Questo lavoro si propone di analizzare le fonti di letteratura e di descrivere le procedure d'allestimento in atto nelle Aziende regionali al fine di

- Ø rendere disponibile un documento che richiami la valutazione di esperti a livello nazionale (INAIL ex ISPESL) per adozione di idonee misure di sicurezza
- Ø implementare tale documento a livello locale (collaborazione da parte delle UFA con il Servizio di Protezione e Prevenzione Aziendale, SPPA)
- Ø giungere ad una modalità di preparazione omogenea e standardizzata a livello regionale, nell'ottica di una maggior sicurezza per i pazienti e gli operatori.

Riferimenti normativi

Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'Agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n.1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE della Commissione.

Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006.

Decreto Legislativo 14 marzo 2003, n. 65 "Attuazione delle direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 87 del 14 aprile 2003 - Supplemento Ordinario n. 61

Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 Testo coordinato con il D.Lgs. 3 agosto 2009, n. 106

"Testo Unico sulla salute e sicurezza sul lavoro" Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. (Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008 - Suppl. Ordinario n. 108)

(Decreto integrativo e correttivo: Gazzetta Ufficiale n. 180 del 05 agosto 2009 - Suppl. Ordinario n. 142/L)

Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali

Regolamento (CE) n. 453/2010 della Commissione del 20 maggio 2010 recante modifica del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH)

Introduzione

La maggior parte delle molecole impiegate come antitumorali agiscono inibendo o rallentando la veloce proliferazione delle cellule neoplastiche per interazione diretta con il DNA o l'RNA cellulare. La scarsa selettività di tali farmaci può tuttavia causare lesioni anche ai tessuti normali in rapida crescita. Valutazioni approfondite di organismi internazionali (World Health Organisation International Agency for Research on Cancer -IARC-) elencano numerosi chemioterapici antiblastici tra le sostanze cancerogene per l'uomo o sospette tali (Ciclofosfamide ed Etoposide ne sono un esempio)¹.

Per quanto riguarda i rischi dovuti alla manipolazione dei chemioterapici antiblastici, la legislazione vigente italiana prevede che essa avvenga secondo le procedure documentate dalle "Linee guida per la sicurezza dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario" (Gazzetta ufficiale n. 236 del 7 ottobre 1999 e successivi aggiornamenti).

Il farmacista dell'UFA (Unità Farmaci Antiblastici) è responsabile dell'adesione alle procedure d'allestimento e collabora con i referenti per la valutazione e gestione del rischio nella individuazione delle modalità operative a tutela della sicurezza degli operatori.

Da molti anni la ricerca di molecole caratterizzate da una sempre maggiore efficacia terapeutica e da una minore tossicità ha condotto all'introduzione degli anticorpi monoclonali (Monoclonal Antibodies - MABs - classe ATC L01XC) nella pratica clinica (1986)². Tali molecole agiscono con maggiore specificità sulla cellula cancerosa e rappresentano un gruppo eterogeneo di principi attivi sia per la varietà del loro meccanismo d'azione farmacologico, che la loro diversa natura chimico-fisica. Ciò ostacola la definizione della loro potenziale tossicità e rende fondamentale l'identificazione di misure preventive adeguate alla riduzione del rischio correlato al loro impiego in terapia^{3, 4}.

La letteratura scientifica (studi preclinici e clinici, revisioni sistematiche, metanalisi, Linee Guida), il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e le Schede di

Sicurezza (SDS) relativi ai principali MABs impiegati in ambito onco-ematologico non contengono dati sulla tossicità correlata all'esposizione cronica a basse dosi in ambiente sanitario.

In base alla Direttiva 67/548/CEE, che verrà completamente abrogata dal Regolamento CLP il 1° giugno 2015, l'obiettivo nella classificazione di sostanze pericolose è quello di identificare le proprietà fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche di sostanze e preparazioni che possono costituire un rischio durante il normale utilizzo o manipolazione.

Una prima definizione di farmaco pericoloso è stata elaborata nel 1990 dall'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Sulla base di studi condotti su uomini o animali i farmaci sono classificati come pericolosi se possiedono proprietà genotossiche, cancerogene, teratogene o se sono in grado di causare severi danni agli organi⁵.

Tale definizione è stata ripresa ed aggiornata dal National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) nel 2004, tenendo in considerazione la potenziale tossicità associata ai farmaci di più recente generazione.⁶ Secondo il NIOSH un farmaco si può considerare pericoloso quando mostra una o più delle seguenti sei caratteristiche sull'animale o sull'uomo:

- (1) Carcinogenicità;
- (2) Teratogenicità o altro tipo di tossicità dello sviluppo;
- (3) Tossicità sulla riproduzione;
- (4) Tossicità d'organo a basse dosi;
- (5) Genotossicità;
- (6) Nuovi farmaci con struttura e profilo di tossicità simili a quelli di farmaci già esistenti e considerati pericolosi per la presenza di una delle precedenti cinque proprietà⁶.

A partire dal 21 gennaio 2009 è entrato in vigore nell'Unione Europea il Regolamento (CE) n.1272/2008 (Regolamento CLP - Classification, Labelling, Packaging) che rappresenta la Nuova Normativa che nell'ambito di diversi provvedimenti in materia di sostanze e miscele chimiche detta i criteri di classificazione di pericolosità delle sostanze.

A partire dal 1 dicembre 2010, per classificare la pericolosità delle sostanze, è necessario fare riferimento a questo nuovo Regolamento europeo.

Tuttavia in Italia per la classificazione delle miscele di sostanze pericolose è possibile ancora fare riferimento, fino al 1° giugno 2015, al D.Lgs. 14 marzo 2003, n. 65.

Di conseguenza per l'individuazione della pericolosità delle miscele nella valutazione del rischio da agenti chimici pericolosi, cancerogeni e mutageni ai sensi del decreto legislativo 9 aprile 2008, n.81 e s.m.i. (D.Lgs.81/08) si può fare ancora riferimento ai criteri dettati da questa normativa.

Vi è da sottolineare comunque che gli anticorpi monoclonali (MABs) sono principi attivi farmaceutici formati da sequenze di aminoacidi aventi gruppi funzionali specifici e pertanto sono sostanze chimiche ad uso umano per le quali non si applica esplicitamente la normativa di prodotto in materia di classificazione, etichettatura ed imballaggio delle sostanze e delle miscele pericolose.

Inoltre non ha nessun significato giuridico fare riferimento alle Schede di Dati di Sicurezza (SDS) che in questo caso sono un sistema specifico di informazione assolutamente volontario, non obbligatorio e non previsto dal Regolamento (CE) n.

726/2004, dalla direttiva 2001/83/CE del 6/11/2001 e pertanto non perseguibile nelle inaccuratezze e carenze di informazioni obbligatorie prescritte dal Regolamento (UE) n. 453/2010 del 20/05/2010.

Da un'approfondita caratterizzazione del rischio non si può escludere in alcun modo che i MABs citati non siano agenti chimici pericolosi ai sensi dell'art. 222 D.Lgs. 81/08 e pertanto l'applicazione legale della normativa in materia di sostanze pericolose imporrebbe, se ovviamente questa fosse applicabile puntualmente, che questi nell'ambito della normativa sulla tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori possano essere considerati agenti chimici pericolosi ed in alcuni casi anche agenti cancerogeni e/o mutageni in relazione alla potenziale esposizione dei lavoratori addetti e alla particolare fattispecie dell'evento espositivo legato alla puntura incidentale.

A seguito di un'approfondita valutazione del rischio da agenti chimici pericolosi, cancerogeni e mutageni ai sensi del D.Lgs. 81/08 ed in considerazione alle evidenze e alle incertezze insite negli studi tossicologici attualmente disponibili, la normativa di prodotto (CLP) e la normativa sociale (D.Lgs. 81/08) impongono l'adozione del principio di precauzione da parte del datore di lavoro.

Pertanto è giuridicamente corretto che il datore di lavoro nel percorso che lo conduce alla valutazione del rischio da agenti chimici pericolosi, cancerogeni e mutageni, consideri una classificazione di pericolosità degli anticorpi monoclonali in compliance con il Regolamento CLP in quanto questo rappresenta il riferimento giuridico che detta anche nei luoghi di vita e di lavoro i criteri per la classificazione delle sostanze pericolose in tutta l'Unione Europea.

Del resto anche il documento della Commissione Consultiva ex art.6 D.Lgs.81/08, approvato in data 28/11/2012, indica l'obbligo per il datore di lavoro di classificare e definire gli agenti chimici pericolosi, cancerogeni e mutageni secondo il suddetto Regolamento CLP, al fine di:

- valutare il rischio da agenti chimici pericolosi ai sensi del Titolo IX Capo I D.Lgs.81/08;
- valutare l'esposizione da agenti cancerogeni e/o mutageni ai sensi del Titolo IX Capo II D.Lgs.81/08.

Dal punto di vista prettamente giuridico è sostenibile che per la valutazione del rischio da agenti chimici pericolosi nei luoghi di lavoro si possano impiegare procedure di calcolo, algoritmi, modelli per la valutazione del rischio chimico e pertanto anche modelli adottati da Aziende Sanitarie della Regione Emilia-Romagna, Toscana e Lombardia, ma esclusivamente solo nel caso in cui vi sia la certezza classificatoria e quando l'agente chimico non sia anche un agente cancerogeno/mutageno di categoria 1A e 1B secondo il Regolamento CLP.

Pertanto se la misurazione per valutare l'esposizione inalatoria e cutanea ad agenti cancerogeni/mutageni è obbligatoria, non lo è sicuramente per gli agenti chimici pericolosi, la cui valutazione del rischio da parte del datore di lavoro è obbligatoria ancora prima del momento di impiego dei MABs nelle fasi di preparazione nei laboratori ospedalieri.

Per le considerazioni sopra riportate, si afferma che per la manipolazione degli anticorpi monoclonali, pur nell'incertezza classificatoria dettata dall'assenza di evidenze riscontrate in relazione alla mutagenesi e alla cancerogenesi, sulla base del principio generale di precauzione, dettato dai Regolamenti Europei delle sostanze

chimiche, la tutela dei lavoratori deve essere applicata ai più elevati livelli tecnicamente e concretamente possibili, indipendentemente dall'applicazione corretta di modelli nazionali ed europei di valutazione del rischio chimico.

Il principio di precauzione impone che nell'impiego dei MABs si debbano adottare le misure specifiche di prevenzione e protezione in completa conformità agli artt.225, 226, 229, 230 del Titolo IX Capo I D.Lgs.81/08, dato che si ritiene che, pur in assenza di informazioni connesse alle proprietà cancerogene/mutagene, il rischio chimico dei lavoratori sia da considerare sempre al di sopra del rischio irrilevante per la salute.

Pertanto in caso di esposizione ad agenti cancerogeni/mutageni, il datore di lavoro sarà tenuto ad applicare completamente il Titolo IX Capo II D.Lgs. 81/08.

Una recente revisione sistematica della letteratura scientifica ha valutato quali delle caratteristiche sopraelencate possono essere associate agli anticorpi monoclonali.

Non si riscontra nessuna evidenza che dimostri le proprietà genotossiche o carcinogene delle molecole in esame⁴. Secondo le linee guida dell'International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Humane Use (ICH) "I test di carcinogenicità standard sono generalmente inappropriati per i prodotti farmaceutici di derivazione biotecnologica"⁷. Non è inoltre rilevabile alcuno studio di tossicità a lungo termine e nessuna classificazione da parte di organismi internazionali (IARC)⁴.

La necessità di effettuare studi di tossicità riproduttiva dipende dal prodotto, dalla sua indicazione terapeutica e dalla popolazione target⁷.

Ad oggi test di teratogenicità o tossicità sullo sviluppo sono stati condotti a lungo termine solo su animali e per le molecole: bevacizumab, rituximab e trastuzumab. In particolare non è stata rilevata alcuna informazione in merito all'utilizzo di tali prodotti in gravidanza, ad eccezione di alcuni casi di oligoidramnios (condizione della gravidanza caratterizzata dalla presenza di una riduzione quantitativa del liquido amniotico) registrati in fase post-marketing in donne gravide trattate con trastuzumab⁸.

La potenziale teratogenicità degli anticorpi monoclonali potrebbe derivare dalla loro stessa natura e dal loro meccanismo d'azione. Le molecole appartenenti alla sottoclasse anticorpale IgG2 sono in grado di attraversare la placenta esponendo il feto ad alte concentrazioni di farmaco^{4,9}.

Gli anticorpi bevacizumab, cetuximab e trastuzumab interferiscono con le vie di trasduzione del segnale mediate dal Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), dal recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGFR), e dal Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2), rispettivamente, coinvolti nello sviluppo fetale (organogenesi, proliferazione e sviluppo cellulare).

A seguito della somministrazione endovenosa di rituximab è stata documentata, in studi pre-clinici e clinici, una riduzione dose-dipendente dei linfociti B fetali^{4,8}.

Gli effetti avversi degli anticorpi monoclonali sono rappresentati specialmente da reazioni allergiche o immunogeniche³. Tale tipo di tossicità aumenta proporzionalmente in base alla quota di proteine di origine murina presenti nella molecola. Pertanto il potere allergizzante degli anticorpi monoclonali può essere così categorizzato⁴:

- Anticorpi murini (suffisso "omab"): alto potenziale di sensibilizzazione;

- Anticorpi chimerici (suffisso "ximab"): medio potenziale di sensibilizzazione;
- Anticorpi umanizzati (suffisso "zumab"): basso potenziale di sensibilizzazione;
- Anticorpi umani (suffisso "umab"): nessun potenziale di sensibilizzazione.

Le reazioni causate dall'interazione dei MABs con il sistema immunitario dei soggetti esposti possono includere: ^{11,12}

- Formazione di anticorpi neutralizzanti (allergia o anafilassi)
- Cross-reattività con proteine endogene fondamentali per l'organismo
- Aumento dell'attività del sistema immunitario (sindromi infiammatorie sistemiche, "cytokine storm")

Le informazioni al momento disponibili non permettono di definire se gli effetti tossici prodotti causano reazioni di entità più o meno grave in pazienti immunocompromessi o operatori sanitari immunocompetenti professionalmente esposti⁴.

L'esposizione può avvenire tramite inalazione, contatto, assorbimento attraverso la pelle, ingestione o iniezione e può essere favorita da operazioni di manipolazione quali la generazione di aerosol durante le operazioni di ricostituzione dei farmaci liofilizzati o diluizioni, il contatto con superfici o fiale contaminate.

I valori limite di esposizione professionale a sostanze pericolose rappresentano un importante strumento per assicurare condizioni che tutelino la salute degli operatori esposti nell'ambiente di lavoro. Nel 1971 l'International Labour Office (ILO) propose la definizione di uno standard accettato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1981 e denominato limite di esposizione professionale (Occupational exposure limits – OELs). Per farmaci tossici o di elevata potenza manipolati nell'ambito di industrie farmaceutiche sono stati identificati OELs inferiori a 10mcg/m³. Nel caso degli anticorpi monoclonali tali limiti non sono stati adeguatamente definiti³.

Il rischio di esposizione ad un farmaco dipende dalla sua biodisponibilità dopo assorbimento (ovvero dalla quota di molecola in grado di raggiungere immodificata il circolo sistemico). L'assorbimento di anticorpi monoclonali per via orale o attraverso la cute è ostacolato dalla loro stessa natura proteica: nel primo caso per la denaturazione enzimatica a cui sono sottoposti nel tratto gastro-intestinale e nel secondo per l'elevato peso molecolare che ne impedisce il passaggio transcutaneo.

La deposizione polmonare delle particelle inalate (aerosol) dipende dalla loro dimensione, particolare che in merito all'esposizione occupazionale ad anticorpi monoclonali non è stato sperimentalmente definito. La biodisponibilità dopo inalazione di sostanze con alto peso molecolare (>100kDa) come gli anticorpi monoclonali è comunque al massimo del 5%.

L'esposizione per via endovenosa o sottocutanea a cui segue una biodisponibilità significativa del prodotto può avvenire solo nel caso di iniezioni accidentali durante la sua manipolazione .

Secondo Halsen et al. è possibile classificare gli anticorpi monoclonali in base al rischio occupazionale in due principali categorie⁴:

- Gruppo 1: anticorpi monoclonali che comportano un alto o moderato rischio per la salute (rientrano in questa classe bevacizumab, cetuximab, rituximab e trastuzumab, farmaci che hanno mostrato teratogenicità o tossicità fetale in studi condotti su animali o uomini). Tali molecole devono essere manipolate in

Laboratori dedicati e adeguatamente attrezzati con strutture e dispositivi medici che proteggano l'operatore da eventuale esposizione;

- Gruppo 2: anticorpi monoclonali che comportano un basso rischio per la salute. Attualmente nessuno degli anticorpi monoclonali che trova indicazione nella terapia antitumorale appartiene a questa categoria.

La classificazione sopra riportata è condivisa anche da Langford et al. che include anche infliximab (principio attivo non dell'area oncologica nel gruppo degli anticorpi da manipolare esclusivamente in ambienti dedicati).

L'analisi di Langford tuttavia si basa solo su dati di tossicità derivanti dall'uso terapeutico ed in particolare correlati alle reazioni immunopatologiche causate dai farmaci.³

In base alle informazioni raccolte la definizione del rischio occupazionale da anticorpi monoclonali risulta critica:^{7,13,14}

- alcuni dei criteri che identificano i farmaci pericolosi, non sono adeguati per molecole proteinogeniche su cui non sono applicabili i convenzionali test di tossicità;
- gli studi di tossicologia condotti sull'uomo sono ancora pochi (i risultati delle ricerche precliniche spesso non sono trasferibili);
- gli effetti tossici degli anticorpi monoclonali sono stati definiti in maggior parte dopo somministrazione parenterale di dosi terapeutiche e potrebbero non essere paragonabili a quelli derivanti da esposizione professionale, potenzialmente cronica, e a bassi dosaggi;
- un potenziale effetto sinergico o additivo dovrebbe essere considerato nel caso della manipolazione di più anticorpi monoclonali nello stesso ambiente di lavoro.

In sintesi

La quantificazione del rischio occupazionale correlato alla manipolazione dei MABs è ancora oggetto d'indagine: i dati disponibili si riferiscono a studi preclinici e alla somministrazione parenterale di dosi terapeutiche e potrebbero pertanto non essere trasferibili o paragonabili a quelli derivanti dall'esposizione professionale.

In carenza di informazioni sulle proprietà cancerogene e mutagene delle molecole considerate, è necessario applicare misure di prevenzione e protezione di tipo tecnico, organizzativo, procedurale, come previsto dal D. Lgs. 81/2008, al fine di limitare l'esposizione dell'operatore.

Si rimarca quindi che, durante la manipolazione degli anticorpi monoclonali, pur nell'incertezza classificatoria dettata dall'assenza di evidenze riscontrate in relazione alla mutagenesi e alla cancerogenesi, e sulla base del principio generale di precauzione dettato dai Regolamenti Europei delle sostanze chimiche, la tutela dei lavoratori deve essere applicata ai più elevati livelli tecnicamente e concretamente possibili, indipendentemente dall'applicazione corretta di modelli nazionali ed europei di valutazione del rischio chimico. (Principio ALARA: As low as reasonably achievable)

Considerando il principio ALARA, per manipolare le molecole si devono adottare misure di sicurezza (generali e individuali) e procedure specifiche, sia in fase di preparazione che di somministrazione e smaltimento, in base al Documento di Valutazione del Rischio elaborato dal Servizio preposto in ogni Azienda sanitaria.

L'intento di questo documento è in ultima analisi quello di suscitare un interesse a livello scientifico e istituzionale al problema e di giungere ad una posizione regionale omogenea a garanzia della sicurezza e salute dei lavoratori.

La seguente tabella sintetizza i dati contenuti nella letteratura scientifica, negli RCP e nelle SDS dei principali MABs impiegati in terapia farmacologica per via parenterale (Tabella 1). Sulla base dell'entità degli effetti avversi riportati è stato descritto^{3,4} il potenziale rischio associato alla manipolazione delle molecole in ambiente sanitario ed in particolare le misure precauzionali da adottare in un laboratorio centralizzato che si occupa del loro allestimento.

Principio attivo - Specialità medicinale	Mutagenicità ed effetti cancerogeni 4,8,14,15	Tossicità sul feto 4,8,14,15	Effetti sulla fertilità 4,8,14,15	Gravidanza ed allattamento ^{4,8,14,15}	I per- sensibilità 4,8,14,15	Rischio per la salute secondo Langford et al. 3 e raccomandazioni d'uso per la manipolazione ¹⁴
Alemtuzumab - Mabcampath® Anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1)	Nessuno studio a breve o lungo termine è stato condotto con MabCampath per valutare il potenziale cancerogeno e mutageno.	Nessuno studio è stato condotto per valutare la tossicità di alemtuzumab sul feto. Tuttavia, poiché le IgG umane attraversano la barriera placentare, MabCampath potrebbe provocare una potenziale deplezione dei linfociti B e T del feto. Pertanto l'uso di MabCampath è controindicato in gravidanza	Non si sono condotti studi su MabCampath riguardo ad un suo eventuale impatto sulla fertilità. Non è noto se MabCampath possa incidere sulla capacità riproduttiva umana.	Non è noto se MabCampath venga escreto nel latte materno. Se si rende necessario il trattamento, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo la terapia con MabCampath.	Nessuna evidenza riscontrata.	RISCHIO PER LA SALUTE ELEVATO ³ Nel 2010 NIOSH aveva classificato Alemtuzumab come sostanza pericolosa da maneggiare dagli operatori sanitari con opportune misure precauzionali. ⁶ (Nella recente versione del 2012 Alemtuzumab è stato detabellato ¹⁶) Le donne incinte o che cercano di diventarlo non devono manipolare MabCampath. ⁸ Prendere misure precauzionali durante l'allattamento ¹⁴ . Le strutture preposte allo stoccaggio e/o manipolazione devono essere dotate di struttura lavaocchi e doccia di sicurezza. Il personale esposto deve munirsi di DPI (mascherina, guanti, occhiali protettivi con visiera laterale). In caso di contatto con occhi e/o pelle lavare con abbondante acqua eliminando gli indumenti eventualmente contaminati. In caso di inalazione portare la persona all'aria aperta. ¹⁴

Principio attivo - Specialità medicinale	Mutagenicità ed effetti cancerogeni 4,8,14,15	Tossicità sul feto 4,8,14,15	Effetti sulla fertilità 4,8,14,15	Gravidanza ed allattamento ^{4,8,14,15}	I per- sensibilità 4,8,14,15	Rischio per la salute secondo Langford et al. 3 e raccomandazioni d'uso per la manipolazione ¹⁴
Bevacizumab - Avastin® Anticorpo monoclonale umanizzato(IgG1)	Nessuna evidenza riscontrata.	Embriotossico e teratogeno nei topi e nel coniglio. Bevacizumab agisce bloccando il legame del ligando endogeno al recettore EGFR, coinvolto nelle diverse fasi dello sviluppo fetale: organogenesi, proliferazione e differenziazione cellulare. Esiti fatali a carico del feto sono stati osservati a tutti i dosaggi. Nessuna evidenza riscontrata sull'uomo.	Gli studi effettuati sull'animale circa la tossicità legata alla somministrazione di dosi multiple hanno fatto rilevare un'inibizione della maturazione dei follicoli ovarici e una riduzione/assenza di corpi lutei, con la conseguente riduzione del peso di ovaie e utero, nonché del numero di cicli mestruali. Le evidenze disponibili rivelano un possibile effetto avverso sulla fertilità della donna, ancora non provato.	Uno studio condotto su ratti e topi ha evidenziato, a seconda della dose, un aumento dell'incidenza di aborti. Possibile rischio, in accordo con il meccanismo d'azione, di pre-eclampsia (gestosi). Non è noto se il bevacizumab sia escreto nel latte materno. Poiché le IgG materne vengono escrete nel latte l'allattamento è da evitare durante la gravidanza e nei 6 mesi successivi la terapia.	Nessuna evidenza riscontrata.	RISCHIO PER LA SALUTE ELEVATO ³ Non sono noti pericoli particolari, ciononostante il personale esposto deve munirsi di dispositivi di protezione individuale (guanti ed occhiali protettivi). In caso di contatto risciacquare con abbondante acqua corrente per 10' a palpebra aperta. Evitare il contatto con la pelle e rimuovere gli indumenti eventualmente contaminati. In caso di inalazione accidentale spostare la persona coinvolta all'aria aperta. ¹⁴

Principio attivo - Specialità medicinale	Mutagenicità ed effetti cancerogeni 4,8,14,15	Tossicità sul feto 4,8,14,15	Effetti sulla fertilità 4,8,14,15	Gravidanza ed allattamento ^{4,8,14,15}	I per- sensibilità 4,8,14,15	Rischio per la salute secondo Langford et al. 3 e raccomandazioni d'uso per la manipolazione ¹⁴
Cetuximab - Erbix® Anticorpo monoclonale chimerico (IgG)	Nessuna evidenza riscontrata.	Rischi potenziali associati al meccanismo d'azione: cetuximab blocca il legame del ligando endogeno al recettore EGFR, coinvolto nelle diverse fase dello sviluppo fetale (organogenesi, proliferazione e differenziazione cellulare). Uno studio di tossicità embrio-fetale in scimmie Cynomolgus non ha rilevato segni di teratogenicità Nessuna evidenza riscontrata sull'uomo.	Studi di tossicità a dose ripetuta su primati hanno evidenziato una diminuzione del numero di cicli mestruali. Nessuno studio è stato condotto per determinare gli effetti di cetuximab sulla fertilità maschile e femminile nell'uomo.	Uno studio su primati ha evidenziato, a seconda della dose, un aumento dell'incidenza di aborti. Poiché le IgG sono escrete nel latte materno, non essendo disponibili dati sufficienti, le donne non devono allattare al seno durante la terapia con cetuximab e nei due mesi successivi. Possibile rischio, in accordo con il meccanismo d'azione, di pre-eclampsia (gestosi).	Sensibilizzazi one per inalazione.	RISCHIO PER LA SALUTE ELEVATO ³ In caso di contatto risciacquare con abbondante acqua corrente a palpebra aperta. Evitare il contatto con la pelle, rimuovere gli indumenti eventualmente contaminati. In caso di inalazione accidentale spostare la persona coinvolta all'aria aperta. In caso di ingestione involontaria indurre il vomito. ¹⁴

Principio attivo – Specialità medicinale	Mutagenicità ed effetti cancerogeni 4,8,14,15	Tossicità sul feto 4,8,14,15	Effetti sulla fertilità 4,8,14,15	Gravidanza ed allattamento 4,8,14,15	I per- sensibilità 4,8,14,15	Rischio per la salute secondo Langford et al. 3 e raccomandazioni d'uso per la manipolazione ¹⁴
Ofatumumab – Arzerra ® Anticorpo monoclonale umano	Nessuna evidenza riscontrata.	Studi preclinici non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale.	Nessuno studio è stato condotto per determinare gli effetti di ofatumumab sulla fertilità maschile e femminile nell'uomo e/o nell'animale.	L'effetto sulla gravidanza umana e sull'allattamento non è noto. Tuttavia, essendo le IgG umane secrete nel latte materno l'allattamento dovrebbe essere interrotto per tutta la durata del trattamento con ofatumumab e nei 12 mesi successivi.	Nessuna evidenza riscontrata.	Nessuna evidenza in letteratura. Il rischio da inalazione è trascurabile. In caso di ingestione accidentale non tentare di indurre il vomito, piuttosto sciogliere la bocca e sommministrare abbondante acqua. In caso di contatto accidentale con la pelle togliere gli indumenti e lavare la zona esposta con grandi quantità di acqua, possono verificarsi reazioni anche ritardate, contattare il medico se necessario. A seguito di contatto con occhi lavare per almeno 15' con acqua a palpebra aperta. ¹⁴

Principio attivo – Specialità medicinale	Mutagenicità ed effetti cancerogeni 4,8,14,15	Tossicità sul feto 4,8,14,15	Effetti sulla fertilità 4,8,14,15	Gravidanza ed allattamento ^{4,8,14,15}	I per- sensibilità 4,8,14,15	Rischio per la salute secondo Langford et al. 3 e raccomandazioni d'uso per la manipolazione ¹⁴
Panitumumab - Vectibix® Anticorpo monoclonale umano (IgG2)	Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale cancerogeno e mutageno di Panitumumab	<p>Panitumumab è abortivo e può causare morte fetale nelle scimmie Cynomolgus se somministrato durante l'organogenesi a dosi approssimativamente equivalenti alla dose raccomandata nell'uomo.</p> <p>Non noto il rischio potenziale per gli esseri umani. Tuttavia, è stato osservato come l'EGFR sia implicato nel controllo dello sviluppo prenatale e possa essere essenziale nello sviluppo dell'embrione, affinché organogenesi, proliferazione e differenziazione avvengano normalmente. Le IgG umane attraversano la barriera placentare e panitumumab potrebbe essere trasmesso dalla madre al feto. Donne in età fertile devono adottare opportune misure contraccettive fino a sei mesi dall'ultima somministrazione di Vectibix.</p>	<p>Studi condotti su primati hanno dimostrato che panitumumab può prolungare i cicli mestruali, causare amenorrea e ridurre la fertilità: questo è stato riscontrato a tutte le dosi valutate.</p> <p>Valutazioni microscopiche sugli organi riproduttivi di maschi di scimmia Cynomolgus ottenute da studi sulla tossicità a dosi ripetute, non hanno evidenziato differenze rispetto alle scimmie di controllo. Non sono stati condotti studi formali di fertilità sull'uomo</p>	Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Vectibix sulle donne in gravidanza.	Nessuna evidenza riscontrata	Nessuna evidenza in letteratura. Evitare il contatto con la pelle, con gli occhi e con l'abbigliamento, usando dispositivi adatti in base all'attività svolta. In caso di ingestione accidentale non indurre il vomito se non sotto stretta sorveglianza di un clinico. La ventilazione dell'ambiente deve essere adeguata per minimizzare l'esposizione. ¹⁴

Principio attivo - Specialità medicinale	Mutagenicità ed effetti cancerogeni 4,8,14,15	Tossicità sul feto 4,8,14,15	Effetti sulla fertilità 4,8,14,15	Gravidanza ed allattamento 4,8,14,15	I per- sensibilità 4,8,14,15	Rischio per la salute secondo Langford et al. 3 e raccomandazioni d'uso per la manipolazione 14
Rituximab MabThera® Anticorpo monoclonale chimerico (IgG1)	Nessuna evidenza riscontrata	Studi di tossicità evolutiva sono stati condotti nelle scimmie Cynomolgus e hanno dimostrato che non c'è evidenza di tossicità per il feto. Nella prole delle madri animali esposte a MabThera è stata osservata la deplezione delle cellule B durante la fase postnatale. La conta delle cellule B è ritornata ai valori normali in questi animali entro 6 mesi dalla nascita e non ha compromesso le reazioni alla immunizzazione. Le immunoglobuline IgG oltrepassano la barriera placentare. In neonati nati da madri esposte a rituximab durante la gravidanza sono state riportate transitoria deplezione delle cellule B e linfocitopenia. Casi clinici di temporanea linfopenia, associati ad una riduzione dose dipendente delle cellule B.	Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile o femminile.	Non si sa se il rituximab venga escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché le IgG materne sono escrete nel latte umano e il rituximab è stato rilevato nel latte di primati, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con MabThera e nei 12 mesi successivi.	Sensibilizzazi one per inalazione.	RISCHIO PER LA SALUTE MODERATO ³ Non sono noti pericoli particolari, ciononostante il personale esposto deve munirsi di dispositivi di protezione individuale (guanti ed occhiali protettivi). In caso di contatto con gli occhi risciacquare a palpebra aperta per 10' con abbondante acqua corrente. Evitare il contatto con la pelle, rimuovere immediatamente gli indumenti contaminati e lavare con acqua e sapone la zona interessata (non utilizzare altri solventi). In caso di inalazione accidentale spostare la persona coinvolta all'aria aperta. ¹⁴

Principio attivo - Specialità medicinale	Mutagenicità ed effetti cancerogeni 4,8,14,15	Tossicità sul feto 4,8,14,15	Effetti sulla fertilità 4,8,14,15	Gravidanza ed allattamento ^{4,8,14,15}	I per- sensibilità 4,8,14,15	Rischio per la salute secondo Langford et al. 3 e raccomandazioni d'uso per la manipolazione ¹⁴
Trastuzumab - Herceptin® Anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1)	Cancerogenesi: nessuna evidenza riscontrata Genotossicità: Herceptin non è genotossico	Rischi potenziali associati al meccanismo d'azione (trastuzumab blocca il legame del ligando endogeno al recettore EGFR, coinvolto nelle diverse fase dello sviluppo fetale: organogenesi, proliferazione e differenziazione cellulare). Uno studio su scimmie Cynomolgus con dosi fino a 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale non ha evidenziato alcun danno per il feto. Dopo commercializzazione, sono stati riportati casi di oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare del feto ad esito fatale.	Non si è avuta alcuna evidenza di tossicità sulla fertilità femminile e maschile.	Uno studio condotto su scimmie Cynomolgus durante l'allattamento, con dosi 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo, ha dimostrato che il trastuzumab è secreto nel latte. Studi post- marketing hanno evidenziato un possibile rischio di oligoidramnios o anidramnios, con esito spesso embrioletale. Non è noto se il trastuzumab sia secreto nel latte materno umano. Poiché le IgG1 umane sono secrete nel latte materno umano e non è noto il rischio potenziale di danno per il feto, le donne in terapia con trastuzumab non devono allattare.	Nessuna evidenza riscontrata	RISCHIO PER LA SALUTE ELEVATO³ L'allestimento deve essere condotto da un operatore sanitario con tecnica asettica per assicurare la sterilità della soluzione finale utilizzando gli opportuni DPI (maschera, guanti, cuffia, camice...). Le tecniche adottate devono minimizzare la formazione di aerosol. ¹⁴

NOTA generale riportata in RCP : "L'allestimento deve essere condotto da un operatore sanitario con tecnica asettica per assicurare la sterilità della soluzione finale" (camice, guanti, maschera)

In carenza di informazioni chiare ed univoche sui rischi in ambito occupazionale, il Gruppo ROFO ha ritenuto opportuno ampliare il tavolo di lavoro coinvolgendo nell'analisi il Laboratorio di Bioscienze dell'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e Cura dei Tumori (IRST) che, nel maggio 2012, ha presentato una relazione sul "Ruolo dei meccanismi biologici degli anticorpi monoclonali nell'ottica della sicurezza" (si riporta un breve estratto in allegato). Tale approfondimento ha posto l'accento su un'impostazione di tipo cautelativo in base al principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable) al fine di indirizzare, in mancanza di certezze supportate da evidenze scientifiche, le attività di salvaguardia della salute attraverso la riduzione del rischio al livello più basso ragionevolmente ottenibile.

Per valutare le modalità di manipolazione degli anticorpi monoclonali adottate nei Laboratori centralizzati della Regione Emilia-Romagna, il Gruppo ROFO ha condotto un'indagine conoscitiva riportata in Tabella 2.

Inoltre, si è indagato quali DPI per farmaci citotossici sono impiegati presso le singole UFA per la manipolazione dei MAB. (Tabella3)

Successivamente sono stati coinvolti il Servizio di Medicina del Lavoro degli Spedali Civili di Brescia ed alcuni esperti regionali in materia di prevenzione e protezione per sicurezza sul lavoro.

Indagine conoscitiva relativa alle modalità di manipolazione degli anticorpi monoclonali in Laboratori UFA del Gruppo ROFO (maggio 2012)

Tabella 2. Indagine conoscitiva sulla modalità di manipolazione dei MABs del Gruppo ROFO.

INDAGINE CONOSCITIVA RELATIVA ALLE MODALITA' DI MANIPOLAZIONE DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI IN UFA maggio 2012 -ROFO											
	PC	AOU PR	AO RE	RE	AOU MO	AOU FE	BO	AOU BO	RA	IRST	RN
indicare i MAB allestiti	solo MAB oncologici	Herceptin, Mabthera, Avastin, Erbitux,	solo MAB oncologici		Cetuximab, Trastuzumab, Rituximab Bevacizumab, Brentuximab		Trastuzumab Rituximab Bevacizumab Cetuximab	solo MAB oncologici	solo MAB oncologici e palivizumab		
Numero allestimenti con MAB											
FASE ALLESTIMENTO MAB											
laboratorio dedicato a MAB a P positiva ? (SI/NO)	NO, il lab. è a P negativa	SI, effettuato allestimento MAB insieme agli ancillari	NO	NO	NO	NO	NO	NO, il lab. è a P negativa	NO	no	NO
cappa a flusso laminare verticale ? (SI/NO)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI'	SI	SI	SI	SI
D.P.I. per citotossici ? (SI/NO) *	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
D.M. a circuito chiuso ? (SI/NO)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
smaltimento come citotossici ? (SI/NO)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

FASE SOMMINISTRAZIONE MAB											
D.P.I. per citotossici ? (SI/NO) *	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI x oncologici	SI	SI	SI
D.M. a circuito chiuso ? (SI/NO)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI x oncologici	SI	SI	SI
smaltimento come citotossici ? (SI/NO)	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI x oncologici	SI	SI	SI
Disponibilità Schede di Sicurezza ? (SI/NO) Se NO indicare le schede mancanti per consentire l'integrazione da parte del gruppo ROFO	in fase di richiesta	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	verifica con i reparti utilizzatori
Se adottate, le specifiche misure di prevenzione per i MAB sono stati predisposte dal SPPA e dal Medico Competente in base al Documento di Valutazione del Rischio? (SI/NO)	non adottate misure specifiche però l'indicazione verbale da SPPA è di considerare i mab come chemioterapici	Adottate misure di protezione collettiva (cappa flusso verticale) e e guanti, camice, maschera chirurgici. Non adottate specifiche misure per citotossici secondo le indicazioni del doc di valutazione del rischio stilato da SPPA nell'anno 2008	non adottate misure specifiche però l'indicazione verbale da SPPA è di considerare i mab come chemioterapici	Ad oggi gli anticorpi monoclonali vengono allestiti nello stesso modo dei citotossici	Ad oggi gli anticorpi monoclonali vengono allestiti nello stesso modo dei citotossici	no	Ad oggi gli anticorpi monoclonali vengono allestiti nello stesso modo dei citotossici	per i MAB oncologici in accordo con l'SPP sono state applicate le stesse misure dei chemioterapici antitumorali	Ad oggi gli anticorpi monoclonali vengono allestiti nello stesso modo dei citotossici	Ad oggi gli anticorpi monoclonali vengono allestiti nello stesso modo dei citotossici	Ad oggi gli anticorpi monoclonali vengono allestiti nello stesso modo dei citotossici

* Si rimanda al questionario dedicato l'approfondimento sull'utilizzo dei DPI

Tabella 3. Indagine conoscitiva sui DPI in uso per la manipolazione dei MABs in Laboratori UFA del Gruppo ROFO.

DPI PER CITOTOSSICI UTILIZZATI NELLA MANIPOLAZIONE DI FARMACI ANTICORPI MONOCLONALI							
CENTRI ROFO	FASE ALLESTIMENTO			FASE SOMMINISTRAZIONE			REPARTO
	MASCHERA FFP2	GUANTI x CITO	CAMICE DI PROTEZIONE	MASCHERA FFP2	GUANTI x CITO	CAMICE DI PROTEZIONE	
AUSL PC	x	x	x		x		
AOU PR	non adottati	no	no	no	no	no	
AOU MO	si	si nitrile ste.	si tess.non tess.sterile	no	si	no	
AOU FE	FFP3	si	si	no	si	si	
AUSL BO**	no	si	si	no	si	si	
AOU BO*	X	X	X	X	X	prescritto,ma di fatto non utilizzato	
AUSL RA	mascherina chirurgica	nitrile sterili	TNT sterile x chemiot	prescritta, ma nn utilizzata	guanti x cht nn sterile	TNT nn sterile x chemiot	
IRST	no	si (sterili)	si (sterile)	si	si	si (da rivalutare)	
AUSL RN		X	X		X		
				no	si	saltuariamente	ONCOLOGIA
				no	si	saltuariamente	EMATOLOGIA DH
				si, mascherina chirurgica	si	saltuariamente	EMATOLOGIA DEG
				si, mascherina chirurgica	si	saltuariamente	EMATOLOGIA BCM
AO RE	si, ma FFP3	si, nitrile sterili	si, camice sterile di protezione - in TNT idrorepellente	si, mascherina chirurgica	si	saltuariamente	
* Solo per i MAB oncologici							
** la maschera FFP3 viene utilizzata su eventuale richiesta del singolo operatore							

Il Gruppo di Lavoro ritiene indispensabile, ai sensi del D. Lgs. 81/2008, la redazione, presso ogni Azienda in cui vengano manipolati anticorpi monoclonali, del Documento di Valutazione del Rischio (DVR).

Un ulteriore supporto ai responsabili della stesura del DVR può essere rappresentato dai dati di allestimento per singolo principio attivo correlati ad ogni tecnico/infermiere preparatore.

L'adozione di un software per la gestione di tutto il processo terapeutico può permettere di estrapolare i mg di principio attivo manipolato in un determinato intervallo di tempo: di seguito un esempio ricavato dal software di gestione dell'attività UFA in alcune realtà regionali:

Dal		Al		Farmaco	
LISTA DEI FARMACI					
Farmaco				Quantità scaricata	U.M. (mg)

Ogni preparatore prima di iniziare l'allestimento si registra sull'applicativo consentendo di quantificare il numero di allestimenti eseguiti in un determinato periodo. Ad ogni farmaco è collegato un tempo medio di allestimento da cui è possibile estrarre un indicativo Tempo d'Esposizione degli operatori.

Infermiere Preparatore: NOME E COGNOME					
Farmaco	P.A.	Quantità (MG)	Tempo prep P.A.	Num. allestimenti	Tempo prep. tot.
Tempi di esposizione tot x farmaci ONCOLOGICI : (MINUTI)					

Bibliografia

- (1) Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Galichet L, Coglianò V WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens. Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 13-4.
- (2) Birch JR Review of biotechnology derived products in use and in development *European Journal of Parenteral Sciences*. 1997:Biotechnology Special Issue: 3-10.
- (3) Langford S, Fradgley S, Evans M, Blanks C Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. *Hospital Pharmacist* 2008; 15: 60-2.
- (4) Halsen G, Kramer I Assessing the risk to health care staff from long term exposure to anticancer drugs – the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Practice* 2010; 17(1): 68-80.
- (5) American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs, 1990.
- (6) NIOSH. Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) 2004; 165. www.cdc.gov/niosh (NIOSH Docket 105) (2004, assessed May 2009).
- (7) European Medicines Agency (EMA). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. ICH Topic S6.Step5. Consensus guideline 16 June 2011. CHMP/ICH/731268/1998.
- (8) Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).
- (9) Foulkes R Preclinical safety evaluation of monoclonal antibodies. *Toxicology* 2002; 174: 21-26.
- (10) NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee Guidance on the safe handling of monoclonal antibody (MAB) products. *Hospital Pharmacist* 2005; 7/8: 250.
- (11) Killestein J, Polman C Clinical aspects of protein drugs. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* 2006; 12: 44-5.
- (12) Thorpe R, Wadhwa M Protein in therapeutics and their immunogenicity. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* 2006; 12: 17-8.
- (13) Summerhayes M, Cole J Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. *Letters. Hospital Pharmacist* 2008; 15: 138-140.
- (14) Schede di sicurezza (SDS).
- (15) European Public Assessment Reports (EPARs) di Bevacizumab, Cetuximab, Rituximab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Panitumumab.
- (16) NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012 and 2014 update proposed additions and deletions to the NIOSH hazardous drug list 2014"

ALLEGATO

“Ruolo dei meccanismi biologici degli anticorpi monoclonali nell'ottica della sicurezza”

Relazione della Dott.ssa Paola Ulivi referente del Laboratorio di Bioscienze dell'IRST (15 maggio 2012)

La terapia target, a differenza della terapia citotossica convenzionale, utilizza un particolare marcatore tumorale come bersaglio di terapia. Si definisce marcatore tumorale un'alterazione molecolare del tumore (iperespressione o ipoespressione di specifici geni/proteine, mutazione genica, evento epigenetico).

Caratteristiche della terapia target

- Ø Agisce solo sulle cellule che presentano quella particolare alterazione molecolare
- Ø Agisce su meccanismi cellulari tipici della cellula tumorale necessari quindi per la sua crescita
- Ø E' caratterizzata da minori effetti collaterali per il paziente in quanto non dovrebbe agire sulle cellule normali che non hanno quella alterazione

Esempi di Terapia Target in oncologia

Inibitori chinasici

FORME

ORALI: Imatinib mesylate (Gleevec). Inibitore tirosin-chinasico attivo contro c-kit, BCR-ABL

Dasatinib (Sprycel). Inibitore multi-chinasico
Nilotinib (Tasigna): inibitore multi-chinasico
Lapatinib (Tykerb): inibitore tirosin-chinasico di HER2 ed EGFR
Gefitinib (IRESSA): inibitore tirosin-chinasico di EGFR
Erlotinib (TARCEVA): inibitore tirosin-chinasico di EGFR
Vemurafenib (Zelboraf): inibitore di braf mutato
Crizotinib (Xalkori): inibitore chinasico di ALK
Sorafenib (Nexavar): inibitore multichinasico
Sunitinib (Sutent): inibitore multichinasico
Everolimus (Afinitor): inibitore chinasico inibente l'attività di mTOR

FORME

EV: Temsirolimus (Torisel): inibitore chinasico inibente l'attività di mTOR

Anticorpi monoclonali

FORME

EV: Trastuzumab (Herceptin): anticorpo monoclonale anti-HER2
Cetuximab (Erbix): anticorpo monoclonale anti-EGFR
Panitumumab (Vectibix): anticorpo monoclonale interamente umano anti-EGFR
Bevacizumab (Avastin): anticorpo monoclonale anti VEGF
Rituximab (Rituxan/Mabthera): anticorpo monoclonale anti-CD20
Ipilimumab (Yervoy): anticorpo monoclonale anti-CTLA-4

Anticorpi monoclonali

Anticorpi monoclonali murini (suffisso -omab)

Inizialmente, gli anticorpi murini furono ottenuti con la tecnica dell'ibridoma, per la quale Kohler e Milstein ricevettero il Premio Nobel. Tuttavia, le differenze tra i sistemi immunitari umano e murino portarono al fallimento clinico di questi anticorpi, con l'eccezione di alcuni casi specifici.

I principali problemi associate agli anticorpi murini includevano la ridotta stimolazione della citotossicità e la formazione di complessi dopo somministrazioni ripetute che portavano a fenomeni allergici e in qualche caso sono sfociati in shock anafilattici.

Anticorpi monoclonali chimerici (suffisso -ximab) e umanizzati (-zumab)

Al fine di ridurre l'immunogenicità, gli anticorpi murini sono stati modificati al fine di rimuovere le componenti immunogene e di incrementarne l'efficacia immunologica. Sono così stati ottenuti gli anticorpi chimerici e umanizzati. Gli anticorpi chimerici, costituiti per almeno l'85% di sequenze geniche umane, sono composti da regioni variabili murine fuse con regioni costanti umane. Gli anticorpi umanizzati sono per il 95% di origine umana e sono ottenuti trapiantando domini amminoacidici variabili in anticorpi umani.

Anticorpi monoclonali umani Human monoclonal antibodies (suffisso -umab)

Gli anticorpi monoclonali umani sono prodotti utilizzando un topo transgenico o librerie fagiche. Sono prodotti trasferendo geni di immunoglobuline umane nel genoma murino dopo che il topo è stato vaccinato contro l'antigene desiderato. Ciò porta alla formazione di anticorpi completamente umani.

Rischi dovuti all'utilizzo degli anticorpi monoclonali

Dall'esperienza con l'utilizzo di farmaci citotossici convenzionali, il rischio maggiore per gli operatori addetti alla preparazione del farmaco deriva dalla possibilità di inalare la sostanza attraverso gli aerosol, e di assumere cronicamente piccole quantità di sostanza.

- Ø Gli anticorpi monoclonali sono proteine contenenti in quantità variabile parti di proteine murine, e questo può causare reazioni allergiche
- Ø in assenza di studi ad hoc volti a studiare il rischio occupazionale, gli effetti tossici vengono estrapolati dagli effetti tossici dati dalla dose terapeutica
- Ø alcuni effetti tossici sono dovuti all'effetto di lisi sul tumore, altri sono dovuti all'attività intrinseca, dovuta all'attivazione dei linfociti T. Alcuni anticorpi monoclonali possono avere una forte attività immunosoppressiva (es. Rituximab).
- Ø Cetuximab e Panitumumab, agendo contro l'EGFR, possono causare severe reazioni cutanee
- Ø Tutti gli anticorpi monoclonali possono dare origine ad anticorpi e basse dosi episodiche possono essere più immunogeniche che una singola esposizione a dose elevata.
- Ø Gli antigeni verso i quali sono diretti gli AbMo possono essere espressi da diversi tessuti normali

- Ø Gli anticorpi umanizzati possono avere un'emivita di giorni o settimane

Fattori "rassicuranti"

- Ø gli anticorpi monoclonali sono proteine di grosse dimensioni (circa 150kD), e questo gli impedisce di attraversare la cute
- Ø se venissero ingeriti verrebbero facilmente degradati dagli acidi gastrici e dagli enzimi digestivi
- Ø l'immunogenicità degli anticorpi umanizzati non è di tipo classico e non induce memoria
- Ø la tossicità sarebbe a livello cellulare, senza interferire con il materiale genetico a livello nucleare

Utilizzo di guanti e mascherina dovrebbe impedire il rischio di esposizioni pericolose

Table 1: Anticancer mAbs as dangerous substances at full therapeutic doses

Active drug substance	RE category	RF	R 42	R 46	R 61	R 62	R 64	Danger	Pharmaceutical form symbol
Alemtuzumab	1 or 2				x		x	T	concentrate for solution for infusion
Bevacizumab	1 or 2	3			x	x	x	T	concentrate for solution for infusion
Catumaxomab	1 or 2		x		x		x	T	concentrate for solution for infusion
Cetuximab	1 or 2		x		x		x	T	solution for infusion
Gemtuzumab Ozogamicin	1 or 2	3		x	x	x	x	T	lyophilised powder for concentrate for solution for infusion
Panitumumab	1 or 2	3			x	x	x	T	concentrate for solution for infusion
Rituximab	1 or 2		x		x		x	T	concentrate for solution for infusion
Trastuzumab	1 or 2				x		x	T	powder for concentrate for solution for infusion

RE: developmental toxicity

Category 1: substances that cause developmental toxicity

Category 2: substances that should be regarded as if they cause developmental toxicity in humans

RF: effects on fertility

Category 3: substances which cause concern for human fertility

R 42: may cause sensitisation by inhalation; R 46: may cause heritable genetic damage; R 61: may cause harm to the unborn child; R 62: possible risk of impaired fertility; R 64: may cause harm to breast-fed babies; T: toxic

Modified from Halsen et al. [1], according to the assessment criteria of Annex VI to Directive 67/548/EEC.

De Goede A, Zandvliet M, Kosterink J. Occupational Risk Of Anticancer Monoclonal Antibodies. European Journal Of Hospital Pharmacy Practice 2011, 17:62-64

Conclusioni

- Ø non esistono ancora studi disegnati allo scopo di valutare il rischio occupazionale dell'esposizione ad anticorpi monoclonali
- Ø la maggior parte delle considerazioni provengono dalle estrapolazioni fatte dagli effetti registrati alle dosi terapeutiche
- Ø considerando la ancora insufficiente conoscenza della sicurezza di tali agenti, è raccomandabile utilizzare cautela ed adottare le misure di sicurezza più efficaci.