



DOCUMENTO DI VALUTAZIONE DEI RISCHI 2023

RISCHIO BIOLOGICO

(Titolo X D.Lgs. n. 81/2008 e s.m.i.)

ANTICORPI MONOCLONALI (MABs)

MODIFICHE AL DVR PRECEDENTE

Capitolo/Pagine modificate	Descrizione tipo/natura della modifica
vari	Integrazioni varie

Gli anticorpi monoclonali (MABs) sono principi attivi farmaceutici formati da sequenze di aminoacidi aventi gruppi funzionali specifici e pertanto rientrano nella classificazione agenti biologici, ancorché non convenzionali, impiegati ad uso umano.

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.

E' compito del Dirigente della Farmacia accertarsi che ad ogni inserimento di nuovi MABs nelle procedure terapeutiche applicate in Ospedale tutto il personale riceva adeguate informazioni relative la tossicità, le modalità di preparazione e somministrazione ed gli eventuali rischi di esposizione professionale per il personale.

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.

Esposizione per contatto:

I MABs sono solitamente molecole proteiche molto grandi che variavano in dimensione molecolare da 147-153 Dalton chilo. Questa dimensione molecolare è di diversi ordini di grandezza maggiore agli agenti farmaceutici utilizzati per somministrazione di farmaci topica o transdermica. Dimensione molto maggiore anche rispetto agli allergeni noti per contatto dermico. Quindi l'assorbimento per contatto di MABs è generalmente considerato **Improbabile**.

Ad oggi non sono riportati casi in letteratura che evidenzino situazioni di irritazione della pelle per operatori esposti. Tuttavia nei casi in cui ~~vi fosse~~ un operatore avesse un danno dell'epidermide si potrebbero manifestare situazioni di irritazione locale o reazione allergica. Allergie da contatto possono essere innescate da eccipienti come tensioattivi (polisorbato, noto anche come Tween 20 e Tween 80) utilizzati in varie formulazioni di farmaci tra cui numerose formulazioni MABs.

Esposizione per via aerea: inalazione

Il possibile assorbimento di MABs per inalazione è stato dimostrato in modelli animali. Tuttavia, secondo alcuni autori nell'ambiente sanitario, la probabilità di produrre un aerosol con le caratteristiche fisiche richieste è limitata. Infatti solo l'inalazione di formulazioni MABs in polvere sarebbe in grado di raggiungere gli alveoli. Uno studio su animali ha concluso che per MAB con peso molecolare superiore a 120 Dalton Kilo, l'assorbimento sistemico previsto per inalazione è inferiore al 5%.

Resta comunque il fatto che, atteso un potenziale rischio, si raccomanda l'impiego di adeguati DPI e DPC in fase di preparazione dei farmaci.

Esposizione mediante le mucose

Assorbimento locale e sistemico di MABs è stato dimostrato in modelli animali. In un modello di topo, diverse preparazioni MABs (tra cui IgG e IgM MAB) sono stati somministrati tramite anelli vaginali polimerici progettati per fornire anticorpi a rilascio continuo. Sono state misurate concentrazioni di anticorpi elevate nelle secrezioni vaginali per un massimo di 30 giorni dalla data di somministrazione. Le concentrazioni erano di circa 100 volte inferiore nel sangue e in altri tessuti. L'assorbimento della mucosa attraverso la somministrazione del farmaco per via intranasale è stata dimostrata in suini e topi. La somministrazione di bevacizumab attraverso mucosa nasale suina dimostrato un significativo assorbimento transmembrana nonostante grande peso molecolare (149 kDa) e proprietà fisico-chimiche sfavorevoli (contrassegnato idrofilia). In un modello murino, gocce di MAB liposomi-incorporato e libero (murino derivato IgG1 contro CD4) sono stati applicati per via topica (9 microgrammi 5 volte al giorno per 10 giorni). L'analisi mediante citometria a flusso non ha rivelato alcun tipo di impoverimento sistemico dei linfociti mirati, ciò indica la mancanza di assorbimento sistemico.

Conclusioni: secondo i lavori pubblicati si considera la fase maggiormente critica quella della preparazione (non durante la somministrazione). Il personale può essere esposto a particelle liquide in polvere o le particelle d'aria che presentano il maggior rischio di assorbimento attraverso la superficie della mucosa nasale. L'assorbimento di MABs attraverso la superficie della mucosa nasale, è stato considerato quindi come un potenziale percorso di assorbimento con effetti non quantificati e indeterminati. L'assorbimento attraverso altre superfici mucose è stata considerata meno probabile. Per tali ragioni è fondamentale che i MABs siano preaperti sotto cappa di sicurezza e che comunque il personale abbia sempre a portata di mano, utilizzabili in caso di incidente, adeguati respiratori (mascherine FFP2 – FFP3).

Assorbimento via orale

La natura proteica del MAB rende le molecole labili agli acidi gastrici ed enzimi, con conseguente denaturazione (cioè rendendo il MAB inefficace o inerte). La mancanza di tossicità e la biodisponibilità dopo somministrazione orale è chiaramente indicata nella scheda di sicurezza di diversi MABs valutati, tra cui: alemtuzumab, bevacizumab e ofatumumab.

Alcuni studi però effettuati su animali sembrerebbero dimostrare però una situazione diversa. Infatti sembrerebbe dimostrato che in vivo (uomo) e in vitro (utilizzando aspirato gastrico umani) se si osserva un po' di denaturazione, i MABs sono in grado di sopravvivere all'enzima gastrico e in ambienti acidi mantenere la loro attività biologica.

L'esposizione orale di MABs può avvenire in ambiente di lavoro, portando i guanti contaminati verso la bocca. Anche se l'assorbimento di MABs ingeriti è quindi possibile con effetti peraltro non quantificati e indeterminati, l'esposizione professionale ai livelli richiesti per la biodisponibilità sistemica è considerata altamente improbabile e riconducibili ad un mero errore operativo.

Aspetti tossicologici

Citotossicità

I MABs non coniugati ad agenti citotossici ad oggi non presentano alcuna evidenza che giustifichi un proprio potenziale citotossico. Tuttavia MAB si può indurre una citotossicità immuno-mediata con anticorpo-dipendente (ADCC).

In vivo (topi) lo studio della zalutumumab (MAB sperimentale) ha dimostrato l'importanza di induzione ADCC (come l'unica modalità di azione). E' stato in grado di ridurre la crescita del tumore con basse concentrazioni del farmaco (5mg / kg). Il ruolo della sola ADCC è risultata inefficace per controllare i tumori di grande volume. Altri studi in vitro hanno suggerito un meccanismo alternativo di citotossicità per i MAB. Certolizumab pegol presenta attività citotossica inducendo direttamente la morte delle cellule non-apoptotici in transmembrana del TNF- α cellule che esprimono. Certolizumab non è tossico ed è improbabile che possa suscitare qualche effetto citotossico.

In conclusione i MABs sono in grado di dare citotossicità immuno-mediata a dosi terapeutiche con effetti non quantificati e indeterminati a livelli di esposizione a basse dosi a lungo termine (esposizione professionale).

Cancerogenicità

I MABs non sono ad oggi classificati come cancerogeni. Nonostante questo, vi è un'associazione tra alcuni MABs e aumento del rischio di linfoma e di altri tumori maligni durante l'uso terapeutico. Quattro MABs (infliximab, adalimumab, certolizumab e golimumab) hanno un "boxed warning" per "linfoma e di altri tumori maligni", che è un avvertimento di classe applicando a tutti il fattore di necrosi tumorale (TNF) bloccanti. Nessuna evidenza di cancerogenicità è stato identificato per MAB comunemente usati nelle terapie quali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, alemtuzumab, gemtuzumab o rituximab).

Carcinogenicity of Monoclonal Antibodies at therapeutic doses

MAB	Carcinogenicity *at therapeutic exposures
Adalimumab38	Black Box Warning - Malignancies more often than in controls, lymphoma more often than in general population
Infliximab38	Black Box Warning - Rare post-marketing cases hepatic t-cell lymphoma *all with concurrent azathioprine or 6-mercaptopurine
Certolizumab39	Black Box Warning - Malignant neoplasms in 0.4% patients (short term data only)*all with concurrent methotrexate

Golimumab40	Black Box Warning - Malignant neoplasms observed in no greater than 3% patients *diversity in types of cancers, all with concurrent methotrexate, sulfasalazine or hydroxychloroquine
Omalizumab38	Product Information Warning - Malignant neoplasms observed in 0.5% patients vs. 0.2% in control patients*diversity in type of cancers, short duration of omalizumab exposure and clinical features of individual cases render causal relationship unlikely
Muromonab38	Product Information Warning - Association between lymphoproliferative disorders (benign polyclonal B cell hyperplasia, malignant and often fatal monoclonal B cell lymphomas) in paediatric liver allograft recipients

Teratogenicità o altra tossicità per lo sviluppo embrionale

non vi è alcuna evidenza di teratogenicità o di altre tossicità per lo sviluppo associato con l'esposizione professionale a MAB. Tuttavia un meccanismo biologico per teratogenicità MAB indotta è stata dimostrata a dosi terapeutiche.

Teratogenicity of monoclonal antibodies at therapeutic doses

MAB	Teratogenicity or other developmental toxicity	Evidence
Alemtuzumab	No data, potential pharmacological mechanism	Ph
Bevacizumab	Teratogenic and embryotoxic	An
Brentuximab-Vedotin	Decreased embryo viability and foetal malformations	An
Cetuximab	Increased incidence of abortion	An
Denosumab	Impaired bone growth and eruption of dentition. Foetal loss, stillbirths, postnatal mortality, and histological changes in infants.	An
Ipilimumab	Abortion, stillbirth, premature delivery and infant mortality.	An
Ofatumumab	Lower foetal spleen weights and depleted B cells.	An
Panitumumab	Foetal abortions or deaths at all dose levels tested.	An
Rituximab	Transient B-cell depletion and lymphocytopenia in infants born to mothers exposed to rituximab. Spontaneous abortion with rituximab and methotrexate. B-cell depletion shown in the foetus. No evidence of embryotoxicity.	Hu An
Trastuzumab	Foetal renal growth and/or function impairment in association with oligohydramnios, some associated with fatal pulmonary hypoplasia of the foetus No evidence of harm to the foetus	Hu An
Trastuzumab-Emtansine	Emtansine is a cytotoxic microtubule inhibitor and has potential to cause embryotoxicity and teratogenicity. Trastuzumab effects as above. An: animal studies, Hu: human studies or case reports, Ph: pharmacological principles.	Ph

Valutazione del rischio

Il rischio generale di esposizione è valutato sulla base di probabilità di esposizione e il rischio di internalizzazione. All'interno della matrice di rischio di seguito, probabilità di esposizione si riferisce alla probabilità che il personale sanitario possa essere esposto a MAB. Poiché non vi è alcuna conseguenza conosciuta di esposizione professionale a basso dosaggio, il seguito di esposizione è stato determinato dal rischio di internalizzazione e è legata strettamente al principio di precauzione.

Matrice		Rischio di internalizzazione			
		Nessuno	Basso	Moderato	Alto
Probabilità esposizione	Improbabile		Orale	Inalazione* Contatto mucose*	
	Possibile			Inalazione** Contatto Mucose**	
	Probabile	Contatto derma			

*Processo di somministrazione

** Processo di preparazione

Si rimanda quindi alle informazioni relative i singoli prodotti per ulteriori approfondimenti e misure di tutela, atteso che dovranno comunque essere preparati presso l'UFA aziendale (Centro per la Produzione dei Farmaci Antiblastici) i MABs usati come antitumorali.

Riassumendo:

VALUTAZIONE DEL RISCHIO SCHEMATICA

	Rischio Medio	H27A2 T16D T16H T16R3 T18R3 U12D H27L1 H27L2 U26Q H26D1	EMAT. - S.S. TRAP. CELLULE STAMINALI E TERAP.CELL. ONCOLOGIA MEDICA 2 -DEGENZA-IST P/5 PON. ONCOLOGIA MEDICA 2 - DH-IST P/1 P U.O.S. TUMORI POLMONARI -RICERCA -IST NORD P/3 TOR CL.ONCOL.MED.-TRASL.UROLOG.-RIC.-IST NORD P/4TORRE CL.REUM.-DEGENZA - PAD.12 P/2 EMAT. - S.S. CENTRO CELL.STAMIN.- EMOPOIETICHE EMAT. - S.S. CENTRO CELL.STAMIN.- EMOPOIETICHE CIT CL.NEURO - DEGENZA UPAC- SPEC.P/2 LEV. NEURO-DEG. LEVANTE-SPEC.P/2 LEV
	Rischio Trascurabile	H1WD1 U28A1 U28A2 U28H1 U28L U18A U18L U20A U20A3 U20A9 U20H U20D1	TRAUMA CENTER ED EMERG.CHIR. - DEG.-SPEC. P/4 LEV. CL. GASTR. - U.O.S. MAL.INF APP. DIG.-AMB.- DIMI P/t CL.GASTR.-FISIOPATOLOGIA DIGESTIVA - DIMI P/T CL. GASTR. - U.O.S. MAL.INF APP. DIG.-D.H.- DIMI P CL.GASTR.-LAB.DIMI P/3 AC CL.DERM.-AMBULATORIO CL.DERM.-LABORATORIO PAD.DERM.SOC.P/2 CL.MAL.RESP.E ALLERGOL.-AMBULATORIO CL.MAL.RESP.E ALLERG - AMB.MAL.RARE RESPIRATORIE CL.MAL.RESP.E ALLERGOL.- S.S. FISIOPAT. RESP - AMB CL.MAL.RESP.E ALLERGOL.-D.H. CL.MAL.RESP.E ALLERGOL.-DEG.-MARAGL.P/1 LEV.

BIBLIOGRAFIA

1. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) List of Antineoplastics and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>. Accessed April 22, 2015
2. Safe Handling of Cytotoxic Drugs and Related Wastes: Guidelines for South Australian Health Services 2012.
3. Alexander M1, King J, Bajel A, Doecke C, Fox P, Lingaratnam S, Mellor JD, Nicholson L, Roos I, Saunders T, Wilkes J, Zielinski R, Byrne J, MacMillan K, Mollo A, Kirska S, Green M. Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. Intern Med J. 2014 Oct;44(10):1018-26.
4. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Experimental dermatology 2000;9:165-9.
5. 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 Pract 2011;17:68-80.
6. Kaestli L, Fonzo-Christe C, Bonfillon C, Desmeules J, Bonnabry P. Development of a standardised method to recommend protective measures to handle hazardous drugs in hospitals. Eur J Hosp Pharm 2013;20:100-5.
7. Blink R. Concepts of Occupational Exposure to Monoclonal Antibodies [unpublished work]. Appendix in BioPharma Environmental Health and Safety (EHS) Group public correspondence to NIOSH. Accessed 22/08/2013. Available: http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-105/0105-092007-treanor_sub.pdf; 2007.

8. Benassi L, Bertazzoni G, Seidenari S. In vitro testing of tensides employing monolayer cultures: a comparison with results of patch tests on human volunteers. *Contact Dermatitis* 1999;40:38-44.
9. Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005;95:593-9.
10. Maibach H, Conant M. Contact urticaria to a corticosteroid cream: polysorbate 60. *Contact Dermatitis* 2006;3:350-1.
11. Maillet A, Congy-Jolivet N, Le Guellec S, et al. Aerodynamical, immunological and pharmacological properties of the anticancer antibody cetuximab following nebulization. *Pharmaceutical research* 2008;25:1318-26.
12. Lightwood D, O'Dowd V, Carrington B, et al. The discovery, engineering and characterisation of a highly potent anti-human IL-13 Fab fragment designed for administration by inhalation. *Journal of Molecular Biology* 2013;425:577-93. 22.
13. Lightwood D, O'Dowd V, Carrington B, et al. The discovery, engineering and characterisation of a highly potent anti-human IL-13 Fab fragment designed for administration by inhalation. *Journal of Molecular Biology* 2013;425:577-93.
14. Maillet A, Guilleminault L, Lemarie E, et al. The airways, a novel route for delivering monoclonal antibodies to treat lung tumors. *Pharmaceutical research* 2011;28:2147-56.
15. Kim S. Low Inhalation Bioavailability of mABs. Unpublished Work [appendix in correspondence from BioPharma EHS Forum to NIOSH] Accessed 01/04/2013 Available: http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-105/0105-092007-treanor_subpdf; 2007.
16. Saltzman WM, Sherwood JK, Adams DR, Castle P, Haller P. Long-term vaginal antibody delivery: delivery systems and biodistribution. *Biotechnology and bioengineering* 2000;67:253-64.
17. Samson G, Garcia de la Calera A, Dupuis-Girod S, et al. Ex vivo study of bevacizumab transport through porcine nasal mucosa. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV* 2012;80:465-9.
18. Falero-Diaz G, Challacombe S, Rahman D, et al. Transmission of IgA and IgG monoclonal antibodies to mucosal fluids following intranasal or parenteral delivery. *International archives of allergy and immunology* 2000;122:143-50.
19. Alemtuzumab (Campath) Material Safety Data Sheet (MSDS). Berlex. Revision Date:04/06/2002.
20. Bevacizumab (Avastin) Material Safety Data Sheet (MSDS). Roche. Revision Date: 01/03/2013.
21. Ofatumumab (Arzerra) Material Safety Data Sheet (MSDS). GlaxoSmithKline. Version 4. Revision Date: 12/11/2009.
22. Ochi H, Abraham M, Ishikawa H. Oral CD3-specific antibody suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing CD4+ CD25- LAP+ T Cells. *Nat Med* 2006;12:627-35.
23. Petschow BW, Talbott RD. Reduction in virus-neutralizing activity of a bovine colostrum immunoglobulin concentrate by gastric acid and digestive enzymes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1994;19:228-35.
24. Tacket CO, Losonsky G, Link H, et al. Protection by milk immunoglobulin concentrate against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *The New England journal of medicine* 1988;318:1240-3.
25. Vermeer AW, Norde W. The thermal stability of immunoglobulin: unfolding and aggregation of a multi-domain protein. *Biophysical journal* 2000;78:394-404.
26. Overdijk MB, Verploegen S, van den Brakel JH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody-induced antibody-dependent cellular cytotoxicity plays a prominent role in inhibiting tumorigenesis, even of tumor cells insensitive to EGFR signaling inhibition. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2011;187:3383-90.
27. Risk assessment nella manipolazione delle terapie oncoematologiche a base di anticorpi monoclonali Regione Emilia Romagna (marzo 2014)
28. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Galichet L, Cogliano 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.
29. Birch JR Review of biotechnology derived products in use and in development *European Journal of Parenteral Sciences*. 1997:Biotechnology Special Issue: 3 10.
30. Langford S, Fradgley S, Evans M, Blanks C Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. *Hospital Pharmacist* 2008; 15: 60-2.
31. 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.

32. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs, 1990.
33. 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).
34. European Medicines Agency (EMA). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology- Derived Pharmaceuticals. ICH Topic S6.Step5. Consensus guideline 16 June 2011. CHMP/ICH/731268/1998.
35. Foulkes R Preclinical safety evaluation of monoclonal antibodies. Toxicology 2002; 174: 21-26.
36. NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee Guidance on the safe handling of monoclonal antibody (MAB) products. Hospital Pharmacist 2005; 7/8:250.
37. Killestein J, Polman C Clinical aspects of protein drugs. European Journal of Hospital Pharmacy Practice 2006; 12:44-5.
38. Thorpe R, Wadhwa M Protein in therapeutics and their immunogenicity. European Journal of Hospital Pharmacy Practice 2006; 12:17-8.
39. Summerhayes M, Cole J Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. Letters. Hospital Pharmacist 2008; 15:138-140.
40. European Public Assessment Reports (EPARs) di Bevacizumab, Cetuximab, Rituximab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Panitumumab.
41. 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”.