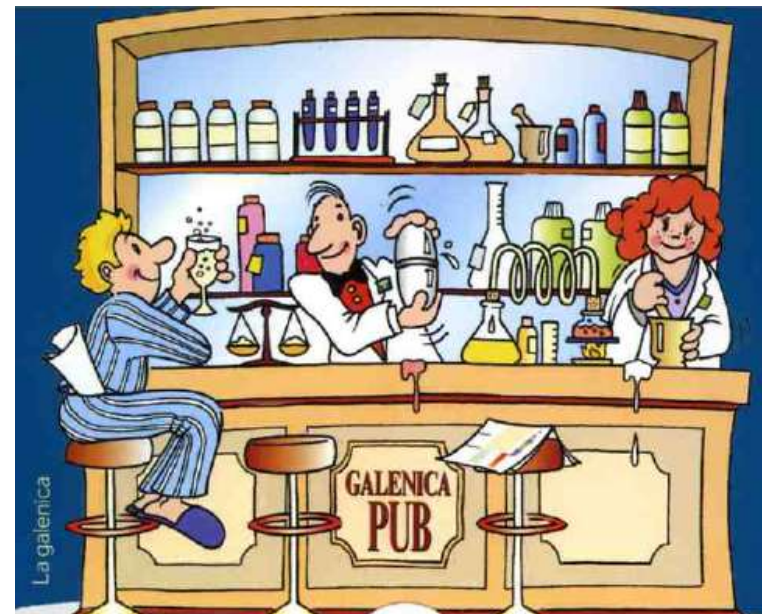


**Corso di accreditamento e
aggiornamento per operatori
sanitari dedicati alla preparazione di
farmaci antitumorali presso le varie
U.F.A. Piemonte e Valle d'Aosta**



I farmaci biologici



Dott.ssa Cristina AMATO
Farmacista ASLTO4



A.S.L. TO4

*Azienda Sanitaria Locale
di Ciriè, Chivasso e Ivrea*

SS Farmacia oncologica e Galenica Clinica - Ospedale Ivrea



Medicinali Biologici (FAQ)

Di che cosa si occupa l'Unità Dirigenziale Medicinali Biologici?

L'Unità valuta i dati di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali biologici prodotti sulla base della documentazione scientifica presentata dai titolari dei medicinali prima di concederne l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Cosa è un medicinale biologico?

È un prodotto il cui **principio attivo** è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimici e biologici.

Quali sono esempi di medicinali biologici?

Si considerano biologici ad esempio i medicinali immunologici, i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano, i medicinali derivanti da cellule e tessuti.

Cosa si intende per medicinale immunologico?

Un medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva o un'immunità passiva e gli adiuvanti.

Come viene prodotto un medicinale emoderivato?

Un medicinale emoderivato è prodotto a partire dalle singole donazioni di plasma umano dei cittadini che hanno scelto di effettuare una donazione di sangue o plasma. Tali donazioni sono sottoposte a un processo di estrazione delle proteine e i componenti biologici utili al trattamento di particolari patologie umane quali ad esempio l'emofilia. Tali medicinali comprendono in particolare i fattori della coagulazione, l'albumina e il plasma.

Farmaco biologico vuol dire farmaco naturale?

No. Per quanto il termine naturale non abbia una definizione rigorosa, i medicinali biologici sono prodotti industriali sottoposti alle normative che regolano anche i medicinali di origine chimica ed a una serie di norme peculiari derivanti dalla complessità del loro processo di produzione e controllo.

Cos'è un medicinale biologico: è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimici- biologici, e un rigoroso controllo del processo di produzione

Farmaco biologico vuol dire naturale: NO, per quanto il termine farmaco naturale non abbia una definizione rigorosa, i medicinali biologici sono prodotti industriali sottoposti alle normative che regolamentano anche i medicinali di origine chimica e ad una serie di norme peculiari derivanti dalla complessità del loro processo di produzione e controllo.

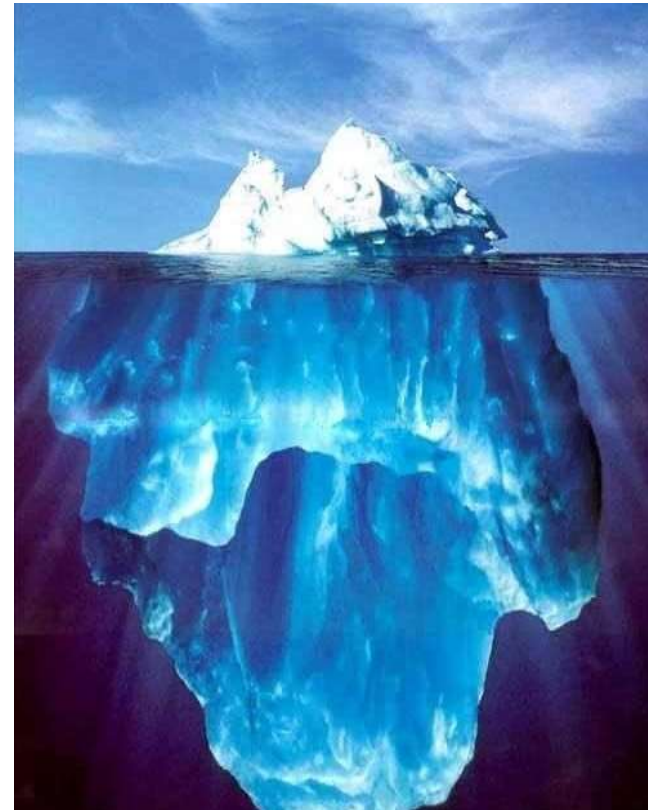
Nuove terapie biologiche iniettabili:

farmaci a bersaglio molecolare o target therapy:



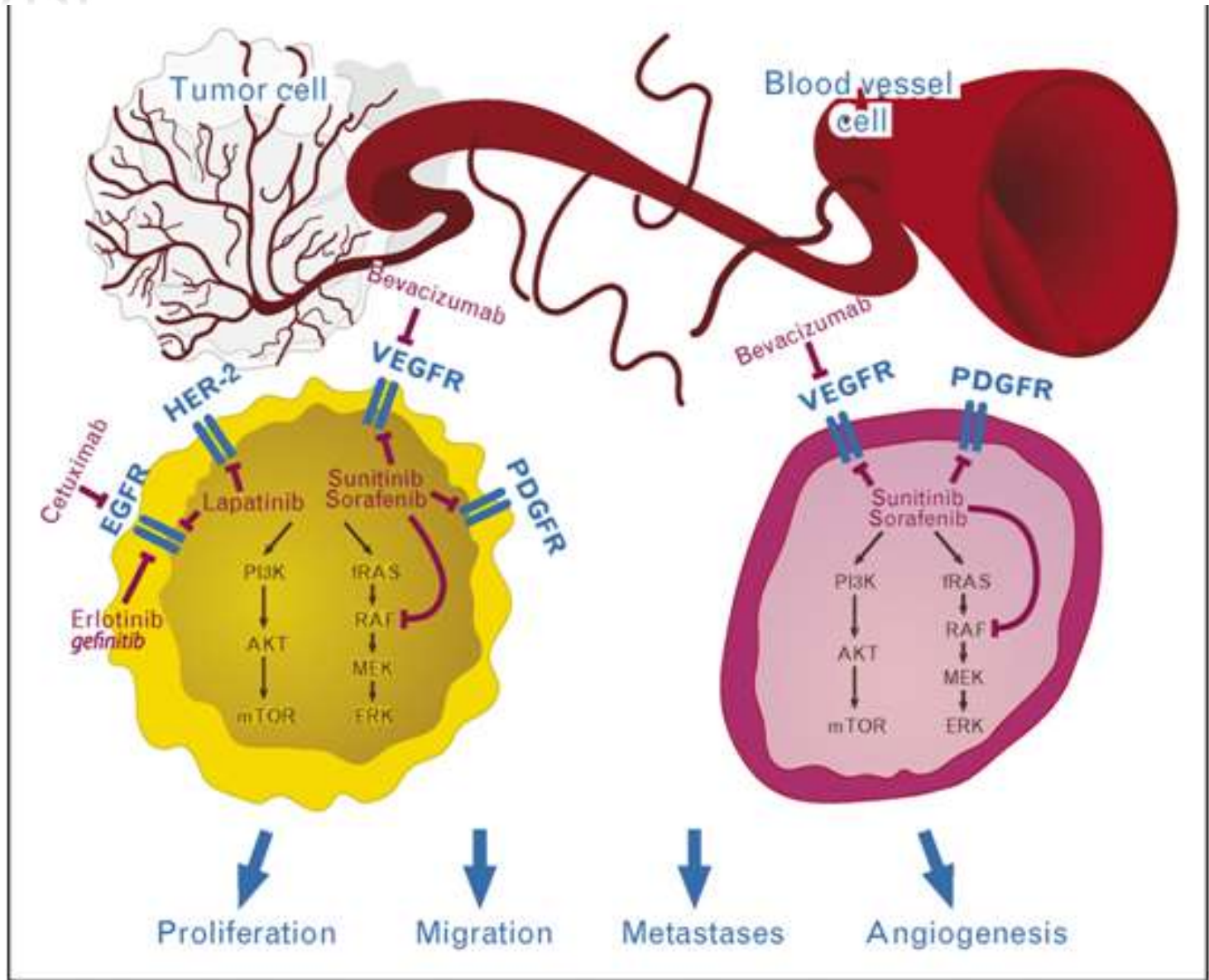
...meccanismo antiproliferativo è diverso dalla chemioterapia tradizionale...

MoAb: Rituximab,
cetuximab, bevacizumab,
trastuzumab,
pertuzumab...ipilimumab,
nivolumab



Evoluzione della chemioterapia verso la terapia farmacogenetica... la terapia individualizzata... ancora tutta da scoprire

ESEMPLIFICAZIONE DI BERSAGLI CELLULARI



Target Therapy EV



aspettative:
> efficacia
< tossicità



☹️ **costi elevati**



😊 azione selettiva su particolari substrati delle cellule tumorali (non ci si aspettano tossicità legate ai tessuti normali in rapida crescita, come per i farmaci chemioterapici tradizionali)

😊 possibilità di utilizzo in associazione con terapie tradizionali o coniugati a farmaci citotossici: es. Trastuzumab emtansine

☹️ restrizioni al loro impiego: selezione dei pazienti che presentano specifiche alterazioni molecolari

☹️ effetti indesiderati: SI SPERAVA FOSSERO MENOSONO DIVERSI...via via si conoscono

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA
Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio

Inserisci username:
Inserisci password:



Farmaci SCE nomenclatura INN

(denominazione comune int.)

Farmaci biologici/biotecnologici:

Nomenclatura OMS

Nome del gruppo di molecole	Stem
Antagonisti del tumor necrosis factor	-nercept
Anticorpi monoclonali	-mab
Citochine/interleuchine	-kin
Colony stimulating factors	-stim
Derivati delle eparine	-parin
Epoetine	-poetin
Fattori di coagulazione	-cog
Fattori di crescita	-ermin
Ormoni della crescita	-som

Per le epoetine, per esempio, allo stem -poetin si aggiunge un prefisso casuale che identifica la catena aminoacidica e una lettera greca che caratterizza il profilo di glicosilazione della molecola

darbepoetina alfa

epoetina alfa

epoetina beta

epoetina gamma

epoetina delta

epoetina epsilon

epoetina zeta

epoetina theta

epoetina kappa

epoetina omega

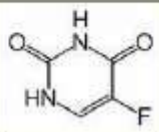
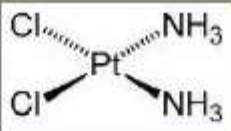
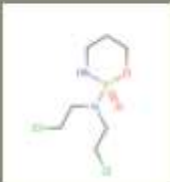


QUALI DIFFERENZE?

Massa molecolare=
50-1000 Dalton

Molecular We

Classical antineoplastic agents

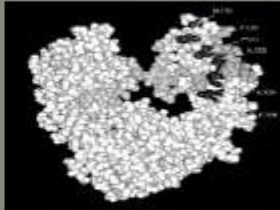

- 5-Fluorouracil 130 
- Cisplatin 300 
- Cyclophosphamide 279 

Massa molecolare = 5000-
200000 Dalton



Molecular Weights

Monoclonal antibodies

- Rituxan
143,860 Daltons 
- Herceptin
145,532 Daltons 

- ❑ Farmaco Biologico/Biotecnologico: Vaccini, anticorpi monoclonali, antigeni, ormoni, citochine, enzimi, emoderivati: sintesi da organismo vivente
- ❑ Meccanismo d'azione antiproliferativo è diverso: NON avviene tramite danno diretto o indiretto al DNA o RNA cellulare, non ci si aspetterebbero proprietà cancerogene, mutagene o teratogene

Anticorpi monoclonali (MAb): PROTEINA CHE RICONOSCE DETERMINE CELLULE CANCEROSE

Agenti a bersaglio molecolare

Si legano a antigeni (proteine) espresse sulla superficie delle cellule tumorali

MoAb: è un anticorpo specifico per un solo antigene, prodotto da un ibridoma B (ossia una linea cellulare derivata dalla fusione di un linfocita b normale con una cellula tumorale immortalizzata)

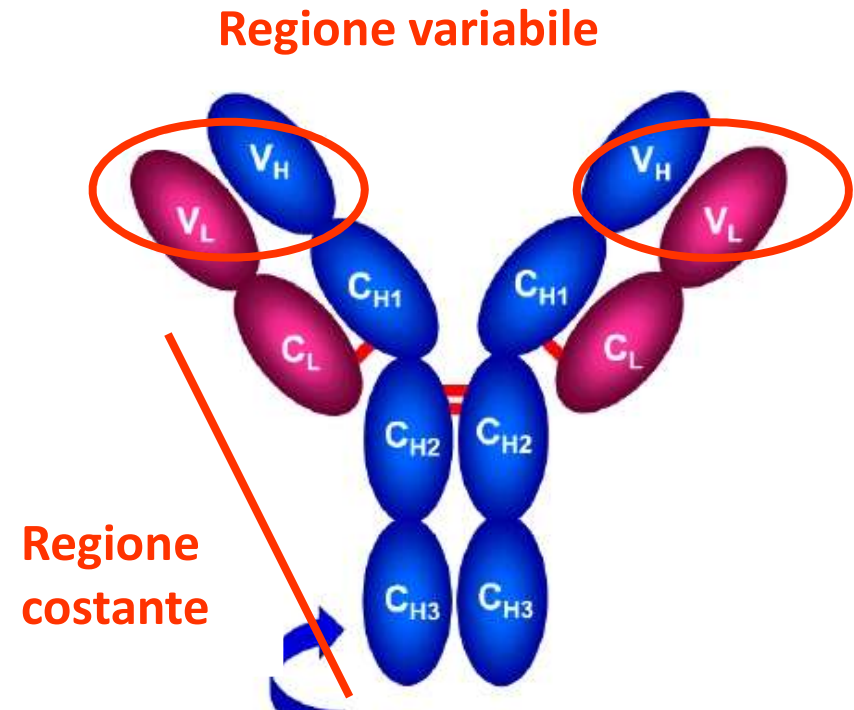
Il nome termina per MAb:

Immunogenicità ↓

Se di origine murina = omab

Se chimerico = XIMAB

Se umanizzati = UMAB
umani = UMOMAB



Regione costante di Ig umana + regione variabile di Ig murina

Anticorpo umano + CDR (regioni determinanti la complementarità) murine/umane

↓
😊 mortalità tumore-specifica 50%, (colon-retto e della mammella): progressi nelle terapie mediche specie se erogate a scopo adiuvante dopo resezione chirurgicamente radicale del tumore primitivo;

↑
😊 la sopravvivenza dei pazienti vita del tutto accettabile; : «cronicizzazione» della patologia con qualità di

↑
😊 Chemioterapici per os 😞 problema dell'aderenza alla terapia

😊 le terapie ormonali (soprattutto nel carcinoma della mammella e in quello della prostata) sono più mirate e sofisticate;

😊 l'immunoterapia sta tornando con molecole molto più evolute;

😊 **Sviluppo di farmaci biologici *target-oriented*, che richiedono frequentemente una precisa e tempestiva caratterizzazione molecolare delle neoplasie;**

ANATOMIA DI ORGANO → ANATOMIA MOLECOLARE

😞 **i costi dei trattamenti innovativi, ma anche delle moderne indagini diagnostiche, sono sempre più rilevanti e rendono irrinunciabile una gestione oculata e responsabile delle risorse disponibili, per definizione limitate.**





I primi 30 principi attivi
Per spesa regionale
in osp e amb

I primi tre principi attivi a maggiore spesa nei primi nove mesi del 2016, utilizzati in ambito ospedaliero, rimangono il trastuzumab (157,6 milioni di euro), il rituximab (110,76 milioni di euro) e il bevacizumab (135,9 milioni di euro) (Tabella 24).



Tabella 24. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1	Trastuzumab	L	H	157.603.950	6,8%	6,8%
2	Bevacizumab	L	H	135.944.782	5,9%	12,6%
3	Rituximab	L	H	110.760.116	4,8%	17,4%
4	Bortezomib	L	H	46.573.790	2,0%	19,4%
5	Pertuzumab	L	H	44.139.111	1,9%	21,3%
6	Eculizumab	L	H	43.747.475	1,9%	23,2%
7	Pemetrexed Disodico	L	H	42.301.740	1,8%	25,0%
8	Infliximab	L	H	41.017.351	1,8%	26,8%
9	Natalizumab	L	H	33.939.847	1,5%	28,2%
10	Trastuzumab Emtranzine	L	H	32.896.672	1,4%	29,6%
11	Caspofungin	J	H	32.618.790	1,4%	31,1%
12	Ranibizumab	S	H	32.031.704	1,4%	32,4%
13	Azacidina	L	H	30.570.278	1,3%	33,7%
14	Sodio Cloruro	B	C/H	29.220.719	1,3%	35,0%
15	Aflibercept	S	C/H	27.585.822	1,2%	36,2%
16	Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso	J	C/H	26.650.186	1,1%	37,3%
17	Nivolumab	L	H	26.232.311	1,1%	38,5%
18	Cetuximab	L	H	23.617.580	1,0%	39,5%
19	Alglucosidasi Acida Umana Ricombinante	A	H	23.051.445	1,0%	40,5%
20	Enoxaparina Sodica	B	A/H	21.574.021	0,9%	41,4%
21	Amfotericina B	J	C/H	18.748.698	0,8%	42,2%
22	Linezolid	J	A/C/H	18.619.785	0,8%	43,0%
23	Tigeciclina	J	H	16.764.474	0,7%	43,7%
24	Doxorubicina Cloridrato	L	H	16.648.204	0,7%	44,5%
25	Albumina Umana Soluzione	B	A/C/H	16.599.931	0,7%	45,2%
26	Immunoglobulina Umana Normale	L	H	16.145.979	0,7%	45,9%
27	Panitumumab	L	H	15.760.566	0,7%	46,5%
28	Paclitaxel	L	H	15.170.851	0,7%	47,2%
29	Ipilimumab	L	H	14.421.158	0,6%	47,8%
30	Sugammadex	V	H	14.005.355	0,6%	48,4%
	Totale Italia			2.323.610.259	100,0%	

Nota: i dati del flusso regionale (DM 4 febbraio 2009) sono relativi alla spesa per medicinali con AIC nel periodo gen-set 201, consolidati al 05/01/2017.

ALLEGATO 2

Fondo farmaci oncologici innovativi

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI	CLASSE	DATA EFFICACIA	DATA SCADENZA
PERJETA	pertuzumab	carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica	H	08/07/2014	07/07/2017
ABRAXANE	Nab paclitaxel	trattamento di prima linea adenocarcinoma metastatico del pancreas	H	21/02/2015	20/02/2018
ZYDELIG	idelalisib	leucemia linfatica cronica (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti non idonei ad altre terapie linfoma follicolare (follicular lymphoma, FL) refrattario a due precedenti linee di trattamento	H	11/09/2015	10/09/2018
IMBRUVICA	ibrutinib	linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea in presenza della delezione del 17p o della mutazione TP53 per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata Imacroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata	H	05/01/2016	04/01/2019
OPDIVO	nivolumab	melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti. carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti	H	25/03/2016	24/03/2019
KEYTRUDA	pembrolizumab	melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS ≥ 1 % e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA	H	11/05/2016	10/05/2019

Aggiornamento: Elenchi dei farmaci che accedono ai fondi dei farmaci innovativi istituiti ai sensi della Legge di Bilancio 2017 (10/10/2017)

Farmaci innovativi

10/10/2017

In considerazione dell'art. 1, commi 402, 403 e 404, della legge 11 dicembre 2016, n. 232 (legge di Bilancio 2017), AIFA rende disponibile gli elenchi aggiornati dei farmaci innovativi che accedono ai fondi previsti dalla norma sopra indicata: il primo si riferisce al "Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi" (Allegato 1), il secondo al "Fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi" (Allegato 2).

Gli elenchi sono stati elaborati tenendo conto di quanto disposto dal comma 402:

- secondo i pareri resi dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica, a fronte dell'applicazione dei criteri definiti nella Determinazione AIFA n. 519 del 31 marzo 2017, pubblicata nella GU n. 80 del 5 aprile 2017;
- considerando i farmaci innovativi e i farmaci oncologici innovativi già precedentemente identificati, per il periodo antecedente all'adozione della succitata determina.

Tali elenchi saranno aggiornati dall' AIFA con cadenza mensile, sulla base dei successivi pareri resi dalla CTS, e pubblicati con le medesime modalità.

Ogni elenco è strutturato con:

- "Farmaco" - nome commerciale;
- "Principio attivo";
- "Indicazioni";
- "Classe di rimborsabilità";
- "Data efficacia" - in considerazione della data di efficacia del relativo provvedimento di rimborsabilità;
- "Data scadenza" - in considerazione della data di efficacia e della durata del requisito di innovatività attribuito al farmaco/indicazione.

I BIOSIMILARI STRUMENTO PER CONTENERE LA SPESA?

Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di farmaci biologici ha già superato o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale. La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "biosimilari", medicinali simili ai farmaci biologici originatori non più soggetti a copertura brevettuale, che possono essere prodotti dalle industrie farmaceutiche secondo procedure e normative espresse da specifiche linee guida europee e commercializzati a prezzi inferiori rispetto ai prodotti originatori. I farmaci biosimilari sono, quindi, medicinali biologici autorizzati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency* – EMA) simili per qualità, efficacia e sicurezza al prodotto biologico di riferimento. La disponibilità dei prodotti

2

Agenzia Italiana del Farmaco – *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari



I BIOSIMILARI STRUMENTO PER CONTENERE LA SPESA?

“Presumendo che il prezzo del biosimilare di rituximab sia pari al 70% di quello del farmaco originatore, rituximab, e che la quota di mercato del biosimilare di rituximab sia pari al 30% (primo anno), 40% (secondo anno) e 50% (terzo anno), nell'arco di tre anni i risparmi sui costi in 28 paesi dell'UE ammonterebbero a circa €570 milioni”, ha spiegato il Prof. László Gulácsi, Direttore del Dipartimento di Economia Sanitaria, Università Corvinus di Budapest; HTA Consulting Budapest, Ungheria. “Questo corrisponde a 49.000 nuovi pazienti affetti da AR, LNH e LLC che potrebbero ricevere un trattamento che cambia la vita, chiaramente un enorme vantaggio sanitario aggregato a livello sia nazionale che dell'Unione Europea”.

anche l'impiego dei biosimilari di follitropina alfa, etanercept e insulina glargine oltre a quelli sopra citati.

Quesito 20. Quali sono i prossimi biosimilari ad entrare in commercio?

Sulla base dell'elenco dei medicinali in pre-registrazione presso l'EMA⁴⁵, nonché di quelli valutati ai fini dell'inserimento in classe C (nn) da parte di AIFA⁴⁶, si ipotizza che il prossimo farmaco biosimilare che verrà commercializzato nel corso del 2017 sarà enoxaparina sodica. A inizio 2017 è stato inoltre autorizzato al commercio il biosimilare di rituximab (**Truxima[®]**) e i biosimilari di adalimumab (Amgevita[®] e Solymbic[®]).

Truxima[™] è un anticorpo mononucleare (mAb) anti-CD20, una proteina che si trova sulla superficie di gran parte delle cellule B. Le cellule B iperattive possono stimolare un attacco delle cellule sane in malattie associate al sistema immunitario come l'AR. Le cellule B sono inoltre implicate in alcuni tipi di tumori ematologici, compresi il LNH e la LLC. Le cellule B esprimono CD20 in diversi stadi di sviluppo, rendendo la proteina un buon bersaglio terapeutico

Costo rituximab pre-biosimilare = 2,27€/mg

Costo rituximab post-biosimilare= 1,67 €/mg



Farmaci biologici iniettabili: Sono preparazioni galeniche magistrali, da allestire secondo NBP della FU

- Compatibilità diluenti, materiali contenitore finale, dispositivi di somministrazione
- Considerazioni farmaceutiche su eccipienti e sulla preparazione (concentrazione finale)
- Stabilità: dati di stabilità chimico-fisica e microbiologica
- Scarti di produzione che si verificano con la personalizzazione della dose



Ministero della Salute



Raccomandazione n. 14

“Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici”

4.5 Preparazione

Dopo la prescrizione, la preparazione rappresenta la fase più critica nel processo di gestione del farmaco in ospedale sia in reparto che in Farmacia.

L'errata preparazione di un farmaco dipende da varie cause:

Diluizioni e
ricostituzioni non
corrette

Miscelazione di
farmaci
incompatibili



Errata compilazione
dell'etichetta

Deterioramento
dei farmaci



Ministero della Salute



Raccomandazione n. 14

“Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici”



Controllare e Validare

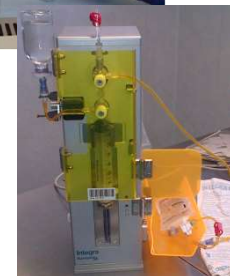
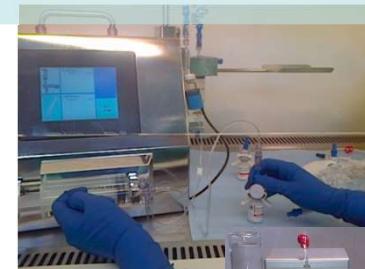
il processo di preparazione dei farmaci

- tracciabilità delle attività
- attivare i controlli qualità previsti dalla FU
- controllo ambiente, attrezzature, tecnica asettica operatori,
- convalida della preparazione asettica (saggi mediafill)



Sterilità del preparato

- PROBLEMATICHE NELL'ALLESTIMENTO DEI MEDICINALI BIOLOGICI? Non diverse da altri farmaci
- moAbs da evitare scuotimento eccessivo per evitare possibile formazione di aggregati proteici
- moAbs sono schiumogeni, difficoltà d'uso con sistemi semiautomatici





Mantenimento di temperatura

“Raccomandazione n.14, Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici.”



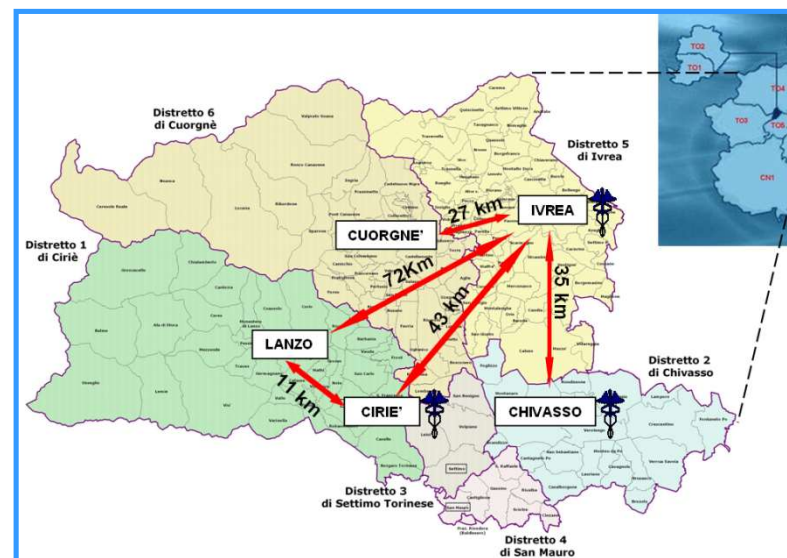
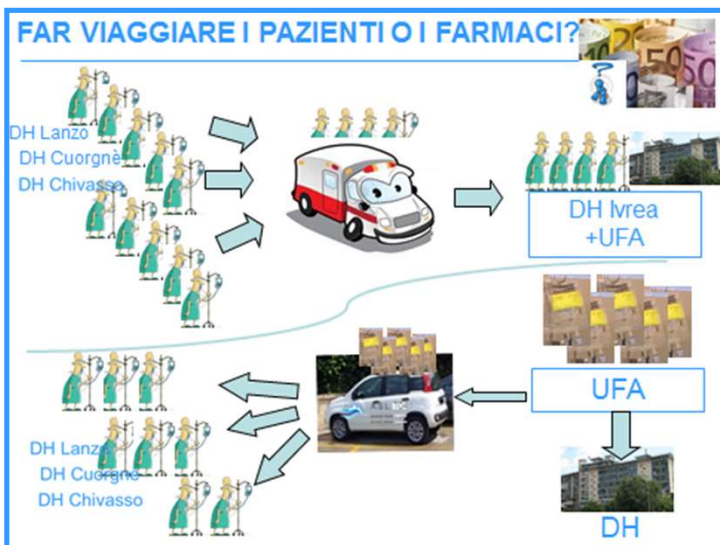
Un'attenzione particolare va attribuita ai farmaci antineoplastici di origine biologica, per i quali devono essere garantiti il mantenimento di temperature particolari (*cold chain*) e il trasporto con bassa vibrazione, ottenibili con sistemi certificati di imballaggio e di consegna idonea.

➤ **DGR 50-1621 del 28/02/2011**

REGIONE PIEMONTE BU 04/03/2011

Deliberazione della Giunta Regionale 28 febbraio 2011, n. 50-1621

Attuazione del Piano di Rientro. Centralizzazione in farmacia delle preparazioni antiblastiche.



Anticorpi monoclonali (MAb)



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

→ La letteratura scientifica, (studi preclinici e clinici, revisioni sistematiche, Linee Guida, RCP, e le schede di sicurezza relativi ai principali MABs) impiegati in ambito onco-ematologico non contengono dati sulla tossicità correlata all'esposizione cronica a basse dosi in ambiente sanitario

→ Gli Antigeni verso i quali sono diretti i MABs possono essere espressi da diversi tessuti normali

→ Gli effetti avversi dei MABs sono rappresentati specialmente da reazioni allergiche o immunogeniche. Tale tipo di tossicità aumenta proporzionalmente in base alla quota di proteine di origine murina presenti nella molecola

Anticorpi monoclonali (MAb)



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Regione Emilia-Romagna

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

- ➔ Pertanto il potere allergizzante degli anticorpi monoclonali:
- 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 da interazione MABs con sistema immunitario dei soggetti esposti possono includere:
Formazione di anticorpi neutralizzanti
Cross reattività con proteine endogene fondamentali per l'organismo
Aumento dell'attività del sistema immunitario (sindromi infiammatorie sistemiche, «cytokine storm»)

➔ Le informazioni disponibili non permettono di definire se gli effetti tossici prodotti causano reazioni più o meno gravi in pazienti immunocompetenti o operatori sanitari immunocompetenti professionalmente esposti

Anticorpi monoclonali (MAb)



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMBAGNA

Regione Emilia-Romagna

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

Esposizione professionale: “fattori rassicuranti”

- ➔ il rischio di esposizione di un farmaco dipende dalla sua biodisponibilità dopo assorbimento (ovvero dalla quota di molecola in grado di raggiungere immodificata il circolo sistemico)
- ➔ L'assorbimento di MABs per via orale o attraverso la cute è ostacolata 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 (tranne che nel caso di punture accidentali ovviamente...)
- ➔ La deposizione polmonare di particelle inalate (aerosol) dipende dalla loro dimensione, particolare che in merito all'esposizione occupazionale di MABs non è stato sperimentalmente definito. La biodisponibilità dopo inalazione di sostanze con alto peso molecolare (>100KDa) come MABs è comunque al massimo del 5%.



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

Marzo 2014



La letteratura scientifica, il RCP e le schede di sicurezza (SDS) relative ai principali MABs impiegati in ambito oncoematologico non contengono dati sulla tossicità correlata all'esposizione cronica a basse dosi in ambiente sanitario



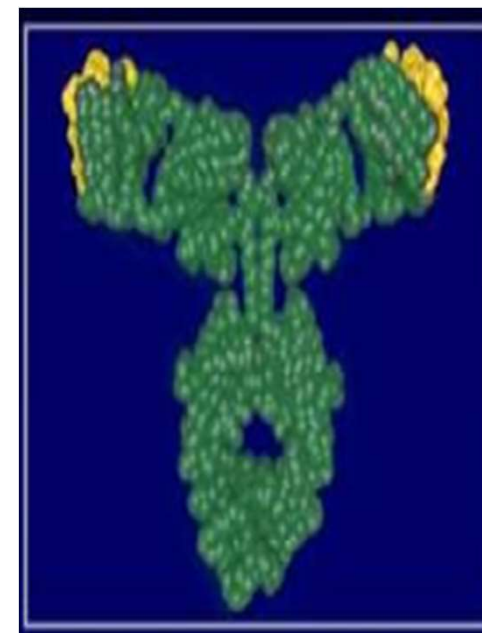
Una prima definizione di farmaco pericoloso è stata elaborata nel 1990 dalla ASHP: proprietà genotossiche, cancerogene, teratogene o se sono in grado di causare severi danni agli organi



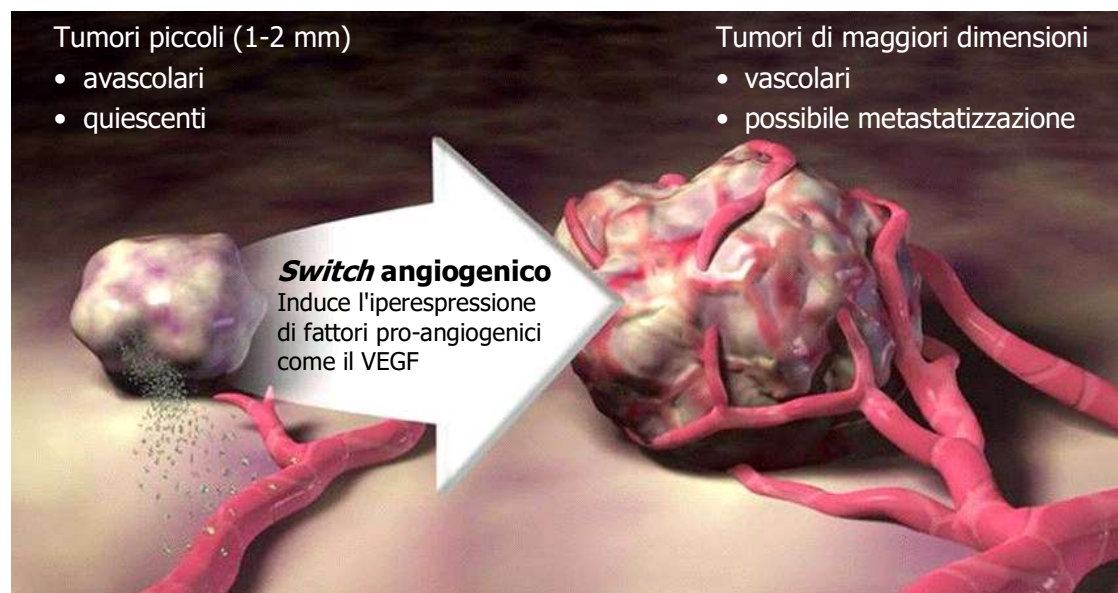
Tale definizione ampliata nel 2004 dal NIOSH:

1. Carcinogenicità
2. Teratogenicità o altro tipo di tossicità dello sviluppo
3. Tossicità della riproduzione
4. Tossicità d'organo a basse dosi
5. Genotossicità
6. Nuovi farmaci con struttura e profilo simili ad altri con una delle precedenti 5 proprietà

BEVACIZUMAB



Lo switch angiogenico nello sviluppo tumorale



Modificata da Bergers G. et al. Nat Rev Cancer 2002; 3:401-10



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Carcinoma, Renal Cell

Carcinoma, Non-Small-Cell Lung

Breast Neoplasms

Colorectal Neoplasms

Ovarian Neoplasms

Uso L648/96 in oculistica

RCP BEVACIZUMAB



Dati preclinici di sicurezza:

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale mutagenico e carcinogenico di bevacizumab. Non sono stati effettuati studi specifici sull'animale per valutare l'effetto sulla fertilità. **È comunque lecito attendersi un effetto avverso sulla fertilità della donna**, in quanto 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.

Il bevacizumab è risultato embriotossico e teratogeno nel coniglio.

SCHEDA DI SICUREZZA BEVACIZUMAB

Vecchia versione

11. Informazioni tossicologiche

Tossicità acuta

- non disponibile biologicamente a seguito di somministrazione orale
- NOEL 50 mg/kg (i.v., macaco di Giava)

Sensibilizzazione

- dopo la somministrazione intravenosa di proteine possono verificarsi reazioni anafilattiche; rari casi di ipersensibilità sono stati descritti

Tossicità cronica

- LOAEL 2 mg/kg/w (i.v., macaco di Giava; 26 settimane)

Tossicità per la riproduzione

- teratogeno ed embriotossico (i.v., coniglio)
- durante la gravidanza dovrebbe essere somministrato solo se il potenziale vantaggio terapeutico giustifica il potenziale rischio per il feto

Note

- anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al "fattore di crescita vascolare endoteliale" (vascular endothelial growth factor, VEGF) inattivandolo
- bevacizumab è indicato nel trattamento del carcinoma del colon e del retto in stadio avanzato
- dose terapeutica: 5 mg/kg/2w
- emivita di eliminazione: 20 gg



SCHEDA DI SICUREZZA BEVACIZUMAB

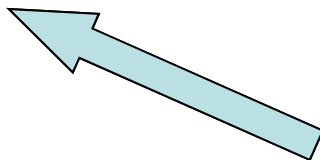
8.2. Controlli dell'esposizione

Protezione respiratoria	- protezione respiratoria non necessaria durante le operazioni abituali
Protezione delle mani	- guanti protettivi (p.e. di neoprene, caucciù nitrilico o butilico)
Protezione degli occhi	- occhiali protettivi

Data: 20.3.13/LS (SEISMO)

Sostituisce l'edizione del: 1.3.13

Pagina: 3/7



Versione successiva 2013

CETUXIMAB

Merck Safety Data Sheet

According to EC Directive 91/155/EEC

Catalogue No.: 302185
Product name: Erbitux

Catalogue No.: 302185
Product name: Erbitux

cetuximab

Head and Neck
Neoplasms

Colorectal
Neoplasms

8. Exposure controls/personal protection

Personal protective equipment:

Protective clothing should be selected specifically for the working place, depending on concentration and quantity of the hazardous substances handled. The resistance of the protective clothing to chemicals should be ascertained with the respective supplier.

Respiratory protection: required when vapours/aerosols are generated.

Eye protection: required

Hand protection: not required

Industrial hygiene:

Change contaminated clothing. Wash hands after working with substance.

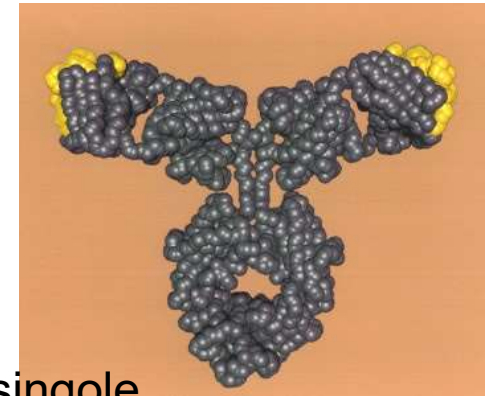


RCP: L'EGFR è coinvolto nello sviluppo fetale. Un numero limitato di osservazioni negli animali indicano un passaggio placentare di cetuximab, ed è stato riscontrato che altri anticorpi IgG1 attraversano la barriera placentare. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti teratogeni. Tuttavia, dipendentemente dalla dose, è stato osservato un aumento dell'incidenza di aborti. Uno studio di tossicità embrio-fetale in scimmie Cynomolgus non ha rilevato segni di teratogenicità.



TRASTUZUMAB

(95%umano 5% murino)



RCP 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si è avuta alcuna evidenza di tossicità correlata alle dosi singole o ripetute, in studi di durata fino a 6 mesi, **né di tossicità della riproduzione in studi sulla teratologia, sulla fecondità femminile o sulla tossicità nell'ultimo periodo di gestazione/passaggio placentare. Herceptin non è genotossico.** Uno studio sul trealoso, uno dei principali eccipienti della formulazione, non ha evidenziato alcuna tossicità.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per la determinazione del potenziale carcinogenico di Herceptin, o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile.

Verificata oligodramnios (condizione della gravidanza con poco liquido amniotico) registrata in fase post marketing, in donne gravide trattate con trastuzumab.

TRASTUZUMAB

(95%umano 5% murino)

Scheda di sicurezza

Herceptin s.c. 120 mg/ml

SEZIONE 8: Controllo dell'esposizione/protezione individuale

8.1. Parametri di controllo

Valore limite (Roche) aria - IOEL (Internal Occupational Exposure Limit): 0.1 mg/m³

8.2. Controlli dell'esposizione

Protezione respiratoria - protezione respiratoria non necessaria durante le operazioni abituali

Protezione delle mani - guanti protettivi (p.e. di neoprene, caucciù nitrilico o butilico)

Protezione degli occhi - occhiali protettivi

*1 con riferimento a: Trastuzumab

RITUXIMAB



RCP

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per la definizione del potenziale carcinogenico del rituximab, o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile o femminile. Non sono stati eseguiti i test standard per lo studio della mutagenicità, poichè tali studi non sono rilevanti per questa molecola.

Comunque, proprio per le sue caratteristiche risulta improbabile che il rituximab abbia un potenziale mutagenico.

PANITUMOMAB (VECTIBIX®)

RCP:

- Gli studi sugli animali non sono sufficienti per valutare l'effetto sullo sviluppo embrio-fetale, poiché non sono stati esaminati i livelli di esposizione fetale a panitumumab. È stato dimostrato che panitumumab è abortivo e/o può causare morte fetale nelle scimmie Cynomolgus se somministrato durante il periodo dell'organogenesi a dosi approssimativamente equivalenti alla dose raccomandata nell'uomo
- Gli studi di fertilità condotti nelle scimmie Cynomolgus di sesso femminile hanno dimostrato che panitumumab a tutte le dosi valutate potrebbe produrre un prolungamento del ciclo mestruale e/o amenorrea e una riduzione della capacità di iniziare una gravidanza.

7. HANDLING AND STORAGE

7.1 Precautions for Safe Handling

Handling and Storage:

Avoid contact with skin, eyes or clothing. Do not eat, drink or smoke in work areas. Use adequate ventilation to minimize exposure. Wash hands, face and other potentially exposed areas immediately after handling this material. Remove contaminated clothing prior to entering eating areas. Clean protective equipment thoroughly after each use. Store in a well ventilated area.

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

- Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale. È noto che l'IgG4 umana attraversa la barriera placentale e nivolumab è un'IgG4; pertanto, nivolumab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo..

Il blocco del segnale PD-L1 ha mostrato nei modelli di gravidanza murini di compromettere la tolleranza al feto e di aumentare la perdita fetale. Gli effetti di nivolumab sullo sviluppo prenatale e postnatale sono stati valutati nelle scimmie che avevano ricevuto nivolumab due volte la settimana dall'insorgenza dell'organogenesi nel primo trimestre fino al parto, a livelli di esposizione 8 o 35 volte


superiori di quelli osservati alla dose clinica di 3 mg/kg di nivolumab (in base all'AUC). C'è stato un aumento dose-dipendente di perdite fetali ed un aumento della mortalità neonatale a partire dal terzo trimestre.

NIVOLUMAB MSDS (OPDIVO ®) 1

Address	<u>USA</u> Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 191 New Brunswick, New Jersey 08903 United States of America 1-800-332-2056	<u>Ireland</u> Bristol-Myers Squibb Company Swords Laboratories, Watery Lane Swords, Ireland MG-GBS-MSDS-Request@bms.com 353-1813-9456
Emergency Phone No.	USA (also Canada, Puerto Rico and the Virgin Island): 1-800-424-9300 Other Countries: See "Section 16" for country-specific emergency phone numbers from CHEMTREC.	<u>Ireland</u> : 353-1813-9456

2. HAZARDS IDENTIFICATION

Classification and Labelling Common to All Jurisdictions

Classification	Respiratory Sensitization - Category 1 Toxic To Reproduction - Developmental Toxicity - Category 1B
Symbol	
Signal Word	Danger
Hazard Statements	May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled. May damage the unborn child (developmental toxicity) .
Precautionary Statements	Do not breathe gas/fumes/vapour/spray/mist Obtain special instructions before use.

2. HAZARDS IDENTIFICATION

Do not handle until all safety precautions have been read and understood.
Use personal protective equipment as required.
In case of inadequate ventilation wear respiratory protection.

Classification and Labelling for Specific Jurisdictions**USA**

Classification	Specific Target Organ Systemic Toxicity (Repeated Exposure) - Category 1
Hazard Statements	Causes damage to organs (immune system, endocrine system, lungs, gastrointestinal tract, liver, skin) through prolonged or repeated exposure.
Precautionary Statements	Wash thoroughly after handling. Do not eat, drink or smoke when using this product.

EU

Classification	Specific Target Organ Systemic Toxicity (Repeated Exposure) - Category 2
Hazard Statements	May cause damage to organs (immune system, endocrine system, lungs, gastrointestinal tract, liver, skin) through prolonged or repeated exposure.

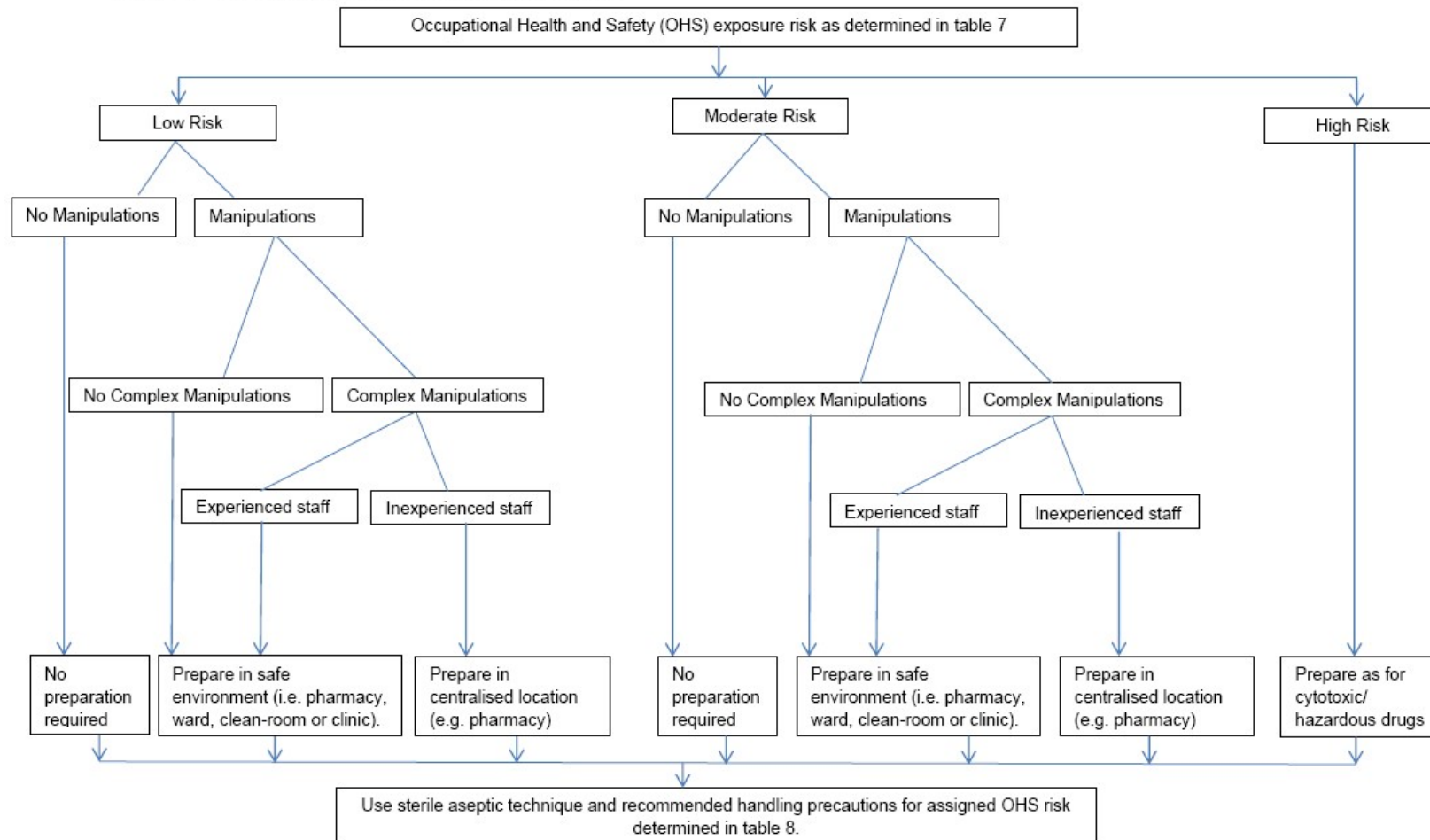
UN

Classification	Specific Target Organ Systemic Toxicity (Repeated Exposure) - Category 1
Hazard	Causes damage to organs (immune system, endocrine system, lungs, gastrointestinal tract,

Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel

Document version: 1.0

Figure 1 – Preparation of doses for administration



- Experienced staff have been given sufficient training (aseptic technique, product knowledge and product specific special instructions (e.g. specific reconstitution techniques, gentle mixing)) required to perform complex manipulations.
- Each institution is unique (in terms of staffing, available skill set and learning opportunities) – therefore each institution will have differing opinions on which is

Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs – the case of monoclonal antibodies

J Oncol Pharm Practice

17(1) 68–80

© The Author(s) 2010

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1078155210376847

opp.sagepub.com



Gabriele Halsen

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Bonner Strasse 337, 50968 Cologne, Germany

Irene Krämer

Department of Pharmacy, University Medical Center, Johannes Gutenberg-University, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Germany

Abstract

Today the occupational health and safety risk involved when handling most anticancer drugs is well recognized and, as a result of regulatory requirements, safety measures have been established. There is little knowledge about the occupational hazard posed by handling monoclonal antibodies assigned to ATC Class L01XC. The aim of our study was to evaluate the occupational risk of monoclonal antibodies. Using the information obtained in a systematic review of the literature, the potentially dangerous properties of the active drug substances were assessed using a specially devised algorithm. As a result, all monoclonal antibodies in question were categorized as substances with developmental toxicity. In addition, gemtuzumab ozogamicin was categorized as mutagenic. In view of the high molecular weights and the proteinogenic nature of monoclonal antibodies, the route of exposure for health care staff is limited to inhalation, unless there is an accident. Employers should implement the necessary administrative and engineering controls. Employees should adhere to the standards in order to avoid occupational exposure. The hazard assessment algorithm devised and the evaluation procedure may also be used for other drugs considered to be dangerous.





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

Anno 2014

- Analizza informazioni disponibili sui rischi correlati alla manipolazione degli anticorpi monoclonali vista la discordanza/carenza di dati in letteratura in merito al rischio occupazionale legato a queste molecole
- *Non rilevabili studi di tossicità a lungo termine e nessuna classificazione da parte di organismi internazionali (IARC). Eventi avversi noti alle dosi terapeutiche. Test di carcinogenicità standard sono inappropriati per i farmaci di origine biotecnologica*
- *Potenziale teratogenicità dei MoAb : IgG2 in grado di attraversare placenta esponendo il feto ad alte concentrazioni di farmaco. Bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, interferiscono con vie di trasduzione del segnale VEGF, EGFR, HER2, coinvolti nello sviluppo fetale (organogenesi, proliferazione e sviluppo cellulare...)*
- **Sulla base del principio generale di precauzione**, dettato dai regolamenti Europei delle sostanze chimiche si debbono adottare misure specifiche di prevenzione e protezione in conformità agli art 225,226....in base al Documento di Valutazione del rischio aziendale titolo IX Capo II D.Lgs. 81/08: AGENTI CANCEROGENI E MUTAGENI



Grazie ...