

Hôpitaux Universitaires de Genève

Anticorps monoclonaux: risques et prévention

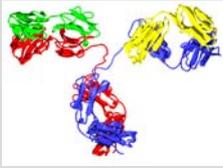
Laure-Zoé KAESTLI
Séminaire SOHF septembre 2013
HUG Genève

Etre les premiers pour vous



Plan

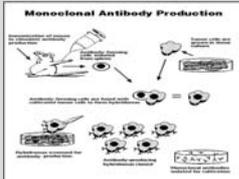
- Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal?
- Dans quelles indications les utilise-t-on?
- Quels sont leurs risques? Comment les évaluer et s'en protéger?
- Projet "Vigitox" aux HUG
- Comparaison avec la littérature de référence et conclusion




Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal?

Définition

- Issus de la biotechnologie
- Produits par un seul clone de cellule (**plasmocyte**).
- Identiques et ne reconnaissant qu'un seul type de cible thérapeutique.




Types de « -mab » / Nomenclature

Murins		...omab = mouse Ex: muromonab
Chimériques		...ximab = chimeric Ex: rituximab
Humanisés		...zumab = humanized Ex: alemtuzumab
Humains		...mumab = human Ex: adalimumab

- Murins / chimérique / humanisés / humains
- « Nus » / « Conjugués »
- Multiples indications



Anticorps monoclonaux enregistrés en CH

Spécialités	DCI	Indications
Actemra	Tocilizumab	Polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile
Adcetris	Brentuximab conjugué	Lymphome hodgkinien CD30+, lymphome anaplasique grandes cellules
Arzerra	Ofatumumab	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
Avastin	Bévacizumab	Cancer mammaire, côlon, poumon, rénal, ovaire, glioblastome
Benlysta	Bélimumab	Lupus érythémateux disséminé
Cimzia	Certolizumab	Maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde
Erbix	Cetuximab	Carcinome colorectal métastatique
Herceptin	Trastuzumab	Cancer du sein, de l'estomac
Humira	Adalimumab	Polyarthrite rhumatoïde, Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite
Ilaris	Canakinumab	Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS)
Kadcyla	Trastuzumab	Cancer du sein
Lucentis	Ranibizumab	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
MabThera	Rituximab	Lymphome non hodgkinien folliculaire CD20-postif



Anticorps monoclonaux enregistrés en CH (suite)

Spécialités	DCI	Indications
Perjeta	Pertuzumab	Cancer du sein
Prolia	Denosumab	Ostéoporose
Remicade	Infliximab	Polyarthrite rhumatoïde, Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite
Reopro	Abciximab	Adjuvant dans le traitement par l'héparine et l'acide acétylsalicylique
Simponi	Golimumab	Polyarthrite rhumatoïde, Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite
Simulect	Basiliximab	Prévention du rejet aigu après transplantation rénale
Soliris	Eculizumab	Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).
Stelara	Tekinumab	Psoriasis
Synagis	Palivizumab	Prévention des infections au VRS
Tysabri	Natalizumab	Sclérose en plaque
Vectibix	Panitumumab	Cancer colorectal métastatique
XGEVA	Denosumab	Tumeurs solides avec métastases osseuses
Xolair	Omalizumab	Asthme
Yervoy	Ipilimumab	Métanome
Zevalin	Ibritumomab + radio- isotope	Lymphome



Site d'actions des anticorps monoclonaux oncologiques

- Augmentation reconnaissance par syst. immun.
- Inhibition angiogenèse tumorale
- Inhibition prolifération/ croissance cellulaire
- Irradiation ciblée etc.

Modes d'action des cytotoxiques traditionnels

- Action sur division cellulaire (ADN)
- Sélectivité uniquement due à la division rapide des cellules cancéreuses → toxicité parfois importante sur cellules saines

Risques des anticorps monoclonaux

Nouveaux médicaments, nouveaux risques

- ? Risques pour les patients (effets indésirables, réactions allergiques)
- ? Risques pour les manipulateurs (sensibilisation, toxicité chronique/ immédiate, tératogénicité)

Protection du personnel: Une exigence légale

- Devoirs de l'employeur:**
 - Protéger la santé des employés
 - Protéger les femmes enceintes et qui allaitent
 - Informer sur les risques et les mesures de protection
- Devoir du collaborateur:**
 - Appliquer les mesures de protection recommandées

Exigences légales

Suisse www.admin.ch

- Loi sur le travail (Art.6)
- LAA (Art.82)
- OPA (Art.6,44,49)
- Ord. protection de la maternité (Art.13,16)
- OLT1 (Art.62,63)
- OLT3 (Art.2,3,5)
- Directive MSST
- Recommandations SUVA/CNA: "Sécurité dans l'emploi des cytostatiques"

<http://www.suva.ch/fr/home/suvapro.htm>

Exigences légales

Europe

- Directive 89/391/CEE**
Protection des travailleurs et responsabilités de l'employeur.
- Directive 92/85/CEE**
Protection professionnelle des femmes enceintes, allaitant ou nouvellement accouchées.
- European Agency for Safety and Health at Work**
Santé et la sécurité au travail

Exigences légales

USA

- ASHP guidelines**
 "ASHP guidelines on handling hazardous drugs" http://www.ashp.org/s_ashp/bin.asp?CID=6&DID=5420&DOC=FILE.PDF
- OSHA technical manual**
 "Controlling occupational exposure to hazardous drugs" http://www.osha-slc.gov/dts/costa/dtm/cdm_v1qtrn_v1_2.html
- NIOSH Alert**
 "Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care setting" <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
 Update 2012: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/>
- UHC Consensus Statement**
 "Model Hazardous Drug Safety Plan for Institutions"
*University HealthSystem Consortium (UHC), UHC Consensus Statement : Model Hazardous Drug Safety Plan for Institutions. Am J Health-Syst Pharm 2010; 67: 1545-1546

15.11.13
HUG

«Occupational risk»

= risques professionnels

➤ Toxicité lors de manipulation de médicaments:

Toxicité chronique ou retardée

- Carcinogénicité
- Mutagénicité/ génotoxicité
- Toxicité pour la reproduction/ tératogénicité

Toxicité aigüe ou immédiate

- Allergies, irritations, dermatites etc.

15.11.13
HUG

Voies d'absorption

Exposition par inhalation

- Formation d'aérosols ou poussières
- Produits volatiles
- Dépend des propriétés du PA et de la forme galénique (volatilité, taille de particules...)

Exposition cutanée

- Diffusion passive lors de contact direct avec la peau
- Dépend des propriétés du PA (lipophilicité, taille de la molécule, pKa...), de la peau (site, hydratation...) et de la forme galénique

Exposition par ingestion

15.11.13
HUG

Problématique

- Obligation légale de protection du personnel
- Données surtout pour cytostatiques «classiques»
- Informations parfois contradictoires (SUVA, NIOSH...)
- Pas de liste exhaustive des « Hazardous drugs » en CH
- Pas de Limites d'Exposition (OEL) pour les médicaments
- Pas d'approche systématique et mesures de protection appliquées différentes selon les hôpitaux

→ Développement d'une méthode standardisée d'évaluation des risques aux HUG

15.11.13
HUG

Projet HUG Vigitox 2008*

*Kaestli L.-Z., Fonzo-Christe C., Bonfillon C., Desmeules J., Bonnabry P. *Development of a standardised method to recommend protective measures to handle hazardous drugs in hospitals.* EJHP: Science & Practice 2013 20:2 (100-105)

Objectif

- Protection du personnel
- Méthode d'évaluation standardisée
- Recommandations de mesures de protection adaptées

Collaboration

- Pharmacie
- Pharmacologie et Toxicologie Cliniques
- Direction des Soins Infirmiers
- Médecine d'Entreprise

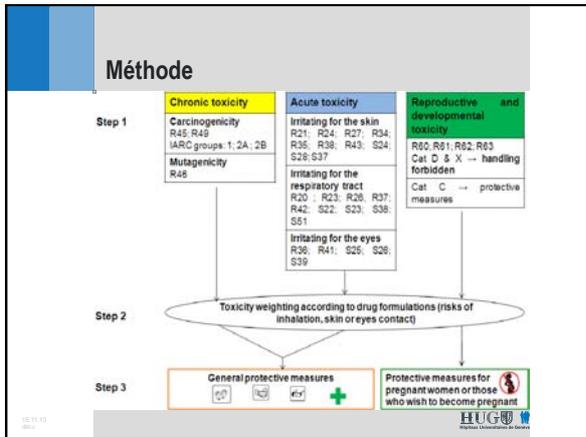
15.11.13
HUG

Méthode

Sources d'informations

- Material Safety Data Sheet:
 - Propriétés physico-chimique
 - Risques pour environnement
 - Risques pour manipulateurs
 - Voies d'exposition et précautions
 - Procédures d'urgence et de 1er
- Compendium suisse des médicaments
- Classification IARC
- Base de données Micromedex

15.11.13
HUG



Résultats Vigitox 2008

http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/Prottox_EurJHospPharm2013.pdf

Site web de la Pharmacie des HUG - <http://pharmacie.hug-ge.ch>
 Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation
 consulter l'annuaire de la page 11000

Médicament	Forme galénique	DCI	C (carcinogène); M (mutagène); R (risque pour la reproduction); S (autres dangers pour l'environnement)	Lymphatis / solution Iv	opt / caps / ext. orale	Chié dans la base de MOGA?	Chié dans les bases de TOXC / Connausur?	Commentaires
Eloxatine®	lyophilisat	Chlorhydrate	CMS	●		oui	high in	
Endoxan®	lyophilisat, spr. fin.	Cyclophosphamide	CMS	●	●	oui	high in	Non pte
Egruipine® / Ebevo	sol. in.	Egruipoline	CMS	●		oui	high in	
Ertax®	sol. in.	Cetuximab	CMS (C)	●		non	non (AC)	anticorps monoclonal
Enfinate®	lyophilisat	Asparagine	CMS	●		oui	high in	
Estracyl®	comprimé	Exemestane	CMS		●	oui	Non pte	
Etopophos®	lyophilisat, sol. in.	Etoposide	CMS	●		oui	high in	
Evotra®	lyophilisat	Chlorhydrate	MCMS	●		oui	high in	
Famrorubicine®	lyophilisat	Epirubicine	CMS	●		oui	high in	
Fluorome®	sol.	Flutamide	CMTR		●	oui	non	
Fludara®	lyophilisat	Flutaurone	CMS	●		oui	high in	
Fluoromede® / Velest	sol. in.	Fluorouracil	CMS	●		oui	high in	
Foscaur®	sol. in.	Fosfamide	CMS	●		non	non	
Gemcitabine®	lyophilisat	Gemcitabine	CMS	●		oui	high in	
Gemzar®	lyophilisat	Gemcitabine	CMS	●		oui	high in	

Résultats Vigitox 2008

Anticorps monoclonaux

- Carcinogénéité/ mutagénéité?**
→ Non / non testé
- Risque pour la reproduction/ Tératogénéité ?**
→ Catégorie de grossesse FDA: B, C
→ Risques en fonction du mode d'action
- Absorption cutanée ?**
→ **NON** (Protéines: Poids > 500 Dalton), sauf si blessure
- Absorption respiratoire ?**
→ **NON** (Protéines: Diamètre > 1-3 µm (alvéoles), 8-10 µm (bronches))
- Ingestion?**
→ **NON** (destruction dans tractus digestif)
- Toxicité aiguë?**
→ Risque éventuel de sensibilisation/ irritation dû à la nature protéique humanisée ou non des Ac

Résultats Vigitox 2008

Anticorps monoclonaux

- Mesures de protection pour le personnel soignant ?**
→ Identiques à la manipulation de tous les médicaments i.v. parentéraux (gants si risque de contact avec le produit)
→ Risques uniquement si piqûre ou injection accidentelles
- Reconstitution centralisée?**
→ Non
→ Uniquement si:
- Raisons pratiques (chimiothérapies oncologiques, asepsie, instabilité des protéines et risques lors de la reconstitution)
- Critères économiques (prix des BioTech)

Résultats NIOSH UPDATE 6 Avril 2009

- "NIOSH should consider the **likelihood of exposure** when developing the final list of hazardous drugs. It was felt that dosage form, route of exposure, and standard drug preparation practices all mitigate the risk of occupational exposure."
- "NIOSH should carefully re-evaluate the inclusion of **monoclonal antibodies** as appropriate additions to the roster of hazardous drugs. Some of these materials might represent appreciable health risks upon intravenous or subcutaneous dosing; however, there is little or no evidence to suggest monoclonal antibodies as relevant occupational hazards given the **low likelihood of substantial systemic exposure** in healthcare settings where **dermal and possibly respiratory exposure predominate.**"

Résultats NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012

Table 2. Drugs Deleted from 2010 Appendix A

Drugs reclassified as not meeting criteria for a hazardous drug*

Drug	AHFS Pharmacologic-therapeutic classification
alemtuzumab	10:00 Antineoplastic agents
interferon alfa 2a	10:00 Antineoplastic agents
interferon alfa 2b	10:00 Antineoplastic agents
interferon alfa n3	10:00 Antineoplastic agents

Radio-pharmaceuticals that are regulated by Nuclear Regulatory Commission, which directs how they are handled'

Drug	AHFS Pharmacologic-therapeutic classification
ibritumomab tiuxetan	10:00 Antineoplastic agents
tositumomab	10:00 Antineoplastic agents

Résultats

UHC Consensus 2009



- **“Monoclonal antibodies** and immune modulators (moAB/IM, Appendix B) represent classes of medications that have historically been included within some hazardous medication policies because of their derivation from biological sources and the disease states for which they have been used. Given their very large size (> 100 kDa), which prohibits dermal absorption, the non radiolabeled moAB/IMs listed in Appendix B do not represent a significant exposure risk to health care workers and are therefore not included in the hazardous drug list.”
- “The extent of risk associated with the potential exposure of **reproductive category employees** to drugs on the Reproductive-Risk Hazardous Drug List is controversial. Drugs are listed as Category X by the FDA as a result of the possible fetal risks associated with patient ingestion of the drug. Given the procedural and apparel precautions cited in this document, which should prevent any physical exposure, the risk is likely to be negligible to the employee, to the employee’s ability to conceive, and/or to the developing fetus. ”

10.11.13
HUGO

Résultats

Littérature 2011

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health



Article
10.1007/s12602-011-9010-0

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

Gabriele Halsen
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Bonner Strasse 117, 53844 Cologne, Germany

Irene Krämer
Department of Pharmacy, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Langendijkstraße 1, 53111 Mainz, Germany

- **Conclusion:** “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. ”

10.11.13
HUGO

Conclusion

- **Nouvelles molécules** · > **Nouveaux risques?**
- **Développement d’une méthode standardisée d’analyse de risque**
 - ⇒ Identification des produits à risque
 - ⇒ Mesures de protection efficaces et raisonnables
 - ⇒ Comparables à la littérature récente
- **Anticorps monoclonaux**
 - ⇒ Faible probabilité d’absorption
 - ⇒ Faible risque pour le personnel soignant

10.11.13
HUGO

MERCI DE VOTRE ATTENTION.....



10.11.13
HUGO