

032 : Évaluation de la stabilité physico-chimique de solutions diluées d'OBINUTUZUMAB (GAZYVARO®) à 0,4mg/ml et 4 mg/ml : Une étude sur 28 jours



E. HINDES¹, L. HASSANI¹, O. HAMID¹, H. AGNÈS¹, D. COMBEAU¹, M. ANTIGNAC¹, H. SADOU YAYÉ¹

¹Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris



INTRODUCTION

L'OBINUTUZUMAB (GAZYVARO®) est un anticorps monoclonal (AcM) anti-CD20 de type II indiqué en hématologie, présentant une stabilité post-dilution limitée à 48 heures, source de contraintes logistiques et économiques en pratique hospitalière.

OBJECTIF

Ce travail vise à évaluer sa stabilité physico-chimique jusqu'à 28 jours, à 4 °C et 25 °C, afin d'optimiser le circuit de préparation des poches, tout en intégrant des conditions de stress conformément aux recommandations ICH, permettant ainsi de valider les méthodes analytiques mises en œuvre.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Préparation des poches

Concentration (mg/ml)	Nombre de poches	Volume final (mL)	Conditions de conservation	Poches par conditions
4	6	15	25°C/4°C	3/3
0,4	6	15	25°C/4°C	3/3

STRESS TESTING

Conditions	Dilution	Analyse
37°C	NaCl 0,9%	J1-J7-J14-J21-J28
pH 4,6,8,10	4 tampons phosphate (pH 4,6,8,10)	J1-J7-J14-J21-J28
Lumière naturelle à 25°C	NaCl 0,9%	J1-J7-J14-J21-J28
Agitation (vortex, 1000 rpm)	NaCl 0,9%	t=5-10-15-30-60-90 min
Oxydation	H ₂ O ₂ 0,1%	t=5-10-15-30-60-90 min
Recongélation	NaCl 0,9%	Après le 3ème cycle

Analyse des échantillons

Validation de la méthode quantitative

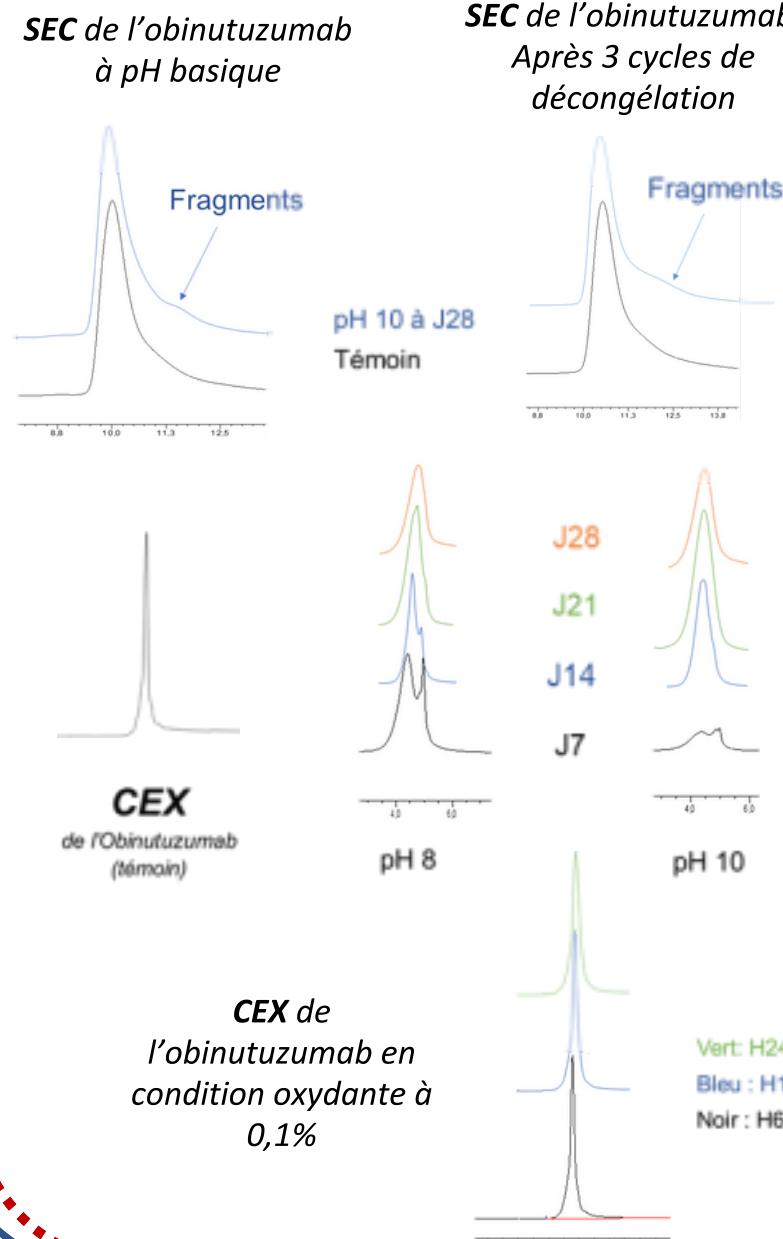
Gamme d'étalonnage : 7 points de concentration (0,2 à 5 mg/mL)
Réalisation d'un niveau de concentration répété 6 fois (2,5 mg/mL) sur 3 jours
HPLC (Dionex®, Ultimate 3000®)

- Techniques de chromatographie utilisées pour l'étude qualitative :
-Exclusion stérique (SEC) complétée par la diffusion dynamique de la lumière (DLS) : Détection d'agrégats
 - Echange cationique (CEX) : Analyse des variations au niveau de la charge des AcM, indiquant une dégradation chimique
 - Interaction hydrophobe (HIC) : Détection de variations au niveau de l'hydrophobité des molécules, montrant des dénaturations
 - Affinité FcR : Détection des changements au niveau de l'activité biologique de l'AcM
- Technique de chromatographie utilisée pour l'étude quantitative :
-Affinité par Protéine A : pour déterminer la concentration des AcM

Validation selon les normes ICH Q2 (R1) : Spécificité, Linéarité, Répétabilité, Robustesse, Limites de détection, Limites de quantification

RÉSULTATS

IMPACT DES CONDITIONS DE STRESS

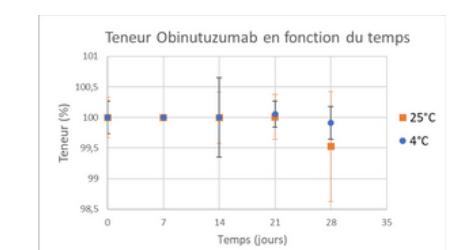
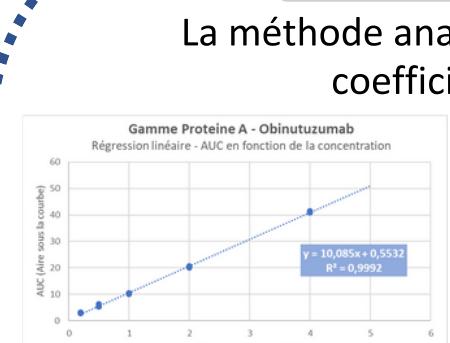


La méthode analytique a été validée avec un excellent coefficient de corrélation : $R^2 > 0,99$

RÉPÉTABILITÉ
-Coefficient de variation de la répétabilité R = 1,34% (<2%)
-Fidélité intermédiaire FI = 1,06% (<5%)

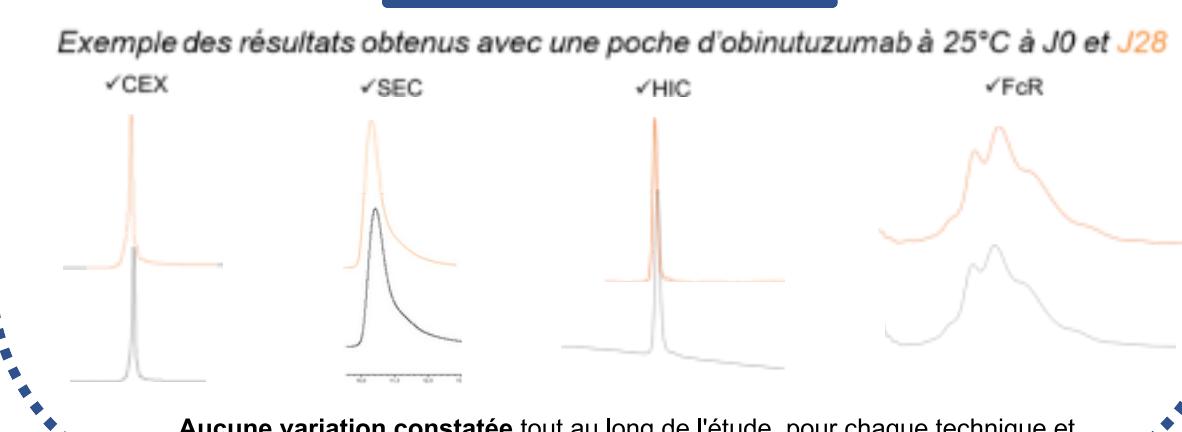
EXACTITUDE
-Taux de recouvrement R = 100,75 % (98%-101%)
-Intervalle de confiance : IC95% pour 2,5mg/ml = [24,9%; 25,07%]

ANALYSE QUANTITATIVE



Variation de Teneur < ± 2% tout au long de l'étude (Spécification 10%)

ANALYSES QUALITATIVES



Aucune variation constatée tout au long de l'étude, pour chaque technique et chaque poche, quel que soit la température de stockage

CONCLUSION

- L'OBINUTUZUMAB a démontré une stabilité physico-chimique satisfaisante jusqu'à 28 jours, aussi bien à 4 °C qu'à 25 °C, ouvrant la voie à une optimisation du circuit hospitalier de préparation et à une réduction significative du gaspillage médicamenteux.
- Toutefois, les dégradations observées sous certaines conditions de stress rappellent la nécessité de maintenir des conditions de conservation rigoureusement contrôlées pour préserver l'intégrité du produit.

Déclaration d'intérêts :

L'orateur ne déclare aucun lien d'intérêt.