

# 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. HINDES<sup>1</sup>, L. HASSANI<sup>1</sup>, O. HAMID<sup>1</sup>, H. AGNÈS<sup>1</sup>, D. COMBEAU<sup>1</sup>, M. ANTIGNAC<sup>1</sup>, H. SADOU YAYÉ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hôpital 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

3 vials prélevés par poche à J0-J7-J14-J21-J28

#### 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 <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 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'1 niveau de concentration répété 6 fois (2,5 mg/mL) sur 3 jours

HPLC (Dionex®, Ultimate 3000®)

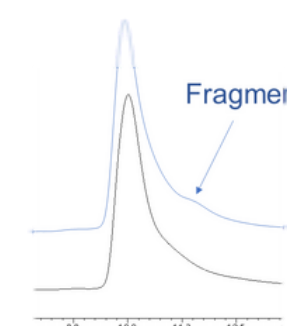
- Techniques de chromatographie utilisées pour l'étude qualitative :
  - Exclusion stérique (SEC) complétée par la diffusion dynamique de la lumière (DLS) : Détection d'agrégats
  - Echange cationique (CEX) : Analyse des variations au niveau de la charge des AcM, indiquant une dégradation chimique
  - Interaction hydrophobe (HIC) : Détection de variations au niveau de l'hydrophobicité 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

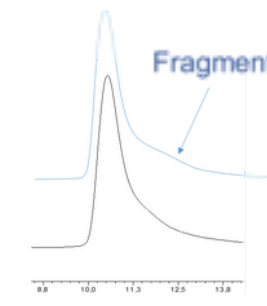
SEC de l'obinutuzumab à pH basique



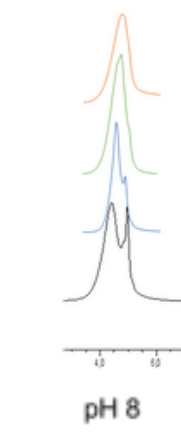
pH 10 à J28

Témoin

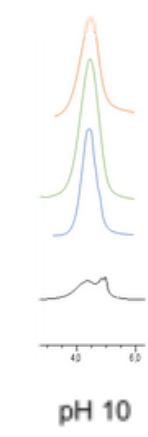
SEC de l'obinutuzumab Après 3 cycles de décongélation



CEX de l'obinutuzumab (témoin)

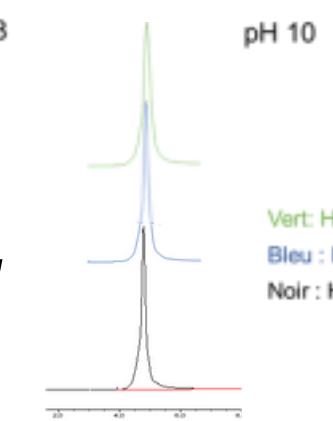


pH 8



pH 10

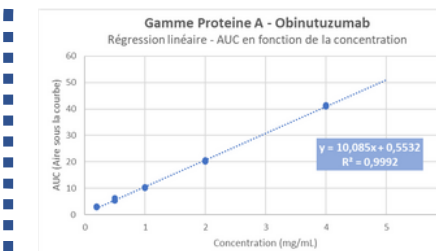
CEX de l'obinutuzumab en condition oxydante à 0,1%



Vert: H24  
Bleu: H12  
Noir: H6

#### VALIDATION DE LA MÉTHODE QUANTITATIVE

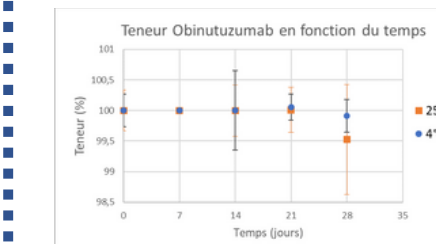
La méthode analytique a été validée avec un excellent coefficient de corrélation :  $R^2 > 0,99$



**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%]

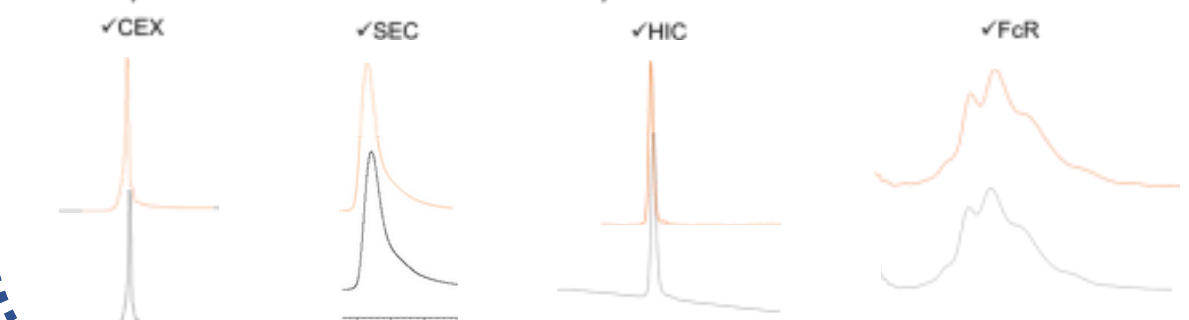
#### ANALYSE QUANTITATIVE



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

#### ANALYSES QUALITATIVES

Exemple des résultats obtenus avec une poche d'obinutuzumab à 25°C à J0 et J28



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.

15<sup>èmes</sup> Journées Nationales  
1<sup>ères</sup> Journées Francophones  
**ACTUALITES  
EN ONCOLOGIE**

15 au 17 octobre 2025  
Palais du Grand Large,  
Saint-Malo



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE