

P. Linder, J. Vigneron, I. Gindre, I. May, B. Demoré  
Hôpital Brabois Adultes - CHU Nancy - Allée du Morvan 54500 Vandœuvre-lès-Nancy  
[infostab@stabilis.org](http://infostab@stabilis.org)

## Introduction



- Actuellement : données de stabilité non accompagnées d'information relative à la qualité des articles dont elles proviennent
- **Objectif principal** = Créer un système de cotation et d'informations des publications relatives aux études de stabilité des médicaments anticancéreux injectables alimentant la base de données Stabilis®
- **Objectif secondaire** = Créer une base de données des équipes impliquées dans la stabilité de médicaments anticancéreux en Europe

ICH guidelines, **conférence de consensus européenne**, recommandations SFPO & ESOP, guide SFPC

## Matériel & Méthode



### Molécules classiques

Cotation A OU A+ si examen subséquent
- Stabilité physique : examen visuel - Méthode séparative avec stabilité établie avec 95% de la concentration initiale (T90) - "Validation" complète de la méthode (selon nos critères)
Cotation B OU B+ si examen subséquent
Méthode séparative valide avec : - Stabilité établie avec 90% de la concentration initiale (T90) - T95 mais sans aspect visuel
Cotation C
T90 mais méthode séparative comportant jusqu'à 2 critères parmi les suivants : - Capacité indicatrice de stabilité insuffisamment évaluée - Variabilité des résultats (CV > 5%), cohérence globale - Répétabilité (CV intra série > 2%) et/ou reproductibilité (CV inter série > 4%) et/ou linéarité (r proche de 1) non prouvée(s) ou supérieures aux bornes fixées - Expression des résultats non claire - Séparation des PD / étalon interne non évaluée ou Choix non justifié d'une méthode autre que CLHP (CCM, HPTLC, spectrophotométrie seule...) et T95
Cotation D
T90 mais méthode séparative comportant un ou plusieurs critères parmi les suivants : ou T95 mais méthode séparative comportant plus de 2 critères parmi les suivants : - Capacité indicatrice de stabilité insuffisamment évaluée - Variabilité des résultats (CV > 5%), cohérence globale - Répétabilité (CV intra série > 2%) et/ou reproductibilité (CV inter série > 4%) et/ou linéarité (r proche de 1) non prouvée(s) ou supérieures aux bornes fixées - Expression des résultats non claire - Séparation des PD / étalon interne non évaluée ou Choix non justifié d'une méthode autre que CLHP (CCM, HPTLC, spectrophotométrie seule...) et T90
Cotation E
Méthode biologique uniquement

### Création d'un formulaire d'évaluation et d'une grille de cotation basée sur :

- 5 niveaux principaux de A à E
- 3 niveaux secondaires A+, B+ et C+
- "Joker" (si 2 molécules dans un même article, avec cotation ≠)

Exclusion : études de compatibilités physicochimiques et des facteurs influençant la stabilité

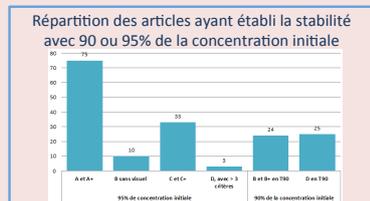
- Cotation des publications de la base
- Création des écrans de saisie et visualisation
- Saisie sur le site de Stabilis®

### Protéines

Cotation A ou A+ si une des méthodes physique est la turbidimétrie (subvisuel)
- Stabilité physique : 2 méthodes au minimum parmi turbidimétrie, diffusion dynamique de la lumière, chromatographie d'exclusion sur gel ou évaluation de l'aggrégation en fonction de la température - Stabilité chimique : 3 méthodes minimum par cartographie peptidique, chromatographie d'exclusion sur gel et chromatographie ionique (mais méthodes alternatives comme spectrophotométrie UV, IR et leurs dérivées secondes, spectrométrie de masse et électrophorèse capillaire peuvent être utilisées) - Activité biologique : au moins une méthode (culture cellulaire, méthode enzymatique ou autre)
Cotation B ou B+ si une des méthodes physique est la turbidimétrie (subvisuel)
Item A sans aspect biologique
Cotation C
Saulement 3 ou 4 méthodes au total dont physique, chimique et/ou biologique
Cotation D
Méthode physique uniquement ou moins de trois méthodes au total
Cotation E
Méthode biologique uniquement ou méthode non applicable aux protéines (type CLHP classique ou autre)

## 196 publications analysées et cotées selon notre système de cotation

## Résultats



**Exemple d'un écran de saisie créé sur Stabilis® (molécule classique)**

Niveau de preuve: Cotation A+  
 Stabilité physique: Aspect visuel, Turbidimétrie  
 Stabilité Chimique: Stabilité établie avec 95% de la concentration initiale, Chromatographie Liquide Haute Performance - détecteur UV, Chromatographie Liquide Haute Performance - détecteur à diffraction de lumière  
 Autres méthodes: Mesure du pH  
 Commentaires: Produits de dégradation non observés en conditions réelles

**Ecran de visualisation provisoire sur Stabilis®**

Niveau de preuve: A+  
 Stabilité physique: [Icon] [Icon]  
 Stabilité Chimique: [Icon] [Icon] [Icon]  
 Autres méthodes: [Icon]  
 Commentaires: Produits de dégradation non observés en conditions réelles

Informations données par :  
**42 pictogrammes**, spécialement créés pour ce travail  
**25 commentaires standardisés**, traduits dans les 26 langues de la base Stabilis®

**Exemple d'un écran de saisie créé sur Stabilis® (protéine)**

Niveau de preuve: Cotation A+  
 Stabilité physique: Protéines : diffraction dynamique de la lumière, Protéines : chromatographie d'exclusion de gel  
 Stabilité Chimique: Protéines : cartographie peptidique, Protéines : chromatographie ionique, Protéines : spectrométrie UV et dérivée seconde, Protéines : spectrométrie IR et dérivée seconde  
 Autres méthodes: Protéines : activité biologique  
 Commentaires: Activité biologique par culture cellulaire

**Ecran de visualisation provisoire sur Stabilis®**

Niveau de preuve: A+  
 Stabilité physique: [Icon] [Icon]  
 Stabilité Chimique: [Icon] [Icon] [Icon]  
 Autres méthodes: [Icon]  
 Commentaires: Protéines : activité biologique par culture cellulaire

Base de données des équipes impliquées dans la stabilité des anticancéreux  
 • 29 équipes Européennes  
 • 11 en France (34%)  
 • Seulement 3 équipes pour les protéines

Commentaires standardisés saisis sur Stabilis®
Capacité indicatrice de stabilité insuffisamment évaluée
Méthode non présentée (poster, lettre à l'éditeur...)
Méthode non présentée mais ayant servi au dépôt d'AMM
Méthode non présentée mais référence à méthode valide
Répétabilité / reproductibilité / gamme étalon : résultats non fournis ou en dehors des bornes fixées
Séparation de l'étalon interne par rapport au produit à l'étude ou ses produits de dégradation imparfaits ou insuffisamment étudiés
Produits de dégradation identifiés
Produits de dégradation non observés en conditions réelles
Produits de dégradation identifiés et identifiés
Produits de dégradation quantifiés mais non identifiés
Révisité
Expression non claire des résultats (graphique par exemple)
Résultats avec coefficient de variation élevé ou non fourni, ou absence d'analyse en double de chaque point
Augmentation de concentration non évaluée
Méthode biologique uniquement
Pas de contrôle visuel
Produit naturellement très instable, répétabilité difficile à réaliser
Préparation de gel non commentée ou différenciation interprétable
Critères d'exclusion
Non coté : étude de compatibilité seule
Non coté : facteur influençant la stabilité
Protéines : activité biologique par culture cellulaire
Protéines : activité biologique par technique enzymatique
Protéines : pas de méthode biologique
Protéines : nombre insuffisant de méthodes analytiques

## Discussion



Base de données des équipes  
 ➢ Réseau professionnel et cartographie des équipes  
 ➢ Echanges de compétences

Recommandations adaptées + Système de cotation sur Stabilis® + Outils de formation (type « Masterclass » SFPO) = **↑ nombre et qualité des études de stabilité**

Pas de démarche similaire pour les autres bases de données = pas de comparaison possible  
 Sous-estimation des études à bas niveau de preuve ? : les études refusées ne figurant pas dans Stabilis® n'ont pas été cotées  
 Responsabilité propre de chaque utilisateur !

Points positifs et négatifs révélés par notre système de cotation

- Plus le niveau de preuve est bas, plus le nombre d'articles est faible
- Majorité d'articles avec un bon niveau de preuve (61% au moins égal au niveau B)
- Nombre d'études de protéines en augmentation

Aspects encore parfois insuffisamment démontrés malgré les recommandations

- Etude des produits de dégradation
- Capacité indicatrice de stabilité
- Stabilité physique (examens visuels et subvisuels)

## Conclusion



- ✓ Evolution apportée à la base de données Stabilis® : Aide pour les utilisateurs disponible sur le site au premier trimestre 2014
- ✓ Création future d'un réseau des équipes impliquées dans la stabilité des médicaments anticancéreux en Europe
- ✓ Travail incitant également à réaliser des études plus nombreuses et plus complètes
- ✓ Prochaine étape : cotation des publications relatives à la stabilité des antibiotiques injectables, 2<sup>ème</sup> classe la plus étudiée

