

## Pénurie mondiale d'Etopophos® et conséquences pratiques : Intérêt des études de stabilité dans le choix d'un générique

98

Hassane SADOU YAYE<sup>1</sup>, Zoé RIEBER<sup>1</sup>, Lamia HASSANI<sup>1</sup>, Charles HOFFMANN-MARTINOT<sup>1</sup>, Martine BABIARD<sup>1</sup>, Haroun AOUATI<sup>1</sup>, Agnès BELLANGER<sup>1</sup>, Patrick TILLEUL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, 47 Boulevard de l'hôpital 75013 Paris; <sup>2</sup> Université Paris Descartes, Pharmacie clinique, Paris

### INTRODUCTION

L'Etoposide (ETP) constitue un cytotoxique majeur en oncologie et en hématologie. Suite à la pénurie mondiale de l'Etopophos® (ETPO : phosphate d'étoposide, prodrogue de l'ETP) depuis juin 2016, l'ETP du laboratoire MYLAN a été mis à disposition dans les hôpitaux de l'AP-HP. La très grande différence de stabilité en solution pour perfusion (7 jours à 4°C dans 250 mL pour ETPO vs 6 heures à 25°C ou 24h dans de volume de dilution importants pour l'ETP) a entraîné de nombreux dysfonctionnements pour les unités de production (préparation durant le WE) avec des conséquences dans la prise en charge des patients (péremption juste avant administration, volumes importants administrés).

**Objectif de cette étude** : Etudier la stabilité physicochimique de l'ETP (MYLAN®) en solution diluée.

### MATERIELS ET METHODES

#### Réactifs et matières premières :

- Spécialité d'étoposide MYLAN®
- Poches Freeflex® (Fresenius®) et Easyflex® (Macopharma®) de NaCl 0,9% et G 5% (100 mL)
- Spike® pour les flacons
- Take Set® pour Freeflex

#### Instrumentation :

- Système CLHP : pompe quaternaire, détecteur à barrette de diodes et injecteur automatique (Dionex®). Colonne Phenomenex® C18 150mm x 4,6mm; 5µm à 20 °C; détection à 220 nm
- pH-mètre (Mettler Toledo®) calibré quotidiennement
- Spectrophotomètre (Beckman Coulter®, DU 640B) : longueur d'onde fixée à 620 nm

#### Protocole expérimental et étude de stabilité :

- 128 poches préparées (NaCl et G5) en zone ISO 5 à la lumière du jour, à 0,4 et 0,6 mg/mL d'ETP; selon 2 modalités de conservation (5°C et 25°C) (Figure 1).
- Etude de stabilité des préparations à T<sub>0</sub>, J<sub>3</sub>, J<sub>7</sub>, J<sub>14</sub>, J<sub>21</sub> et J<sub>28</sub> en évaluant la teneur par chromatographie liquide (CLHP), la limpidité par examen visuel, la turbidimétrie et le pH.

#### Développement - Optimisation - Validation CLHP :

- Préparation solution d'ETP à 0,4 mg/mL stressée à -20°C et 40°C pour l'optimisation de la méthode CLHP,
- Phase mobile : Voie A (H<sub>2</sub>O pH 3,8) et Voie B (Acétonitrile)
- Validation : Mode gradient (A 70% v/v de 0 à 12 min; A 70% à 50 % v/v de 12 à 15 min; A 50→70% v/v from 15 to 20 min), sur 3 jours en évaluant la linéarité, la spécificité, la sélectivité, la fidélité, l'exactitude, la LOD et la LOQ.

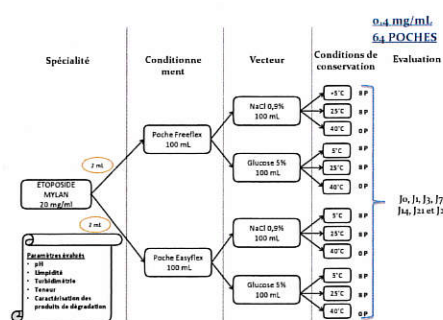


Figure 1 : Protocole de fabrication et des conditions d'étude des solutions diluées D'ETP à 0,4 mg/mL

### RESULTATS

#### Validation de la méthode CLHP indicatrice de stabilité

- La méthode CLHP développée et optimisée : obtention de pics fins et bien résolus entre l'étoposide, ses excipients et ses produits de dégradation (DP) (Fig.2).
- Méthode validée au regard des recommandations de la guideline ICH Q1A (R2).
- 2 produits de dégradation (DP1 et DP2) générés par le stress à 40°C avec des temps de rétention relatifs de 0,32 et 0,86 par rapport au pic de l'ETP.
- Stress à -20°C → la formation de précipités.

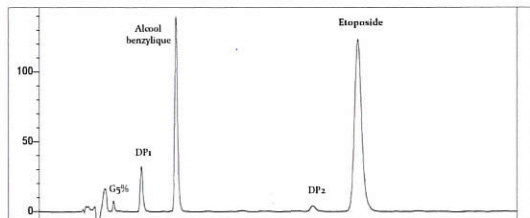


Figure 2 : Chromatogramme d'une solution Etoposide Mylan® à 0,6 mg/mL dans du G5% soumis à 40 °C pendant 3 jours

#### Paramètres d'étude de stabilité de l'étoposide MYLAN®

- **Limpidité des poches :**
  - Poches conservées à 25 °C → Limpides
  - Précipitation de 2 poches à 0,4 mg/mL et 0,6 mg/mL conservées à 5 °C respectivement à J15 et J21.
- **Turbidimétrie :** très bonne corrélation avec la limpidité. Précipitation → augmentation de l'absorbance à 620 nm
- **pH :** Constant y compris dans les poches précipitées
- **Teneur en ETP :** Pour l'ensemble des poches non précipitées, la variation de la teneur au cours du temps < 5%.
- **Quantification des produits de dégradation :** À 25°C, détection de DP1, mais non quantifiable jusqu'à J21.

#### QUELLE STABILITÉ POUR LES SOLUTIONS DILUÉES DE L'ETOPOSIDE MYLAN® ?

- A 25 °C, stabilité physicochimique limitée à 21 jours, du fait de l'apparition de DP1, issu de l'étoposide et quantifiable à J28
- A 5 °C, l'apparition d'instabilité physique (précipitation) à partir de J15 impose de privilégier la conservation à température ambiante
- Les mécanismes à l'origine de la précipitation ont été élucidés :
  - Sursaturation à l'injection de l'étoposide dans le vecteur (NaCl ou G5) → Forme métastable
  - Le froid favorise l'accroissement des cristaux.

### DISCUSSION/CONCLUSION

Les poches d'ETP MYLAN® diluées à 0,4 et 0,6 mg/mL, préparées selon les Bonnes Pratiques de Préparation, présentent une stabilité de 21 jours à 25 °C. La stabilité est indépendante du conditionnement et de la nature du vecteur. Il apparaît que le froid favorise l'apparition de la précipitation. La genèse de la précipitation est fonction de la sursaturation locale générée au moment de l'injection de l'étoposide dans la poche de vecteur. La forme métastable peut évoluer plus ou moins lentement, accentuée par le froid. Une agitation immédiate après l'injection de la solution d'étoposide est recommandée.