

K. Avrillon<sup>1,2</sup>, G. Le Guyader<sup>1,2</sup>, H. Doillet<sup>1</sup>, C. Jaskowiec<sup>1</sup>, M. Paul<sup>2</sup>, S. Poullain<sup>1</sup>, Centre hospitalier intercommunal de Créteil<sup>1</sup>, Hôpital Henri Mondor Créteil<sup>2</sup>

## Introduction

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1. Récemment, une étude de stabilité a démontré que la solution diluée de pembrolizumab à 1 mg/ml dans une solution saline 0.9%, peut être conservée pendant au moins 1 semaine à 4°C ou à température ambiante (1). Cependant, des concentrations protéiques plus élevées sont utilisées et pourraient conduire à augmenter le potentiel d'agrégation de celle-ci. Le but de cette étude étant de s'assurer du maintien de la stabilité physicochimique des solutions diluées de pembrolizumab dans la gamme de concentration usuelle de 1 à 4 mg/mL.

## Méthode et Matériel

Le pembrolizumab a été dilué dans une solution saline à 0.9% en poches de polyoléfine

Concentrations : 1 et 4 mg/ml.

Stockage : 14 puis 30 jours à 4 °C et enfin 7 jours à température et lumière ambiante (TA).

Méthodes indicatrices de stabilité :

Spectrométrie infrarouge et UV-visible, fluorimétrie, chromatographie d'exclusion stérique (SEC) et ionique et la diffusion dynamique de la lumière (DLS).

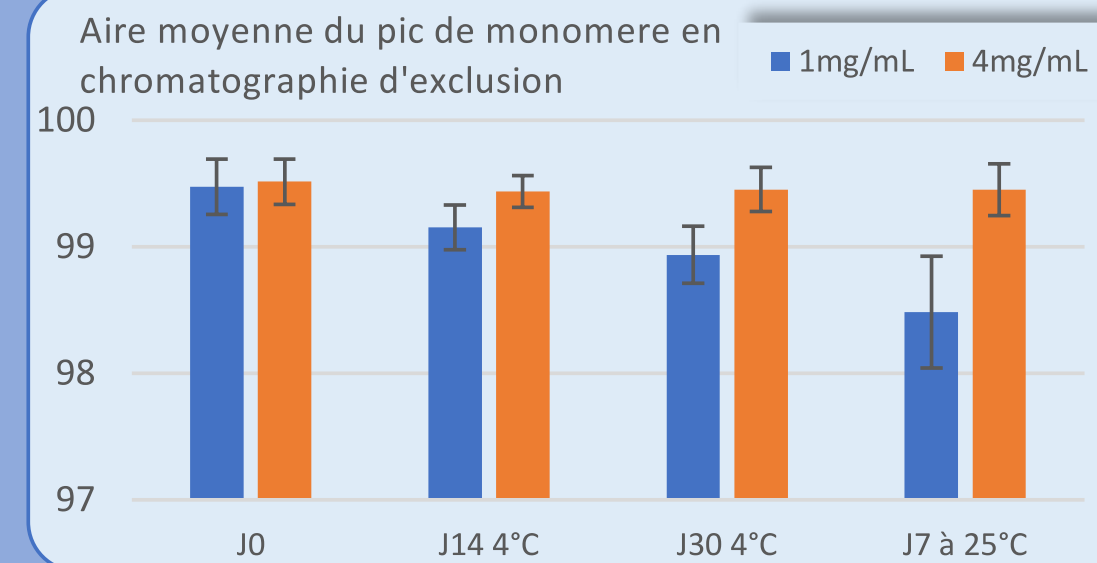
Analyses effectuées en triplicata sur 3 lots différents.

## Résultats

Quelles que soient les concentrations testées, aucun phénomène d'agrégation n'a été observé après 2 semaines de conservation à 4°C et une semaine à TA. Cependant, **contrairement aux poches à 4 mg/ml**, une augmentation du pourcentage d'oligomère en SEC et **l'apparition de sous populations en DLS** ont été objectivées sur les **poches diluées à 1 mg/ml après 30 jours de conservation au réfrigérateur**. Pour les deux concentrations testées, les analyses en chromatographie ionique n'ont montré aucune modification dans la distribution des différents variants ioniques ni de modifications structurales de l'anticorps au cours de l'étude.

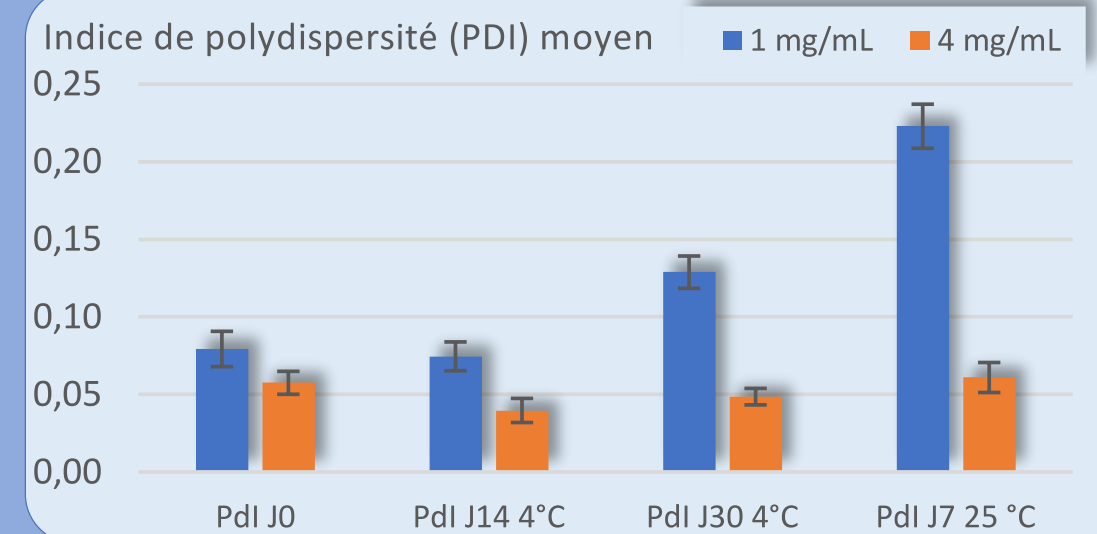
## Conclusion

D'après ces premiers résultats, les poches de pembrolizumab sont plus stables à 4 mg/ml que à 1mg/ml. Cette propriété pourrait être intéressante en production pour faciliter la réutilisation des poches.



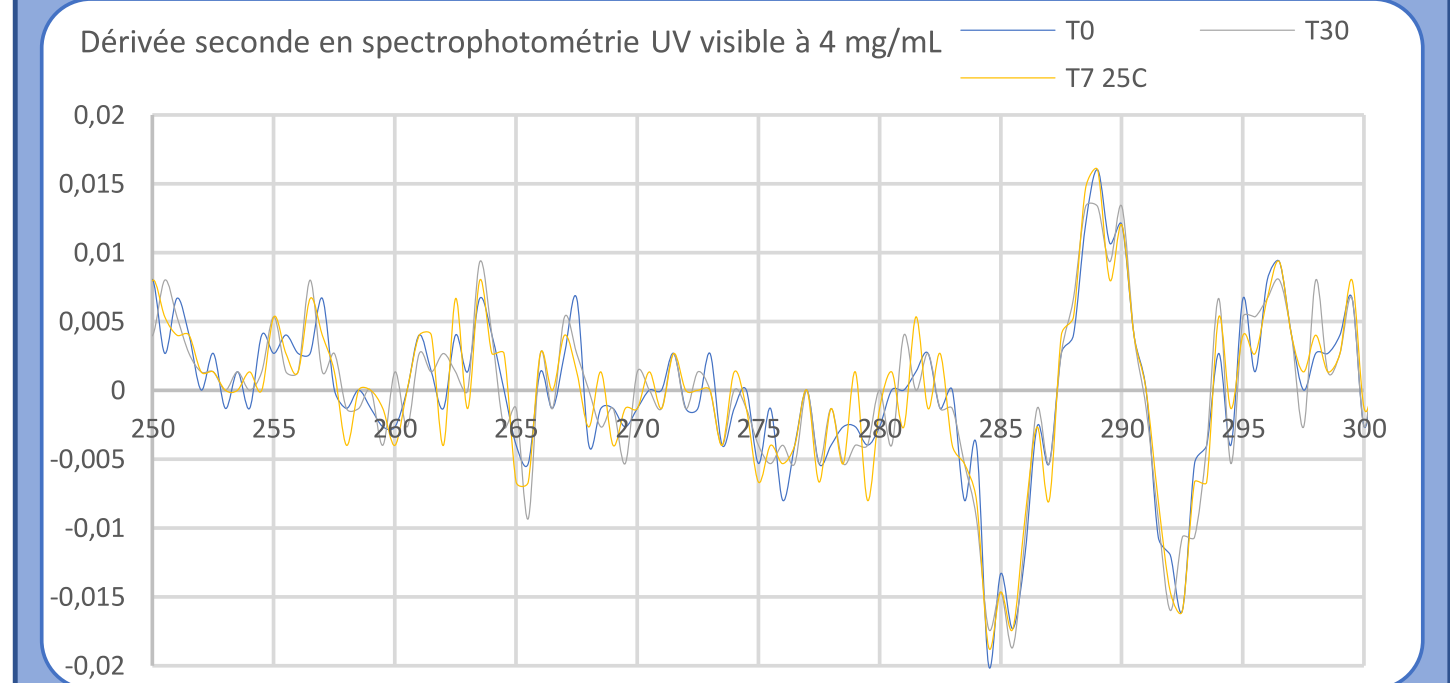
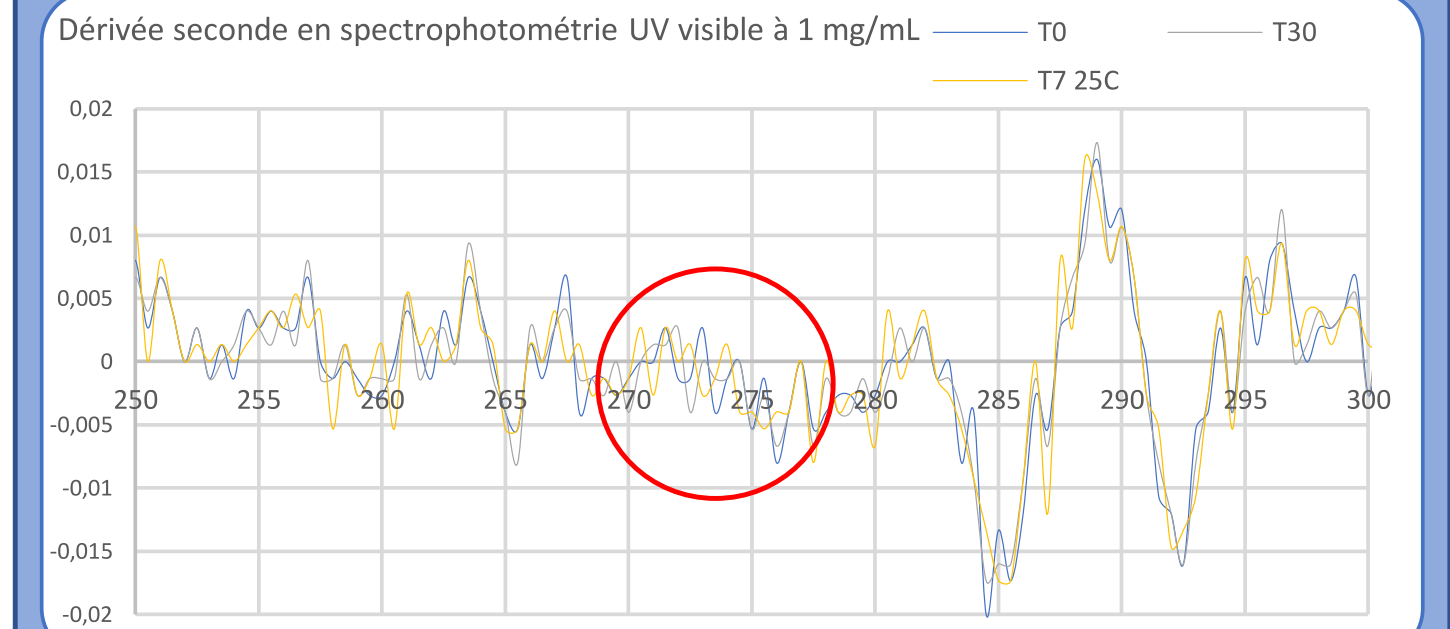
## Aire du monomère

Cette technique nous permet de suivre la taille des particules dans le temps. Une taille top plus haute ou plus basse ne sera pas comptabilisée dans le monomère.



## PDI

Cette information nous permet de mettre en évidence la présence de particule par leur dispersion. Un PDI supérieur à 10% est un signe de présence d'une sous population particulière.



## La dérivée seconde en UV-visible

Cette technique nous permet de déterminer la structure secondaire et tertiaire, de l'anticorps. Une modification du pic de la longueur d'onde d'absorption, « shift », est considérée comme un signe de déstabilisation.

1 - Physicochemical stability of pembrolizumab admixture solution in normal saline intravenous infusion bag, Prakash Sundaramurthi, Sean Chadwick, Chakravarthy Narasimhan, 2020 April.

13èmes Journées Nationales Actualités en Oncologie – Nantes – 13 au 15 octobre 2021

Déclaration d'intérêts :

Rien à déclarer.