

Journée SFPO 2010 St-Louis

**First European Workshop on methodology
in drug stability studies in the field of oncology**

14th and 15th May 2010

Abbaye des Vaux de Cernay, France

**Practical stability of drugs used in cancer care :
establishing a new paradigm**

Christophe BARDIN¹, ***Alain ASTIER***², ***Jean VIGNERON***³

¹Hotel-Dieu, ²Henri-Mondor, ³Infostab Nancy



Pr Alain ASTIER, France
Dr Christophe BARDIN, France
Dr Mikaël DAOUPHAR, France
Dr Jean-Daniel HECQ, Belgium
Dr Muriel PAUL, France
Dr Frederic PINGUET, France

Experts

Pr Graham SEWELL, UK
Dr Rainer TRITTLER, Germany
Dr Marta TROJNIAK, Italy
Dr Jean VIGNERON, France
Pr Arnold VULTO, Netherlands

Workshop SFPO

- Réflexion autour d'une question professionnelle concernant la pharmacie oncologique
- Dimension européenne
- 10 à 15 experts
- Des questions posées, une réflexion, un débat, des propositions de réponse
- Un document de synthèse destiné à être publié
 - Un cadre monastique

2010 :

méthodologie des études de stabilité concernant les médicaments anti-cancéreux

2011 :

dosage plasmatique et suivi thérapeutique des anticancéreux: quelles molécules, quels objectifs ?

■ INFOSTAB

Identifying the Criteria of a Valid

Stability Study

LaVonn A. Williams

Mitchell Blaine Hastings

International Journal of Pharmaceutical Compounding
Edmond, Oklahoma

Abstract

The objective of a stability study is to establish specifications for the storage of a drug substance or active ingredient, and to ensure that the correct beyond-use date is assigned by demonstrating stability throughout its shelf life. Certain criteria must be met for a study to be considered a valid stability study. The purpose of this article is to clarify the criteria for a valid stability study so compounding pharmacists will understand what to look for when reviewing a stability study to determine an appropriate beyond-use date for compounded preparations.

International Journal of Pharmaceutical compounding, 2009

EJHP Science • Volume 14 • 2008 • Issue 1 • P. 2

© 2008 Pharma Publishing and Media Europe. All rights reserved 1781-7595 €20

www.ejhp.eu

Stability studies: ten pieces of advice

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 45 (2007) 171–175

www.elsevier

Short communication

Uncertainty of measurement and error in stability studies

Robert T. Magari*

Objectifs du workshop 2010

méthodologie des études de stabilité des anticancéreux

Le contexte :

- Un réel besoin d'étude de stabilité dans le domaine des anticancéreux
- Adaptées aux besoins spécifiques hospitaliers :
la vraie vie à l'hôpital



« **Practical stability** »

- Des nouveaux concepts: « dose banding » et fabrication en lots
- L'importance des biothérapies en cancérologies: une nouvelle donne
- Aspects méthodologiques: complexes



good science and bad science.....

Practical stability of drugs used in cancer care : establishing a new paradigm

Processus d'enregistrement d'un nouveau médicament :

- Très peu de mentions « réglementaires » concernent les différentes situations d'utilisation et d'administration du médicament à l'hôpital
- RCP : essentiellement adapté à la préparation du médicament au sein des postes de soins et non dans des unités centralisées de préparations de chimiothérapie
- informations du RCP souvent restreintes à un nombre limité de concentrations ou de quantité de principe actif, de taille de contenants, de dispositifs d'administration



non adapté à l'individualisation des posologies !

- **Etudes de stabilité réalisées par l'industrie :**
essentiellement orientées vers un processus d'enregistrement réglementaire et pas forcément un besoin clinique



Une deuxième vie pour le médicament à l'hôpital, notamment dans le contexte des unités centralisées de préparation

Practical stability of drugs used in cancer care : establishing a new paradigm

- **La préparation centralisée des chimiothérapies** sous responsabilité pharmaceutique doit garantir :
 - L'exactitudes des doses
 - Le maintien de la stérilité
 - L'absence de contamination
 - La stabilité dans diverses conditions cliniques
 - Guidée par les BPF et globalement une politique stricte d'assurance-qualité
- **Les évolutions : préparation par anticipation des poches de chimiothérapies**
 - Optimiser le processus de fabrication
 - garantir une disponibilité 7j/7,
 - éviter les préparations en urgence, dans un contexte dégradé : objectif de sécurité
 - développer la chimiothérapie ambulatoire, ou des perfusions sur une période prolongée
 - éviter les pertes et reliquats: efficacité pharmaco-économique
 - Développement de doses arrondies (dose banding), prédéfinies à l'avance, et la préparation par lot de fabrication

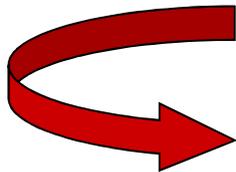
Practical stability of drugs used in cancer care : establishing a new paradigm

Méthodologie des études de stabilité :

les recommandations ICH et les monographies pharmacopées
répondent-elles à nos besoins ?

Pas totalement car la philosophie est différente :

- **ICH guidelines** : sous-tendues par un objectif de régulation de l'enregistrement des spécialités pharmaceutiques dans un environnement international
- **Monographies pharmacopées** : offrent des outils mal adaptés ou non adaptés aux techniques d'analyses hospitalières



Un besoin important de nouvelles données de stabilité,
sous-tendues par des méthodologies correctes et adaptées

Objectifs du workshop 2010

les questions

- **Quels sont les besoins spécifiques pour les pharmaciens ?**

 - practical stability**

 - La vraie vie à l'hôpital: stabilité et conditionnement final, les excursions et accidents thermiques, transport (stress mécanique »), interactions contenant-contenu,
 - Sur quelles données s'appuyer en cas de stockage hors conditions de température recommandées ? », qu'attendre des essais en conditions stressés ?

- **Stabilité des médicaments anticancéreux: quelle définition ?**

 - Normes et teneurs limites en principe actif
 - Stabilité réelle des anticancéreux et
 - durée de stabilité indiquée par l'industrie pharmaceutique
 - durée de stabilité issues de la littérature

 - Est-ce toujours cohérent ?**

 - *Hétérogénéité des processus d'enregistrement et formes galéniques : exemple du trastuzumab*

- **Biothérapies : protéines et anticorps monoclonaux**

Objectifs du workshop 2010

les questions

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

EVALUATION FOR STABILITY DATA

Q1E

Recommandations ICH :

ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use

Sont-elles adaptées à nos besoins ?

Quelles méthodes lorsque les recommandations ICH non applicables ?

- Évaluation physique, chimique, biologique
- Complémentarité des méthodes: plan d'expérience

Objectifs du workshop 2010

les questions

- **Formes galéniques particulières :**
Nanoparticules, liposomes suspensions: essais sur fractions encapsulée, granulométrie.....
- **Produits de dégradation :**
teneurs limites, activité biologique, produits de dégradation et impuretés
- **Dose banding and fabrication en lots :**
quels enseignements sur nos besoins en matière d'essais de stabilité ?

Le concept de doses arrondies (dose banding). G Sewell

“Dose-Banding”

“A system where chemotherapy doses, calculated by BSA or other means, are fitted to pre-defined dose ranges or “bands”. For each band a standard dose (mid point of band) is provided with standard, pre-made syringes or infusion bags used singly or in combination. These can be prepared by the hospital pharmacy, or purchased from a commercial source.”

Plumridge R and Sewell GJ. Am J Health-Syst. Pharm, (2001), 58, 1760-1764

Le concept de doses arrondies (dose banding). G Sewell

Chemotherapy Prescribing – Traditional Approach

- ▣ Individualised doses based on body surface area (BSA) (except carboplatin)
- ▣ Some dose-rounding (eg; 73.6mg to 74mg)
- ▣ Prescription may be “pre-written” .
- ▣ Preparation/dispensing – activated on basis of blood results etc, usually when patient is on ward/clinic waiting for chemotherapy > delay
- ▣ Control of work-flow is difficult
- ▣ Delay- frustrating for staff / patient *and* increases risk of error ???

Le concept de doses arrondies (dose banding). G Sewell

Must the Patient be given *exactly* the Prescribed Dose?

- ▣ Is prescribed dose scientifically based?
- ▣ Is prescribed dose accurate?
- ▣ Is this a matter of life or death for the patient?
Is it clinically important? What is the *aim* of
treatment?
- ▣ Can pharmacy prepare *exactly* the prescribed
dose?
- ▣ Is the *exact* dose ever administered to patients?

????????????????????????????????

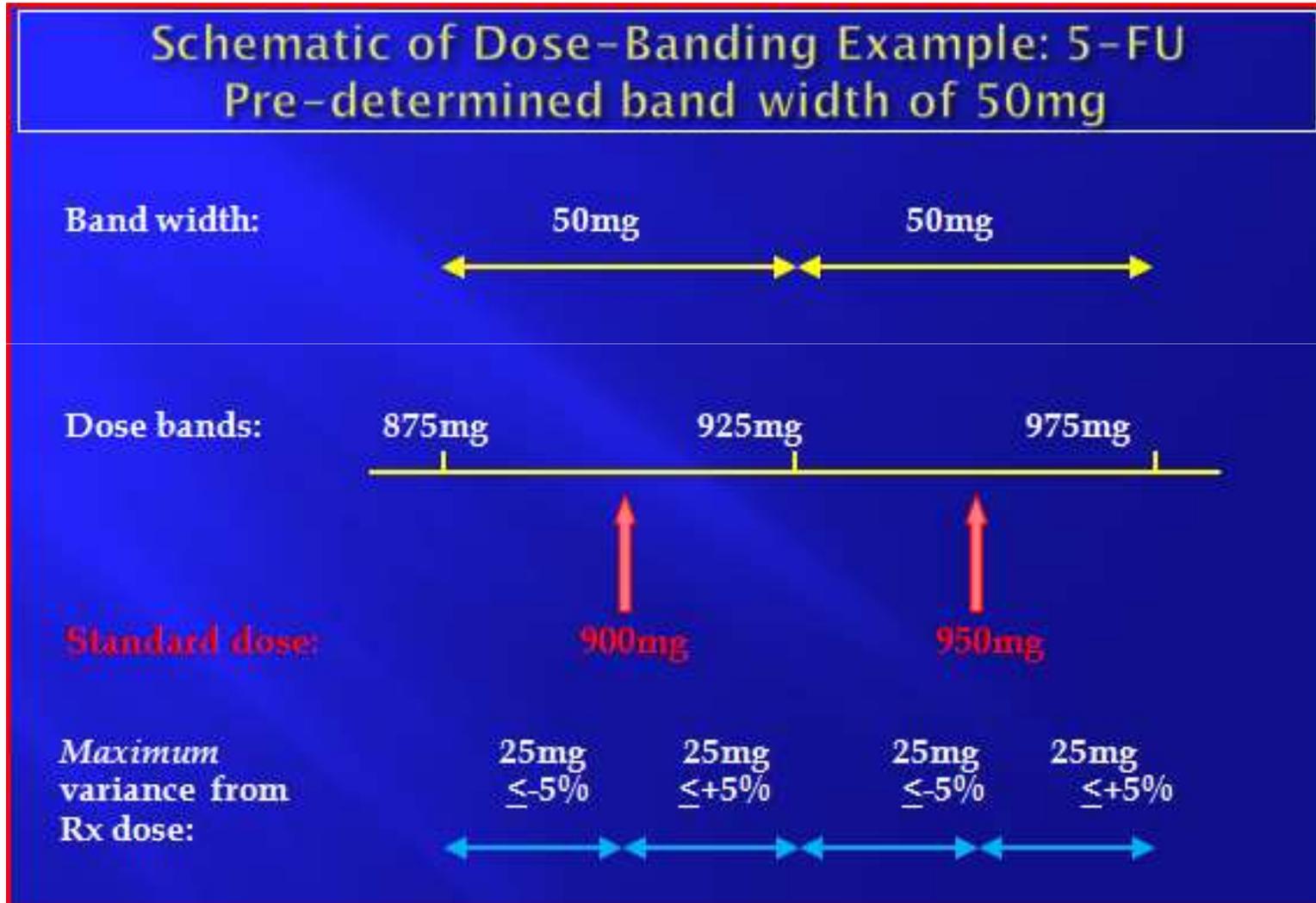
Le concept de doses arrondies (dose banding). G Sewell

Alternative Approach: “Dose – Banding”

- ▣ Use limited range of pre-prepared syringes of standard dose to “approximate” (~5%) to prescribed dose, which is fitted into “bands” based on:
 - a) BSA (Baker and Jones)
 - b) Doses calculated from BSA (Sewell & Loving)

- ▣ “Standardise where we can to provide timely medication– use freed-up time to focus on difficult and individualised therapies”

Le concept de doses arrondies (dose banding). G Sewell



Le concept de doses arrondies (dose banding). G Sewell

SELECTION OF METHOTREXATE PREFILLED SYRINGES FOR THE FOLLOWING PROTOCOL

CMF (using IV cyclophosphamide)

Methotrexate 40mg/m² IV Bolus Day 1

Syringe Sizes Available: 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 60mg

TABLE 1

Dose Calculated According to Body Surface Area (mg)	Dose to be Supplied using Prefilled Syringes (mg)	Syringe Combination
38 - 42	40	2 x 20mg
43 - 47	45	1 x 15mg, 1 x 30mg
48 - 52	50	1 x 20mg, 1 x 30mg
53 - 57	55	1 x 10mg, 1 x 15mg, 1 x 30mg
58 - 62	60	1 x 60mg
63 - 67	65	1 x 15mg, 1 x 20mg, 1 x 30mg
68 - 72	70	1 x 10mg, 1 x 60mg
73 - 77	75	1 x 15mg, 1 x 60mg
78 - 82	80	1 x 20mg, 1 x 60mg
83 - 87	85	1 x 10mg, 1 x 15mg, 1 x 60mg

Le concept de doses arrondies (dose banding). G Sewell

End-Product Testing (QC) of Pre-filled Syringes / Infusions

- ▣ Batch preparation (from bulk solution)
- ▣ Validated shelf-life (14days – 3months)
- ▣ Prospective analysis for;
 - drug identification
 - drug assay
- ▣ Prospective sterility test
- ▣ Prospective microbiological monitoring;
 - broth simulations, finger-dab plates, etc

Assurance of Quality, Safety, Efficacy

Le concept de doses arrondies (dose banding) - G Sewell

Quel recul ?

Système de préparation mise en place au Royaume Uni en 1998

Sous-tendu par de nombreuses publications internationales

Exemples de médicaments fréquemment préparées en doses arrondies :

capecitabine, cyclophosphamide, doxorubicine, épirubicine, 5 FU, gemcitabine, méthotrexate

[Clin Oncol \(R Coll Radiol\)](#). 2009 May;21(4):320-8. Epub 2009 Feb 7.

A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose-banding'.

Kaestner SA, Sewell GJ.

NHS Plymouth/Plymouth Teaching PCT, Medicines Management Team, Plymouth, UK. s.kaestner@hotmail.co.uk

Plumridge, Sewell. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. Am J Health-Syst Pharm, 2001.

Etudes de stabilité des anticorps monoclonaux

- Les données de stabilité indiquées par le fabricant :
le plus souvent inférieure à 24h après dilution (« practical stability »)
- Résultats fondés sur le plan scientifique ou principe de précaution ?
....
- Dans le cas des anticorps monoclonaux, l'enjeu d'une extension de la stabilité est immense :
 - optimisation du fonctionnement des unités centralisées de préparation :
efficacité, sécurité...
 - gain économique considérable

La stabilité « paradoxale » des protéines

Etudes de stabilité des protéines:

- Nécessité d'une approche méthodologique différente de celle des médicaments conventionnels
- structure complexe, très sensible aux process de fabrication
- Activité biologique étroitement corrélée aux différentes conformations
- Nombreuses voies de dégradation
- Instabilité physique et notamment l'agrégation des protéines: cause majeure d'instabilité
- Parmi les conséquences potentielles de l'instabilité : immunogénicité et induction d'anticorps

MAIS :

Globalement des stabilités étendues dans le temps, jusque 3 mois à 4°C et 22°C pour un grand nombre d'anticorps monoclonaux

Stability of proteins

Proteins	Half-life in plasma
Human serum albumin	19 days
IgG	18-21 days
IgA, IgM	< 7 days
A 1 anti-trypsin	7 days
CRP	12 hours
Filgrastim	3.5 hours
Bevacizumab	18-21 days

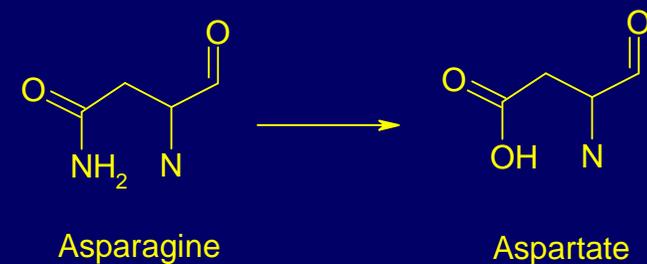
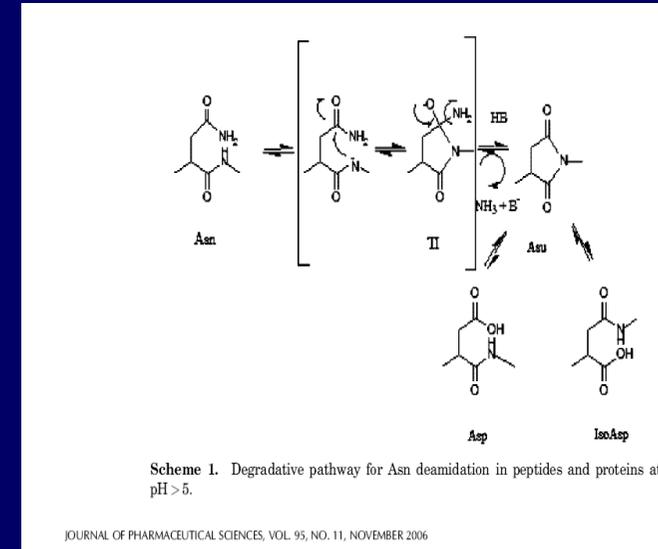
Plasma: 37 °C + proteases



mAbs are not “unstable” proteins !

Protein instability

- Physical instability :
 - Aggregation
 - Denaturation
 - Adsorption on surfaces
- Chemical instability:
 - **Desamidation**
 - Disulfide bond breakage and formation
 - Hydrolysis
 - Isomerization
 - Non-disulfide crosslinking
 - Deglycosylation
 - Maillard reaction



Principal causes of instability

- Temperature
 - Elevation
 - Freezing
- Formulation pH
- Adsorption
- Salt effect
- Oxygen
 - Metal ions
 - Chelating agents
- Shaking and shearing
- Concentration

Physical instability aggregation of proteins

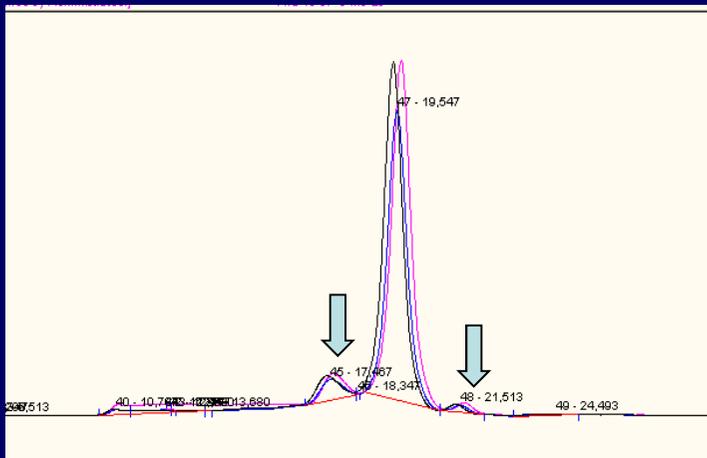
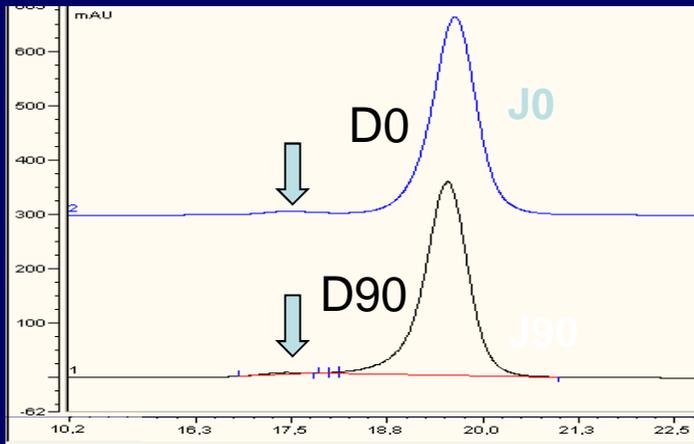
- Principal physical instability
- Non classical degradation
- Response of proteins to mechanical and thermic stress
- Mainly underestimated: soluble or insoluble aggregates
- One of the most underestimated origin of aggregation is mechanical stresses:
 - Shaking or stirring
 - Shearing (rapid sampling by syringe)
 - Exposure to hydrophobic gas interface (bubbling or filtration)
- Major implications: induction of antibodies
 - Loss of efficacy (neutralizing Abs)
 - Apparition of toxicities = immunogenicité (antigenic Abs)

Thermal stability of bevacizumab

- 2 and 16 mg/ml in NaCl 0.9 % in polyofefine bags
- Stability study at 4°C, 22°C and 40°C
- Physical and chemical stability

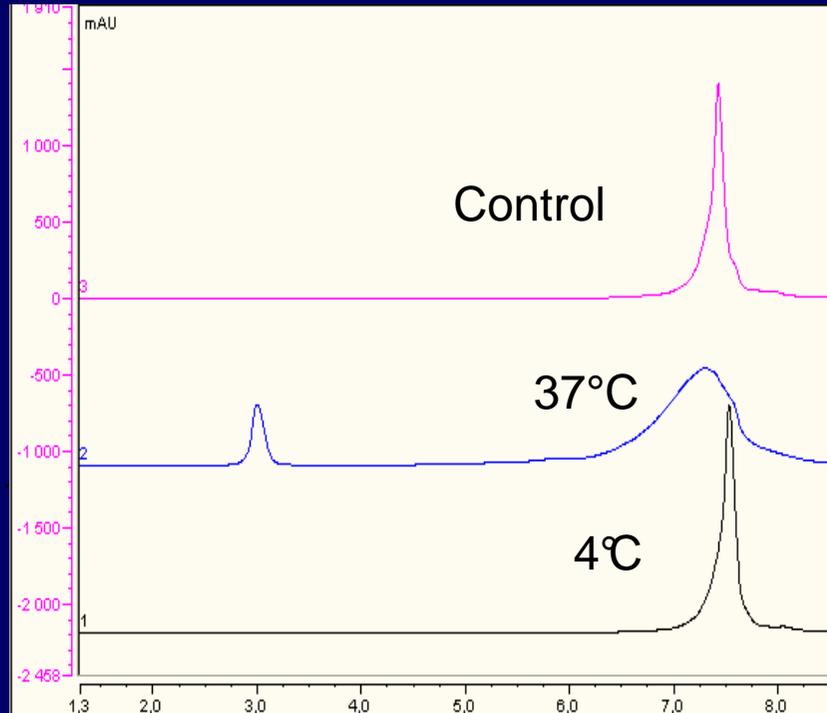
K. MORAND, M.PAUL, A.LAHLOU, B. BLANCHET, A.ASTIER. Thermal stability of diluted solutions of the monoclonal antibody bevacizumab. Communication poster. 13th Congress, RDPA2009 Recent Developments in Pharmaceutical Analysis. Milan, 9-12 septembre 2009

Size-exclusion chromatography

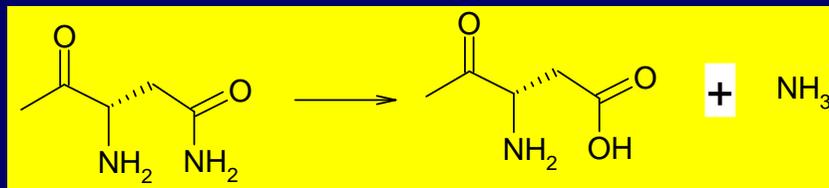


- No modification of chromatograms between J0 and J180 at 4°C or 22°C.
- Normal native dimer peak (AUC < 1% of total AUC).
- At 37°C, after 3 months, increase of the AUC of dimer peak (7%).
- Apparition of a fragmentation peak

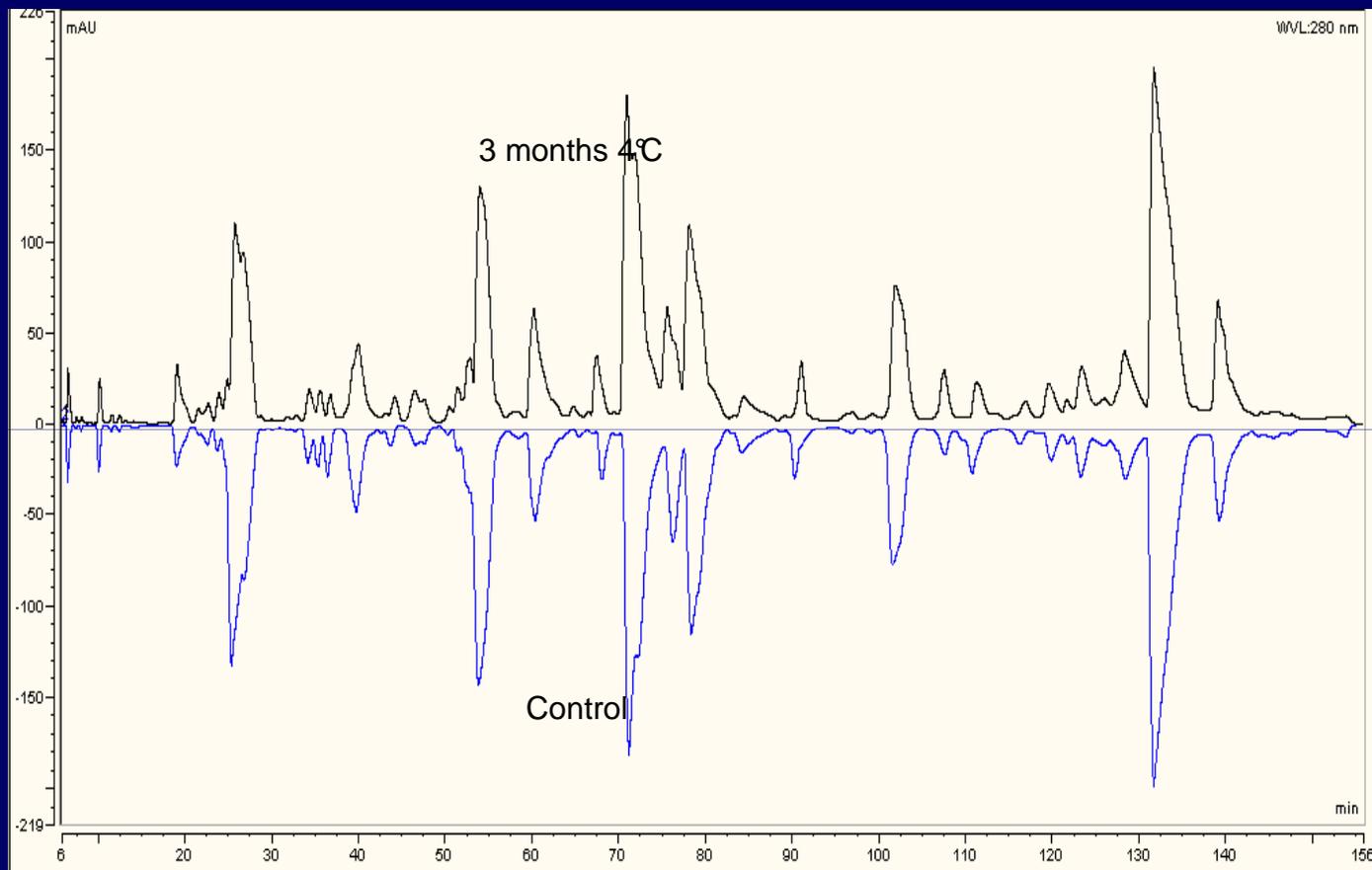
Ionic chromatography



- No modification between J0 et J90 à 4°C or 22°C.
- No deamidation of the asparagine residues (Asn)
- At 37°C, strong modification of the main peak pic « acid shift» and apparition of an acid peak coherent with Asn deamidation



Peptide map



No modification of the peptide map after 3 to 6 months at 4 et 22°C
Modification after 3 months at 40°C

Stabilité des protéines

l'enjeu analytique

Stabilité physique :

- Turbidimétrie 3 longueurs d'onde
 - Agrégats solubles et insolubles
- Chromatographie d'exclusion de gel
 - Mise en évidence d'apparition d'agrégats et maintien structure tétramérique
- Dynamic light scattering (DLS) : agrégats submicroniques

Stabilité chimique :

- Spectrophotométrie UV directe et dérivée
 - Aa aromatiques à 279 nm
- Spectrométrie de fluorescence
 - Intégrité des aa aromatiques
- Chromatographie ionique
 - Altération modifiant charge globale de la protéine
- Chromatographie d'exclusion de gel
 - Mise en évidence de produits de scission (différences de PM)
- Chromatographie d'interaction hydrophobe
 - Modifications d'hydrophobicité de la protéine

Stabilité des protéines l'enjeu analytique

Stabilité chimique (suite) :

- Carte peptidique (peptide mapping)
 - Évaluation fine des modifications de structure primaire et comparaison des zones de clivage de la protéine
- Spectrométrie IR
- Electrofocalisation
 - Modification point isoélectrique de la protéine

Stabilité biologique :

- Cultures cellulaires...

Mabs : conclusion

- Stable for up to 3 months at 4°C and 22°C
- Expanding stability is possible
- No problem with short term stop of the cold-chain
- In advance preparation (WE)
- Batch preparation (dose banding): rituximab bags 600 and 700 mg (Mondor)
- Re-use of non-administered bags
- Possible freezing ?

Workshop SFPO

recommandations spécifiques

1/ Définition de la stabilité :

- La stabilité inclut le maintien des spécificités physiques, chimiques, microbiologiques et biologiques du médicament, à l'intérieur de limites spécifiques
- Les teneurs limites sont fixées molécule par molécule en fonction de l'utilisation clinique du médicament :
 - 5 à 10%** (voire plus) en fonction du
 - Principe actif (marge thérapeutique)
 - Voie d'administration
 - **Existence de produits de dégradation** (actifs, toxiques ou inactifs)

Workshop SFPO

recommandations spécifiques

2/ Produits de dégradation :

- Recommandations +++ pour identifier la structure, l'activité (ou toxicité) des produits de dégradation (notamment pour les nouvelles molécules).
- Si ces critères sont connus, des teneurs limites seront fixées
- Méthodes analytiques permettant une séparation et quantification des produits dégradation
- Différencier impuretés et produits de dégradation

Workshop SFPO

recommandations spécifiques

3/ Evaluation physique et chimiques :

- Évaluation chimique: teneur en PA par des méthodes séparatives adaptées : CLHP mais également HPTLC ou électrophorèse capillaire
- Privilégier des mesures à plusieurs λ (CLHP BD)

Nécessité d'une évaluation physique systématique :

- Inspection visuelle dans des conditions parfaitement standardisées
- Turbidimétrie (3 longueurs d'onde)
- Modification de masse
- Mesure du pH
- Modification coloration avec une méthode physique quantitative
- Taille des particules dans le cas des suspensions

La question des normes limites est une question non définitivement résolue

Workshop SFPO

recommandations spécifiques

4/ Evaluation chimique en conditions stressées :

- Conditions moyennement et fortement agressives pour le pH et température : par paliers afin d'identifier l'apparition progressive de produits de dégradation et tester les différentes voies de dégradation
- La situation idéale est une dégradation de 20-30% du PA pour l'obtention de produits de dégradation clairement séparés du PA intact
- La méthode analytique doit pouvoir séparer le(s) produit(s) dégradation du PA
- Exemples:
 - pH: démarrage à pH 3 pour les pH acides et 9 pour les pH alcalins
 - Température: démarrage à 50°C puis par paliers de 10°C
 - Conditions oxydatives : H₂O₂ : 3 à 30%

5/ Evaluation physique en conditions stressées:

- Stirring tests

Workshop SFPO

recommandations spécifiques

6/ Etudes spécifiques pour les protéines :

Nécessité de méthodes analytiques complémentaires

- **Physique:**
 - Turbidimétrie est le minimum pour les Mabs
- **Chimique :**
 - Au moins 3 méthodes séparatives :
Chromatographie ionique, gel-exclusion et carte peptidique
- **Activité biologique :**
 - Méthodes ELISA peuvent-être des méthodes indirectes pour les Mabs
- **Activité microbiologique :**
 - Techniques reconnues et évaluation long-terme stérilité

Le maintien de la stérilité à long terme n'a de sens que sur de longues conservations

Workshop SFPO

recommandations spécifiques

7/ Aspects méthodologiques :

- La définition de la durée optimale des études de stabilité pourra être guidée par des études préliminaires en situation accélérée ou stressée
- Linéarité : prévoir une régression sur une fourchette de 60 - 140% autour de la valeur centrale

Aspects statistiques :

- 1 lot d'étude peut-être suffisant mais chaque point au moins tripliqué
(3 lots pour les produits potentiellement très instables)
- Etudes sur au moins 2 concentrations (en tenant compte des recommandations fabricant pour le diluant)
- Séquence d'analyse dans le temps doit intégrer un minimum de 6 points

Températures :

- $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- 37°C (plutôt que 40°C):
uniquement en cas d'administration avec un pompe portable ou implantable

Workshop SFPO

recommandations spécifiques

Incitation à développer des études de stabilité pratique (practical stability) avec des méthodologies adaptées :

Exemples:

- Stabilité en dehors des températures recommandées
 - Intégrer également les températures trop basses (risques de congélation) dans des zones de stockage inadaptées
 - Températures trop élevées sur des périodes courtes de temps ou exposition à la lumière pour produits photosensibles
- Idem pour l'agitation mécanique (transport ou formulations sensibles au stress mécanique....)
- **Incitation forte à développer des études de stabilité cycliques ou séquentielles mimant différentes situations possiblement rencontrées**

Perspectives

- Veille scientifique
- Publications des recommandations
Annales Pharmaceutiques Françaises
- Diffusion des recommandations
SFPO - ESOP

Workshop SFPO , une inspiration monastique



Workshop SFPO 2011

**dosages plasmatiques des anticancéreux
quelles molécules, quelles indications ?**

