

## Introduction - Objectifs

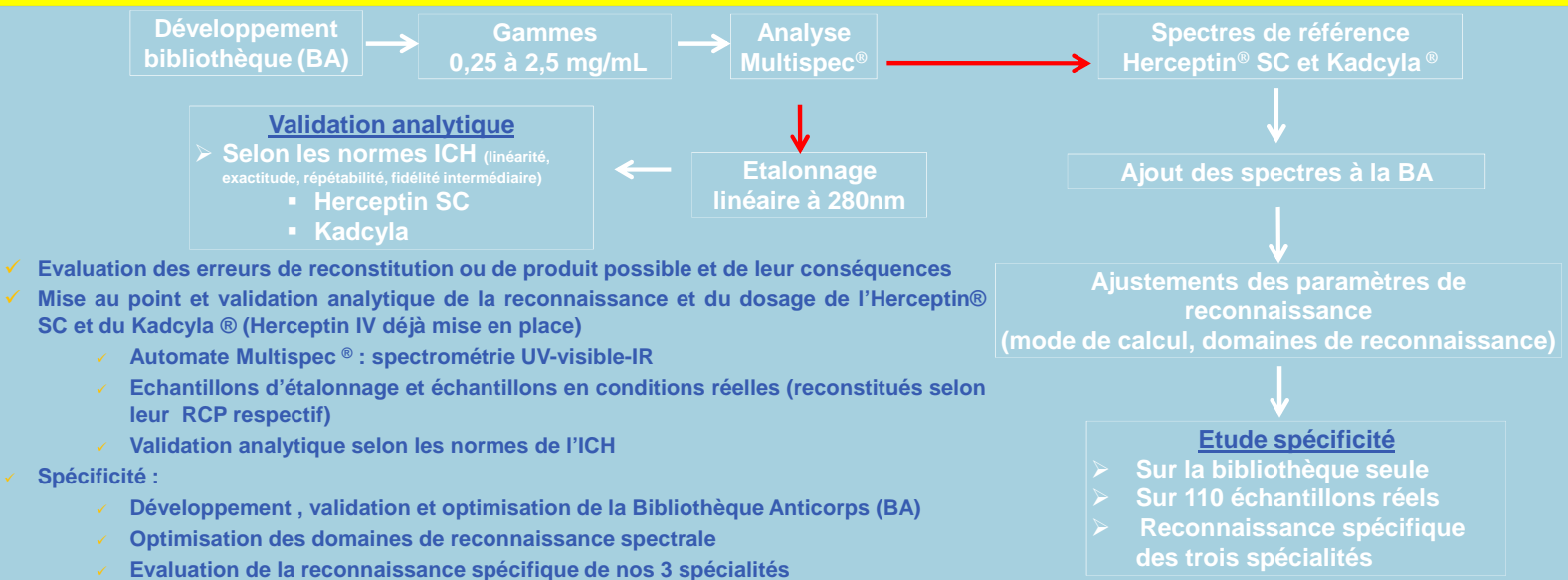
Deux nouvelles présentations du trastuzumab sont désormais disponibles, portant à 4 le nombre de spécialités sur le marché :

- ✓ HERCEPTIN 150mg® (trastuzumab IV)
- ✓ HERCEPTIN 600mg® (trastuzumab SC)
- ✓ KADCYLA 100 et 160mg® (trastuzumab-emtansine IV)

La similarité entre ces médicaments peut être à risque d'erreur. Certaines préparations d'anticorps monoclonaux bénéficient déjà d'un contrôle analytique à l'aide de l'automate Multispec®. Leur structure chimique proche rend leur distinction difficile : l'identification repose essentiellement sur l'absorbance des excipients.

L'objectif du travail est de développer un contrôle analytique par Multispec® pour chaque présentation de trastuzumab et de déterminer si la détection d'une confusion est possible.

## Matériels et méthodes



- ✓ Evaluation des erreurs de reconstitution ou de produit possible et de leur conséquences
- ✓ Mise au point et validation analytique de la reconnaissance et du dosage de l'Herceptin® SC et du Kadcylla® (Herceptin IV déjà mise en place)
  - ✓ Automate Multispec® : spectrométrie UV-visible-IR
  - ✓ Echantillons d'étalonnage et échantillons en conditions réelles (reconstitués selon leur RCP respectif)
  - ✓ Validation analytique selon les normes de l'ICH
- ✓ Spécificité :
  - ✓ Développement, validation et optimisation de la Bibliothèque Anticorps (BA)
  - ✓ Optimisation des domaines de reconnaissance spectrale
  - ✓ Evaluation de la reconnaissance spécifique de nos 3 spécialités

## Résultats

### Les erreurs de préparation et leurs conséquences

#### Confusion au niveau du produit

Ce tableau montre les conséquences sur la teneur si une spécialité est choisie par erreur. Les concentrations indiquées sont celles attendues après reconstitution sans erreur.

	Herceptin® IV (20.8mg/mL)	Herceptin® SC (120 mg/mL)	Kadcylla® 160mg et 100mg (20 mg/mL)
Herceptin® IV (20.8 mg/mL)		Discrimination par la concentration	Pas de discrimination par la concentration : Différenciation par les spectres
Kadcylla® 160mg et 100mg (20 mg/mL)	Pas de discrimination par la concentration : Différenciation par les spectres	Discrimination par la concentration	

#### Erreur lors de la reconstitution

Ce tableau explore les conséquences sur la teneur obtenue si une spécialité est reconstituée avec le mauvais volume (volume adéquat précisé en gras).

Teneur attendue	Teneur obtenue		
	7,2 mL (Herceptin® IV)	5 mL (Kadcylla® 100mg)	8 mL (Kadcylla® 160mg)
Herceptin® IV 20,8 mg/mL		Distinction au niveau de la teneur Teneur = 30 mg/mL	Teneur = 18,75 mg/mL
Kadcylla® 100 20mg/mL	Distinction au niveau de la teneur Teneur=13,8 mg/mL		Distinction au niveau de la teneur Teneur = 12,5 mg/mL
Kadcylla® 160 20 mg/mL	Teneur=22,2 mg/mL	Teneur= 32mg/mL	

#### Les conséquences en cas d'injection sont:

- Surdosage avec augmentation potentielle de la toxicité
- Sous-dosage et/ou mauvaise absorption: diminution de l'efficacité
- Injection de la mauvaise molécule (trastuzumab/trastu-emtansine)
- Réaction au point d'injection (douleurs, œdèmes) en cas d'injection SC de l'Herceptin®IV

### Validation analytique des essais de teneur Herceptin®SC et Kadcylla®

		Herceptin® SC			Kadcylla®		
		0,5	1	2	0,5	1	2
Linéarité	Droite d'étalonnage (0,25-2,5mg/mL)	A = 0,96°C <sub>Her</sub> + 0,02			A = 1,00°C <sub>Kad</sub> + 0,001		
	Coefficient de corrélation	r <sup>2</sup> =0,99			r <sup>2</sup> =0,99		
Répétabilité	Coefficients de variation (N≤5%)	0,8%	0,4%	1,4%	2,20%	0,20%	1,40%
	Recouvrement moyen	99,90%			100,50%		
Exactitude	IC 95%	[96,90-102,89]			[95,90-105,02]		
	Fidélité intermédiaire	Coefficients de variation (N≤5%)					
		1,23%	2,79%	1,12%	1,67%	0,80%	0,42%

### Validation de la bibliothèque

- ✓ Comparaison par corrélation directe
- ✓ 5 domaines de reconnaissance: 208-354cm<sup>-1</sup>, 412-652cm<sup>-1</sup>, 1002- 1180cm<sup>-1</sup>, 1191-1299cm<sup>-1</sup>, 1311-1492cm<sup>-1</sup>, 1504-1551cm<sup>-1</sup>
- ✓ Echantillons d'étalonnage: 97% de reconnaissances correctes (n=72)
- ✓ En condition réelles (n=181)
  - 98% de reconnaissances correctes
  - 2% d'erreurs de reconnaissances ne concernant pas les spécialités du trastuzumab

## Discussion - Conclusion

L'analyse par Multispec® permet une identification fiable des 3 présentations du trastuzumab. La quantification permettra de détecter une erreur de reconstitution ou de mésusage du trastuzumab SC (dilution dans une poche). La robustesse de cette méthode sera déterminée avec la montée en charge des prescriptions de ces médicaments.