



Symposium du DSRG : vendredi 14/10/2016

«Vers une centralisation accrue et automatisée de la préparation des injectables»

Stabilité des biosimilaires

Dr Jean Vigneron, Centre Hospitalier Universitaire de Brabois 54511 Vandoeuvre, France

La présentation est axée sur les modalités des études de stabilité des biosimilaires d'anticorps monoclonaux en général et un focus est réalisé sur 2 publications récentes concernant un biosimilaire de l'infliximab (Remsima®).

Les anticorps monoclonaux sont des protéines, molécules de haut poids moléculaire et complexes dans leurs structures avec des structures dites primaires, secondaires et tertiaires. L'évaluation de la stabilité ne peut être réalisée en utilisant une seule méthode comme dans le cas d'une molécule « classique ». Les ICH guidelines (1) préconisent un ensemble de méthodes complémentaires pour apprécier la stabilité physique, chimique et biologique.

Une liste non exhaustive des méthodes comprend : évaluation visuelle (précipité, changement de couleur), mesure du pH, comptage particulaire, chromatographie d'exclusion de gel, Dynamic Light Scattering, dichroïsme circulaire, chromatographie ionique, électrophorèse sur gel ou capillaire, chromatographie liquide avec détection UV, spectrométrie de masse, cartographie peptidique ... Les méthodes biologiques concernent les tests ELISA et l'activité sur des cultures cellulaires.

Jung et al (2) ont comparé 2 spécialités d'infliximab (REMICADE® et REMSIMA®, un biosimilaire) et démontré qu'aucune différence n'a pu être mise en évidence en utilisant les méthodes ci-dessus. Young et al (3) ont étudié la stabilité de perfusion d'infliximab (REMSIMA®) dilué dans le chlorure de sodium 0,9% en poche polyoléfine (Freeflex) aux concentrations de 0,6, 0,84 et 1,88 mg/mL. La stabilité a été démontrée sur une durée de 7 jours à 2-8°C. Cette stabilité étendue facilite la préparation à l'avance en unité centralisée.

Ce type d'étude est actuellement réalisé par très peu d'équipes. Sur 574 équipes de recherche pour lesquelles des études de stabilité ont été sélectionnées pour la base de donnée Stabilis, seules 11 équipes ont publié sur la stabilité des anticorps monoclonaux : 6 équipes hospitalières, 2 universitaires et 3 industrielles. La spécialisation d'un nombre plus grand d'équipes de recherche indépendantes au niveau hospitalier sur cette thématique est hautement souhaitable étant donné le nombre croissant de ce type de molécule arrivant sur le marché.

Références :

1-ICH guideline Q5C Stability testing of biotechnological / biological products 1995

2- Jung S.K, Lee K-H, Jeon J.W, Lee J.W, Kwon B.O, KimY.J, Bae J.S, Kim D-I, Lee S-Y, ChangS.J. Physicochemical characterization of Remsima®

[MAbs](#). 2014;6(5):1163-77

3-Young B.L, Ali Khan M, Chapman T.J, Parry R, Connolly M.A, Watts A.G.

Evaluation of the physicochemical and functional stability of diluted REMSIMA1 upon extended storage-A study compliant with NHS (UK) guidance

Int J Pharm 2015; 496: 421-431.