

# Compte Rendu de la Réunion SFPO

## « Stabilité des médicaments anticancéreux »

24/09/07

### Présents :

Philippe ARNAUD, Agnès BELLANGER, Brigitte BONAN, Dominique BREILH, Mikael DAOUPHARS, Christian DOREAU, Anne-Laure FERRIO, Laurent HAVARD, Alix HELVIG, Marie-Caroline HUSSON, Frédéric PINGUET, Nicole POISSON, Jean VIGNERON.

### Excusés :

Alain ASTIER, Frédéric BENIZRI, Virginie CHOPART, Alain DAUPHIN, Jean-François LATOUR, Christel DUHAMEL, Emmanuelle FOUGEREAU, Judith PINEAU.

## 1) Présentation des Résultats de l'étude économique concernant la gestion des restes.

Référentiel prix APHP

Il manque 2 résultats, Nancy et Lyon.

Mes ces résultats dépendent de l'activité de l'hôpital. Il faudra donc associer différents paramètres :

- + Nombre de préparations sur la période considérée soit du 16/04 au 12/05
- + Dépense totale de la période de considérée

TOP 10 : -Trastuzumab

- Pemetrexed
- Bortezomib
- Docetaxel
- Doxorubicine
- Bevacizumab
- Oxaliplatine
- Gemcitabine
- Epirubicine
- Rituximab

Ces molécules représentent 80% du cout total !

Stratégie :

+ Effet centre : Stabilités différentes (pharmacie), organisation des patients, activité des soins

- + Recalcule
- + homogénéité dans les pratiques en matière de stabilité => gain
- + Organisation optimale
- + Référentiel de stabilité indépendant

Pour les molécules jetées => Proposition conditionnement avec différents dosages selon la stabilité

Il faut une harmonisation des pratiques => Référentiel National proposé par société savante validée par l'INCA

Publication dans un journal à diffusion mondiale pour impact puis dans journal français et ou européen ! (PWS (Pharmacy World Science), Journal de Pharmacie Clinique...)

Extrapolation grossière => fourchette haute/basse par rapport à toutes les pharmacies reconstituantes.

## 2) Préparation Journée SFPO

Plus de 350 personnes attendues

100 posters => 80 posters seront retenus

Interventions : sur la stabilité des médicaments anticancéreux:

Alain Astier traitera les Anticorps monoclonaux

Atelier spécifique : objectifs groupe stabilité, impact T2A...

## 3) Dossier cancérologie CNIHM 2008 : plan de formatage des données

Point faible du précédent dossier: stabilités => Données labo + solution diluée (quelques études détaillées)

Manque de synthèse et de méthode

Pour la 6<sup>ème</sup> édition => 3-4/2008, le dossier stabilité doit être bouclé en mars

Souhaits/demandes : + étoffé et + de méthodologie

L'idée est de faire les stabilités à part (500 pages sans stabilités)

De façon détaillée :

- Stabilités des médicaments commercialisés en France
- Stabilité des médicaments commercialisés à l'étranger
- Médicaments dont l'origine est non précisée

La prudence sera de mise sur les recommandations si elles sont différentes du RCP =>

Responsabilité réglementaire

Se pose le problème de la composition de la DCI et du générique => Bioéquivalence en stabilité ?

La synthèse du CNIHM renverra pour les détails sur le site de la SFPO.

Peut on officialiser les pictogrammes de Stabilis ? Et les réutiliser pour le CNIHM? =>

Harmonisation des pictogrammes

## 4) Présentation des molécules « tests »

Bordeaux => Alkylants D Breilh

1- Melphalan (1994) Alkeran®

Effect of NaCl.

Am J Hosp Pharm 1994, 51:2701

Concentration 0,2/2 PVC

48h NaCl 3%, 0,2mg/L, +4°C, 6h NaCl 3%, 0,2mg/L, Amb, 6h NaCl 0,9%, 0,2mg/L, +4°C

1h NaCl 0,9%, 0,2mg/L, Amb

Facteurs stabilité : Concentration de NaCl, T°C

Supplémentation NaCl-> 3%

Travail sur poche frigo

Transport +4°C

! RCP à 0,9% : modification du solvant : question aux cliniciens

Parallèle auprès de la société des oncologues

Produit de dégradation toxique ou non (T90+écart type)

Il faut écrire aux industriels

2- Dacarbazine Deticene®

Stability of Dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags. El Aatmani M. and al. Am J Health Syst Pharm 2002; 59/ 1351-1356

Lyophilisat, reconstitution et dilution, système d'administration opaque

Reconstitution et Dilution 7 jours, stable 7 jours

Protection bag + système d'administration opaque

Publication 30 jours ?

*Christian Doreau organise avec Bernard SARRUT la veille concernant la littérature internationale en collaboration avec J Vigneron*

Paris=> Antimétabolites. L Havard

Fludarabine : Attente de l'étude de l'Hotel Dieu (168h)

Méthotrexate

Identification des différentes marques de méthodologie

Formulation

Publications correspondantes : Compatibility study of methotrexate with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures. Benaji B and al. Int J Pharm 1994; 105: 83-87

Cytarabine lyophilisat

G5,30j

IT 24h, extemporanée

Stable 30j mais attention aux IT stérile, problème de silicone !

Cf Thèse bientôt publiée

Gemcitabine

35j à T°C amb

Physical and chemical stability of gemcitabine hydrochloride solutions. Xu Q and al. J Am Pharm Assoc (Wash). 1999 Jul-Aug ; 39(4) : 509-13

Pemetrexed

31 j frigo N/G, 48h amb

Stability of pemetrexed 25mg/mL in a glass vial and 5mg/mL stored in a PVC container after storage for one month at 2-8°C. Rondelot G and al. EJHP Science 2007; 13(1): 14-16

5FU

Problèmes d'influence de la lumière selon le labo

Stability of 5FU and flucytosine in parenteral solutions. Biondini L. Canadian J Hosp Pharm. 1986; 39(3): 60-4

Etude de 86, Attention il faut vérifier le changement de formulation

N/G PVC+verre, Amb + Lumière, 60j

### Marseille Anthracyclines A Helvig

Doxorubicine

Wood 90

+ PH augmente, + stabilité diminue

Pour les concentrations basses il y a photo dégradation

A 0,1 mg/mL 24j qq soit le PH pour la Doxorubicine, 20j pour l'Epirubicine

Daunorubicine 43j

Si concentration élevée, pas de protection à la lumière

Walker

Doxorubicin stability in syringes and glass vials and evaluation of chemical contamination

1 ou 2mg/mL, N, 4 ou 23°C, 124jours

Epirubicin stability in syringes and glass vials and

150j en Amb

### Nancy Taxanes et Vinca alcaloides J Vigneron

Caelyx®

RCP 24h 2.8°C

Myocet®

5j 4°C

Regroupement de patients

Docetaxel

Kramer

28j verre 10mg/m<sup>2</sup>

28j 0.3 0.9 Abri de la lumière Amb

Il faut une aiguille neuve précipitation

Paclitaxel Teva

Amb V/PE

J Oncol Pharm Practice 2000. 12,4 : 211-222

Il faut regarder la formulation

## Montpellier Camptotecine...F Pinguet

Irinotecan

N : 1h , G : 24h, Vidal 12h: 25°C, 24h 4°C

RCP G/N 2h

Abri Lumière 4°C: 96h étude en cours à la Pitié,

*Il faut identifier les molécules sur lesquelles il y a des études à faire !*

Topotecan

Reconstitution

Dilution en cours d'analyse

### 5) Stabilité et Pneumatique

Mise en place à la Pitié Salpêtrière

Qu'en est il de la dégradation des médicaments anticancéreux ? et des Anticorps ?

Acheminement des échantillons vers le laboratoire et de l'unité de production vers les services et le domicile.

D'après le Guide de Bonnes Pratiques Pharmaceutiques :

+ L'Acheminement -> Ressources humaines

+ Il faut une Qualification des boites de transport

+ Les Systèmes de transport automatisé sont : TAL Transport Automates Lourds,

Valises, Pneumatique

+Des Cartouches étanches sont nécessaires

+Qualification : conception, installation

+ Identification de la gare correcte (Chaque service possède 2 ou 3 gares)

Objectif :

Créer un Guide pour la qualification du transport des préparations d'Anticancéreux (dans le texte sur les produits sanguins labiles, la qualification est demandée)

Connaître le comportement des médicaments les plus fragiles

Matériel et méthodes :

1- Etat des lieux (questionnaire) sur logistique et transport

2- Définition des critères retenus pour valider la stabilité d'un médicament transporté (Test Anticorps, Taxol qui moussent beaucoup !), sécurité ok, stabilité : problème !

3- Partenariat avec l'INCA, l'AFSSAPS et l'industrie pharmaceutique

Questionnaire

**Prochaine réunion le 19 novembre 2007 de 10 à 16h 30,  
salle à manger de la direction à l'HEGP**

