

**DOSAGES MULTICENTRIQUES DE
PRINCIPES ACTIFS DANS LE CADRE
DU CONTROLE DE QUALITE :
EXPERIENCE DE 3 CENTRES HOSPITALIERS
BELFORT, BESANCON, MULHOUSE**



G. Vieille-Cessay

PRODUITS SELECTIONNES : 2 ANTICANCEREUX:

- 1 - 5 Fluorouracile**, solution prête à l'emploi, choisi pour sa fréquence d'utilisation et son faible coût.
- 2 - Etoposide** choisi pour ses caractéristiques physicochimiques produit huileux, visqueux, donc prélèvement peu aisé.

METHODOLOGIE

PHASE I ou établissement d'un référentiel

Travail « en ouvert » : le préparateur sait que la préparation va être ultérieurement dosée.
Minimum 30 résultats exploitables pour chaque centre et chaque molécule.

PHASE II ou mise en place d'un système de surveillance.

Travail « en aveugle » prélèvement au hasard d'une ou 2 poches de 5FU et VP16 en vue du dosage.

Le préparateur refait les poches prélevées.

L'établissement d'un référentiel sera élaboré en fonction des résultats des dosages.

Ceux-ci sont réalisés par la Société SERANAIS, située à Besançon, qui réalise des dossiers d'AMM pour l'industrie pharmaceutique.

DOSAGE DES 2 PRINCIPES ACTIFS PAR HPLC

Résultats :

1. **5FU** à 119 résultats exploitables sur 122
2. **VP16** à 131 résultats exploitables sur 132

1 - **Exprimés en % de erreurs** : comparaison entre une valeur théorique (que nous devons réaliser) et une valeur expérimentale (que nous avons réalisée)

Pour le **5FU** : 1,8 % d'erreurs

Pour le **VP16** : 4,2 % d'erreurs

2- **Exprimés en intervalle de confiance** plus représentatif de la qualité
95% des préparations sont comprises entre -2% et + 16%

3- **Déterminés par la médiane** de part et d'autre de cette valeur, nous avons 50 % des résultats

5FU : médiane à 3,2 %

VP16 : médiane à 1,6 %

L'analyse de nos résultats montre que nous sommes souvent surdosés :

5FU : 70 % résultats surdosés

VP16 : 81 % résultats surdosés

Nous avons constaté que nous travaillons

entre - 6% et + 21 % pour le 5FU et

Entre - 15% et + 21 % pour l'étoposide

Cette borne de +21 % est inacceptable pour les cytostatiques qui sont des médicaments à marge thérapeutique faible.

Nous pensons réduire ces bornes d'intervalles pour notre référentiel à ± 10 %, chiffres plus conformes au domaine pharmaceutique.

- **RECHERCHE D'UN EFFET « CENTRE »**

1 - 5FU Résultats proches pour les 3 centres

2 - VP16 Hétérogénéité des résultats à possibilité d'effet «centre »

1^{ère} hypothèse :

pour le dosage du VP 16 la Société Seranalis se sert de la spécialité « Vépéside Sandoz » comme étalon et non de matière première

Or les 3 centres ne disposent pas des mêmes spécialités

- Besançon à Sandoz
- Belfort à P. Fabre
- Mulhouse à Dakota

2^{ème} hypothèse :

problèmes liés aux techniques de reconstitution (ex: choix des seringues utilisées, méthode d'ajustement des volumes)

Les 2 principes actifs 5FU et VP 16 ne reflètent pas tout l'éventail des difficultés techniques de reconstitution (ex: reconstitution d'un lyophilisat).

L'idéal serait de réaliser un référentiel de dosage par principe actif, qui pourrait prendre en considération le rapport dose/toxicité. Mais cela serait trop lourd à mettre en pratique.

- RESULTATS DE PHASE II

Utilisation des résultats en routine au Centre Hospitalier de Mulhouse. Ceci vont permettre de suivre l'évolution de la qualité des préparations au cours du temps et de déceler une éventuelle dérive. Si une dérive est constatée : application de mesures correctives.