

ISABELLE MOINEAU
Responsable analytique chez Aktehom



© Aktehom

MANNAÏG MACUMI
Expert statistiques chez Aktehom



© Aktehom

ANALYSE La Target Measurement Uncertainty (TMU), introduite dans le Stimuli Article ⁽¹⁾, traduit l'incertitude maximale acceptable du résultat permettant de garantir l'aptitude de la méthode analytique à l'usage pour lequel elle est prévue. Elle a pour vocation de piloter l'incertitude d'une méthode analytique sur la valeur mesurée. La notion « d'incertitude de mesure » est primordiale pour l'établissement des caractéristiques de performance d'une méthode analytique et des critères associés. Dans le cas du développement d'une méthode analytique basée sur l'Analytical Quality by Design (USP <1220> ⁽²⁾), l'incertitude de mesure est la composante clé de l'Analytical Target Profile (ATP) ⁽³⁾.

La TMU, point d'entrée vers l'ATP et l'AQbD

La définition de la TMU sera la clé de voûte de la maîtrise

du risque OOS, pour permettre l'atteinte des objectifs de l'analyse, tant d'un point de vue performance que qualité. La TMU est une combinatoire englobant à la fois l'exactitude et la précision de la méthode, permettant d'avoir confiance à la fois dans le résultat et dans la prise de décision qui en découle pour la libération des lots.

Une règle de décision est une règle permettant de rejeter ou d'accepter un produit sur base du résultat mesuré, de la TMU et des limites de spécifications. Cette approche a pour objectif de prendre en compte un niveau de risque acceptable de prendre une mauvaise décision pour la libération d'un produit.

Dans l'industrie pharmaceutique, la pratique la plus commune est la règle de décision simple (voir figure). La seconde pratique, innovante, faisant intervenir la TMU, permet d'établir une règle de décision faisant intervenir les zones de transition.

Dans tous les cas, un travail préalable d'établissement des règles de décision vis-à-vis de ces spécifications consiste à mettre en cohérence les attendus sur le résultat mesuré par la méthode et son objectif d'utilisation.

Le calcul de la TMU consiste à établir l'incertitude maximale acceptable entre la valeur mesurée (la valeur chiffrée rendue par la méthode, avec une incertitude

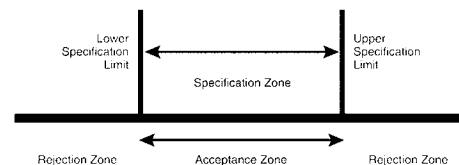
potentielle) et la valeur réelle (la valeur effective de l'échantillon qu'on souhaite capturer via la méthode). Lorsque la valeur réelle est proche des bornes de spécifications, l'incertitude sur la mesure peut conduire à une valeur mesurée au-delà de la limite, et donc à une décision erronée. Cela peut induire une déclaration d'OOS à tort et un risque performance, lorsque la vraie valeur est à l'intérieur des spécifications, et que la valeur mesurée est hors spécifications. L'incertitude peut aussi entraîner un défaut de détection d'un OOS réel et un risque patient, lorsque la vraie valeur est hors spécifications, et que la valeur mesurée est à l'intérieur des spécifications. La TMU est définie en utilisant la zone d'acceptation et la probabilité acceptable d'obtenir des résultats à l'intérieur de la zone de transition ou de la zone de rejet.

Construire ces règles de décision au préalable de l'établissement de la TMU permettra de garantir que la fiabilité du résultat sera adaptée à l'usage prévu de la méthode.

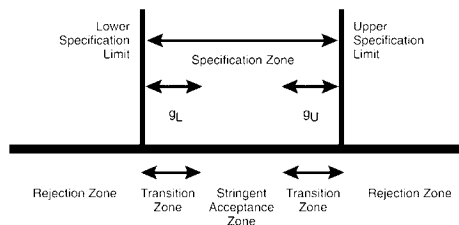
La définition du risque OOS sur base de ses deux composantes (qualité et performance) est une donnée d'entrée primordiale, en termes d'exigence, dans la définition de la TMU. Ce paradigme le plus abouti permet d'apporter une vision globale du résultat à

Plusieurs visions coexistent dans l'établissement de la TMU

The various zones used in a simple Decision Rule. The acceptance zone and the rejection zone are termed "simple" because they align with the specification zone.



A Decision Rule that uses a transition zone. If a reportable result is obtained within the transition zone, additional activities prescribed in the DR can be undertaken.



© Stimuli

travers toutes les composantes métiers qui ont permis de l'obtenir, de la mise en œuvre du procédé jusqu'au résultat rendu par le laboratoire, et ce, au regard des exigences attendues. Dans cette perspective, des simulations statistiques de type Monte-Carlo apportent une vision éclairée des différentes variabilités mises en jeu. Elles permettent d'évaluer les risques de faux OOS (risque performance) ou de défaut de détection d'OOS (risque qualité), en combinant le biais de la méthode, mais également la variabilité du procédé et les règles de décisions définies au préalable vis-à-vis des spécifications. Grâce à cet outil, il est possible de définir les exigences combinatoires en termes d'exactitude et de

précision de la méthode, selon le niveau de risque OOS à maîtriser. Cette combinatoire définit ainsi la TMU.

En conclusion, l'exercice de définition de la TMU est un support incontournable, tant d'un point de vue de développement des méthodes que du pilotage du risque OOS, tout au long du cycle de vie du produit et de son contrôle. ■

Références :

- [1] Pharmacopeial Forum 42(2) Stimuli to the Revision Process: Fitness for Use: Decision Rules and Target Measurement Uncertainty.
- [2] Proposed new USP General Chapter <1220> : The Analytical procedure Lifecycle.
- [3] Pharmacopeial Forum 42(5) Stimuli to the Revision Process: Analytical Target Profile: Structure and Application Throughout the Analytical Lifecycle.