

LUCILE LANDOIN  
Consultante  
chez Aktehom



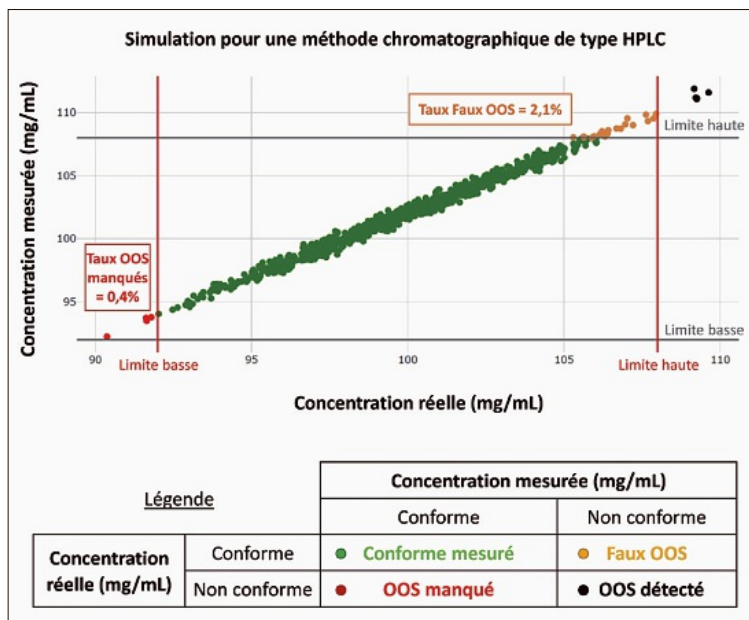
ISABELLE MOINEAU  
Experte  
analytique  
chez Aktehom



**MÉTHODE ANALYTIQUE** Actuellement, deux notions sont primordiales dans le cycle de vie d'une méthode : le développement selon le *Quality by Design* Analytique et la validation. L'exercice de validation permet de vérifier l'adéquation de la méthode avec l'usage prévu. L'AQbD permet quant à lui de prendre en compte les contraintes de performance et de robustesse de la méthode dès son développement via une analyse des risques (ICH Q14) [1]. Pour compléter l'appréciation du niveau de qualité et de performance de la méthode, il conviendrait de maîtriser le risque de faux OOS et d'OOS manqués dans les zones d'incertitude autour des spécifications.

## Vers une définition probabiliste des critères analytiques ?

La validation d'une méthode analytique est une étape déterminante pour garantir l'obtention d'un résultat aussi proche que possible de la réalité. Elle se fait telle que spécifiée dans les ICH Q2 [2] et Q14, via l'évaluation distincte des caractéristiques de performance appropriées ou bien par l'évaluation de la TAE (*Total Analytical Error*). Dans tous les cas, cette approche ne considère pas le niveau de risque de prendre une mauvaise décision pour la libération d'un produit. En effet, il existe des zones d'incertitude aux limites des spécifications, décrites dans l'USP 1220 [3], pour lesquelles le risque de générer des faux OOS et des OOS manqués n'est pas connu. L'introduction d'une simulation probabiliste des taux d'OOS manqués et de faux OOS générés, en fonction des performances de la méthode, permettrait de réduire l'étendue de ces zones d'incertitude. Pour réaliser cette simulation, trois types de données d'entrée sont nécessaires : les données du procédé (moyenne et écart-type du procédé), les spécifications du produit pour cette analyse (intervalle ou limite basse/haute), et les critères de validation prédéfinis (biais et écart-type analytique). Pour illustrer cette approche, un exemple est donné pour une méthode chromatographique



de type HPLC. La concentration réelle (en abscisse) correspond à la valeur considérée comme vraie alors que la concentration mesurée (en ordonnée) désigne le résultat rendu par l'analyse. La variabilité du procédé impacte la dispersion des valeurs sur l'axe horizontal tandis que la variabilité analytique influe sur leur dispersion verticale. Un faux OOS est dû uniquement à la variabilité de la méthode, alors qu'un OOS manqué est dû à la fois à la variabilité du procédé et de la méthode. La combinaison des variabilités du procédé et analytique génère 4 scénarii différents détaillés ci-dessus. Le résultat obtenu est la visuali-

sation des combinaisons d'exactitude et de précision permettant de maintenir des niveaux de risques acceptables en termes de qualité et performance. Dans le cas présenté, le risque patient est estimé à 0,4% (Taux OOS manqué) et le risque industriel à 2,1% (Taux de faux OOS). Sur base de ces résultats, l'impact de la variabilité de la méthode sur la performance du procédé est jugé acceptable. Il est important de noter que pour choisir la bonne combinaison, l'expertise analytique reste indispensable. Dans le cas d'une validation distincte des paramètres, ce résultat peut donc être utilisé pour définir les critères de

validation analytique : exactitude, fidélité intermédiaire et répétabilité. Dans le cadre d'une validation avec la TAE, cette approche est également applicable. Cependant, une étape supplémentaire est nécessaire pour faire le lien entre la combinaison exactitude/précision obtenue et les critères à définir pour évaluer l'erreur totale. En effet, la TAE correspond à l'erreur globale dans un résultat d'analyse, c'est-à-dire la combinaison entre l'erreur systématique de la méthode (biais) et l'erreur de mesure aléatoire (imprécision).

En conclusion, la prise en compte des niveaux de risques de faux OOS et d'OOS manqués pour la définition des critères de validation permettrait de réduire les zones d'incertitude qui encadrent les limites des spécifications, telles que décrites dans l'USP 1220. Ces niveaux de risque pourraient être considérés dès le développement de la méthode analytique et faire partie de l'*Analytical Target Profile*. ■

**Références :**  
[1] ICH Q14 (R1) Analytical Procedure Development – Draft version – Publication date: 01/04/2022  
[2] ICH Q2 (R2) Validation Of Analytical Procedures – Draft version – Publication date: 01/04/2022  
[3] USP 1220 Analytical Procedure Life Cycle – Publication date: 01/05/2022