

INTERLABOR
BELP AG

ANALYTICS

Mai 2023



Q-Management ✓

**Valider les méthodes –
mais correctement**

Valider les méthodes – mais correctement

Auteur: Dr. Lydia Stucki

Introduction

Une validation de méthode est toujours nécessaire lorsqu'il faut s'assurer que le résultat d'analyse obtenu peut être déterminé avec une précision et une exactitude constantes. Et ce, sur une longue période avec des échantillons indépendants. Cette exigence se retrouve dans de nombreux domaines de la vie quotidienne, mais elle est particulièrement importante pour l'analyse des matières premières / excipients et des produits de l'industrie pharmaceutique ou encore pour l'analyse des résidus dans les denrées alimentaires.

Pour de nombreux clients, la bonne manière d'aborder le thème des validations est une affaire brûlante, qui est cependant souvent liée à de nombreux points d'interrogation. Les questions les plus fréquentes trouveront une réponse dans les paragraphes suivants.

Norme de validation: ISO vs. GMP

Dans le monde de l'accréditation ISO (ISO = International Organisation for Standardization), les critères de validation sont légèrement différents de ceux du monde de GMP (GMP = Good Manufacturing Practice). Selon la norme ISO 17025, le laboratoire doit pouvoir démontrer que la méthode d'analyse qu'il a choisi répond aux exigences du client, c'est-à-dire qu'elle est suffisamment performante^[1].

Le guide de GMP vise en revanche à garantir que les méthodes d'analyse utilisées répondent aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité des autorités nationales

et internationales et qu'elles sont donc indépendantes des exigences du client. La protection du patient (qu'il s'agisse d'un animal ou d'un être humain) est ici la priorité absolue^[2].

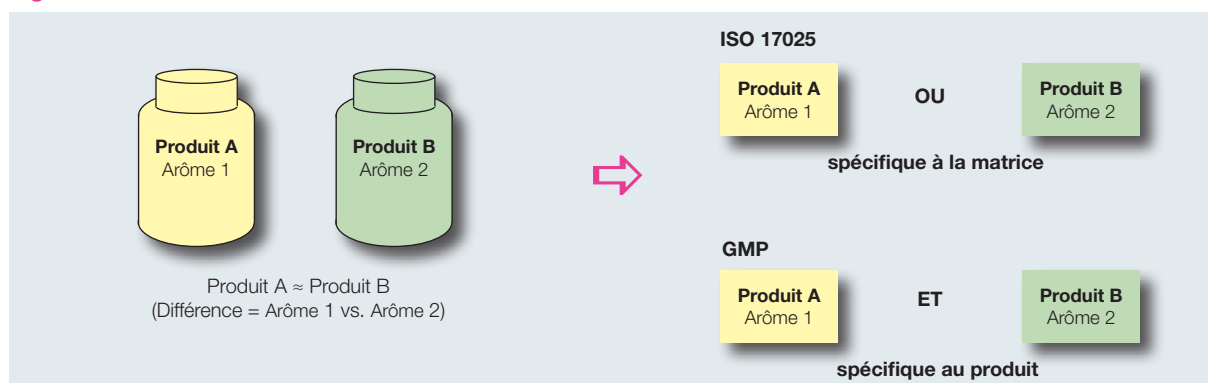
En outre, les deux normes de qualité se distinguent encore sur un autre point : dans le cadre de l'accréditation ISO, une validation spécifique à la matrice est suffisante pour démontrer la performance de la méthode. Pour une validation conforme aux GMP, une validation spécifique au produit doit être effectuée. La différence est illustrée par l'exemple suivant (Fig. 1):

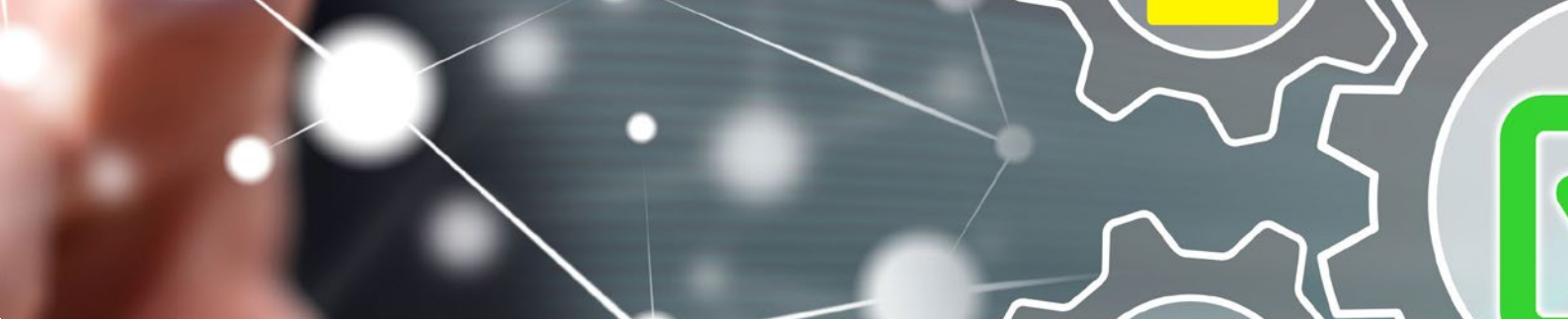
- Le produit A et le produit B ont une composition et une forme de présentation presque identique, ils se distinguent uniquement par la substance aromatique utilisée.
- Pour une analyse conforme à la norme ISO, il suffit que la méthode ait été validée avec le produit A. Comme il s'agit de la même matrice pour les produits A et B, il n'est pas nécessaire de procéder à une nouvelle validation pour le produit B.
- Pour une analyse conforme aux GMP, il faut montrer que la méthode remplit les critères de validation aussi bien pour le produit A que pour le produit B, c'est-à-dire que les deux produits doivent être validés.

Étendue d'une validation

L'étendue d'une validation dépend du domaine d'application de la méthode, c'est-à-dire si l'on veut p. ex. détecter la teneur en substance active dans un échantillon ou si l'on veut p. ex. savoir quels pesticides sont détectables dans un

Figure 1: Différence entre la validation selon ISO 17025 et GMP





légume. On peut grossièrement classer les analyses en quatre catégories principales^[3]:

- Tests quantitatifs sur la teneur en substances actives
- Tests quantitatifs sur la teneur en impuretés
- Tests de limite pour le contrôle des impuretés
- Tests d'identification

Il existe bien sûr d'autres tests qui ne peuvent pas être classés dans ces catégories. Pour cela aussi, des travaux de validation peuvent être nécessaires.

Une fois que l'on a classé l'analyse prévue dans l'une de ces catégories, les paramètres à valider sont déterminés sur la base du domaine d'application. Tous les paramètres ne sont pas nécessaires ou aussi pertinents pour toutes les analyses. Tant la directive ICH^[3] que l'USP^[4] font des propositions quant aux paramètres à vérifier pour chaque catégorie. À quelques exceptions près, elles proposent des paramètres de validation identiques. Le **tableau 1** en donne un aperçu simplifié (il ne prétend pas être exhaustif). Il offre une bonne base à partir de laquelle on peut planifier l'étendue d'une validation de méthode.

Comme dans beaucoup de choses de la vie, plusieurs chemins mènent à Rome et le contrôle des différents paramètres de validation peut se faire de différentes manières. Par exemple, on peut évaluer la spécificité d'une détermination de la teneur par titrage en comparant la consommation lors d'une analyse d'échantillon et d'une analyse à blanc. Par contre, pour la détermination des impuretés par LC, on vérifierait entre autres si le chromatogramme du placebo présente des pics dans la zone des analytes étudiés. On dispose donc d'une certaine liberté dans ce domaine, pour autant que les critères corrects ou nécessaires soient vérifiés.

Pour effectuer la validation, il est important que les paramètres à tester et les critères d'acceptation associés soient définis avant le début de la validation. Cela se fait dans le cadre d'un plan de validation. Après la détermination expérimentale des paramètres de validation préalablement définis, les résultats de la validité sont finalement résumés dans un rapport correspondant. Les deux documents sont au moins validés par le laboratoire qui effectue la validation, et pour GMP, une validation par le client est également nécessaire^[5]. Mais que se cache-t-il derrière les différents paramètres? Pour une meilleure compréhension, le **tableau 2** présente les définitions et explications de certains termes importants.

Tableau 1: Aperçu des paramètres de validation courants selon l'ICH^[3] et l'USP^[4]

ICH catégorie	Tests quantitatifs de la teneur en substances actives		Tests quantitatifs de la teneur en impuretés		Tests de limite pour le contrôle des impuretés		-		Tests d'identification	
	Catégorie I		Catégorie II Quantitatif		Catégorie II Tests de limite		Catégorie III		Catégorie IV	
USP	USP	ICH	USP	ICH	USP	ICH	USP	ICH	USP	ICH
Spécificité/ Sélectivité	•	•	•	•	•	•	1)		•	•
Exactitude	•	•	•	•	1)		1)			
Précision	•	•	•	•			•			
Linéarité	•	•	•	•			1)			
Plage de mesure	•	•	•	•	1)		1)			
Limite de détection			1)		•	•	1)			
Limite de détermination			•	•			1)			
Robustesse	•	•	•	•	•	•				

¹⁾ Peut être nécessaire, en fonction de la méthode d'analyse.



Il existe bien sûr des méthodes qui n'ont pas besoin d'être validées, car elles reposent sur des mesures purement physiques. Étant donné que des résultats de contrôle directs sont générés dans ce cas, l'utilisation d'appareils étalonnés est obligatoire et suffisante pour confirmer la validité du résultat. Bien entendu, le personnel doit également être formé en conséquence à l'utilisation correcte des appareils.

Quelque chose a changé – et maintenant?

Si des modifications sont apportées soit au produit, soit à la méthode d'analyse, il convient dans tous les cas d'évaluer, en fonction des risques, les conséquences que cela pourrait avoir sur la validité de la méthode. Cette réflexion est nécessaire, indépendamment de la norme de qualité sous-jacente. Si, par exemple, les conditions chromatographiques sont adaptées, cela peut avoir un impact significatif sur la détection des analytes souhaités. Dans ce cas, une revalidation est nécessaire et importante pour continuer à garantir le bon fonctionnement de la méthode.

En fonction des paramètres adaptés, une revalidation complète de la méthode n'est pas toujours nécessaire, il peut suffire de vérifier certains paramètres. Il est recom-

mandé de documenter dans une évaluation des risques les raisons pour lesquelles certains paramètres doivent être revalidés ou non.


Gestion des méthodes publiques

Si la méthode d'analyse provient d'une source accessible au public et qu'elle est reprise telle quelle, il n'est pas nécessaire de procéder à une validation complète de la méthode, car elle a déjà été validée dans le cadre de la publication / mise en œuvre. Dans ces cas, une vérification est suffisante, c'est-à-dire que le laboratoire montre qu'il est capable d'appliquer la méthode publique avec les critères de performance correspondants. Ainsi, la charge de travail est réduite de quelques paramètres. En règle générale, les pharmacopées sont reconnues comme méthodes publiques (Ph. Eur. USP-NF, Ph. Helv., DAB, etc.) aussi bien que les normes ISO, les méthodes d'une autorité (UE, OFEV, etc.)⁶⁾ ou encore les méthodes validées d'un kit analytique (p. ex. test ELISA)⁷⁾.

Selon l'USP, aucune vérification n'est nécessaire pour les procédures dites «basic compendial procedures», c'est-à-dire une sélection définie de tests simples décrits dans la pharmacopée, à condition qu'ils soient utilisés de manière routinière.

Tableau 2: Définition des paramètres de validation

Paramètres	Signification
Spécificité	Capacité à détecter clairement l'analyte en présence d'autres composants attendus (par ex. composants de la matrice)
Sélectivité	Capacité à détecter et à distinguer plusieurs analytes en même temps
Exactitude	Capacité à déterminer la valeur réelle de l'analyte dans l'échantillon
Précision	Détermination de la dispersion des valeurs de mesure de la méthode à l'aide de l'analyse multiple de fractions d'échantillons à partir d'un échantillon global homogène
Linéarité	Détermination de la dépendance du signal de mesure par rapport à la grandeur mesurée
Plage de mesure	Plage de concentration à l'intérieur de laquelle des informations quantitatives sur l'analyte sont possibles
Limite de détection	Concentration la plus faible pour laquelle une information qualitative sur l'analyte est encore possible
Limite de détermination	Plus petite concentration à laquelle il est encore possible d'obtenir une information quantitative sur l'analyte
Robustesse	Examen de l'impact des variations ciblées de la méthode (c'est-à-dire des variations réalistes dans les opérations de routine) sur les performances de la méthode



Dans un tel cas, le laboratoire a déjà démontré qu'il peut effectuer les tests avec une précision et une exactitude appropriées. Parmi ces tests simples, on trouve notamment la détermination de la perte à la dessiccation, de la perte au feu, de l'indice d'acidité ou du pH^[9].

Validation en microbiologie

L'analyse des contaminations microbiologiques s'effectue généralement selon des méthodes publiques déjà validées (p. ex. Ph. Eur. 20612, USP <61> ou ISO 16212). Étant donné que les méthodes accessibles au public sont considérées comme validées, comme mentionné précédemment, seule une vérification spécifique au produit est nécessaire pour la mise en œuvre. Dans le cas des pharmacopées, les chapitres généraux correspondants indiquent déjà les critères d'acceptation à appliquer à cet effet^{[11], [12]}.

D'un laboratoire à l'autre

Toutes les méthodes ne proviennent pas de sources publiques ou n'ont pas été développées en interne. Il est également possible que d'autres entreprises (entreprises de fabrication ou laboratoires d'analyse) développent des méthodes et les utilisent pour analyser leurs produits. Si ces entreprises ont déjà validé la méthode d'analyse développée, il peut y avoir un transfert de méthode du laboratoire d'origine (laboratoire A) vers un nouveau laboratoire (laboratoire B). Une validation complète par le laboratoire B n'est pas nécessaire si les points suivants sont remplis :

- Le laboratoire B a accès aux documents de validation d'origine et peut les consulter.
- Le laboratoire B peut démontrer qu'il a la compétence et la capacité d'appliquer correctement la méthode.

L'accès aux données de validation initiales permet au laboratoire B de relire la méthode et lui donne un aperçu du comportement de la méthode et des problèmes éventuels, par exemple dans quelle zone le détecteur se comporte de manière linéaire ou quels facteurs de perturbation peuvent apparaître, etc. Pour prouver la compétence du laboratoire B, il existe différentes possibilités^{[9], [10]}:

- Test comparatif : les laboratoires A et B analysent des échantillons du même lot de production (au même moment).
- Co-validation : le laboratoire B fait déjà partie de la validation du laboratoire A, la reproductibilité des résultats est vérifiée.
- Re-validation : validation complète ou partielle de la méthode par le laboratoire B.

En règle générale, un plan et un rapport sont également établis pour les transferts de méthodes et approuvés par les deux parties impliquées, comme pour les validations.

Si, par exemple, le laboratoire B effectue déjà des analyses pour un produit de composition et de concentration en substance active similaires, ou s'il a déjà mis en œuvre des méthodes très proches de la méthode à transférer, il est possible de renoncer à des travaux pratiques supplémentaires dans le laboratoire B. Dans ces cas, une «Transfer Waiver» est établie. Il s'agit d'une documentation basée sur les risques qui explique pourquoi aucun travail de laboratoire supplémentaire n'est nécessaire pour garantir que le laboratoire B peut effectuer l'analyse correctement.

Conclusion

Les validations sont un sujet complexe qui revêt une grande importance aussi bien dans le cadre de la norme ISO 17025 que dans celui de GMP. Pour ces deux normes de qualité, l'étendue d'une validation ne diffère guère, mais le monde ISO travaille plutôt en fonction du client et le monde GMP en fonction du patient. Dans les deux cas, les paramètres à vérifier lors d'une validation dépendent fondamentalement du type de test, c'est-à-dire s'il s'agit de tests quantitatifs ou qualitatifs. Si une méthode a déjà été validée, il faut à chaque fois évaluer, en cas de modification du produit examiné ou de la méthode elle-même, si ces adaptations sont couvertes par la validation initiale ou si des travaux ultérieurs sont nécessaires. Si la méthode a déjà été validée ailleurs, un transfert de méthode peut également avoir lieu afin de l'établir à un nouvel endroit. Pour les méthodes publiques (y compris les analyses microbiologiques), seule une vérification de la méthode est nécessaire, les critères à remplir étant parfois déjà définis dans les méthodes correspondantes.



Il existe donc de nombreux facteurs qui doivent être évalués et pris en compte en fonction des risques afin d'effectuer une validation d'une méthode analytique conforme à l'ISO ou aux GMP.

Nous nous tenons à votre disposition pour vous conseiller. Contactez notre service clientèle pour un entretien personnel.

Références

- [1] SN EN ISO/IEC 17025:2018 - Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien
- [2] EU-GMP-Leitfaden, Einleitung, 07.02.2011

- [3] International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, ICH Q2(R1) – Validation of Analytical Procedures, published November 2005
- 4] USP-NF chapter <1225>, official as of 1-Aug-2017
- [5] EU-GMP Leitfaden, Anhang 15 - Qualifizierung und Validierung, 30.03.2015
- [6] SAS-Leitfaden zur Validierung chemisch-physikalischer Prüfverfahren und zur Abschätzung der Messunsicherheit, 324dw, 2017-11, Rev. 03
- [7] Public Health England. (2017). Evaluations, validations and verifications of diagnostic tests, UK Standards for Microbiology Investigations, Q 1 Issue 5
- [8] USP-NF chapter <1226>, official as of 1-Dec-2019
- [9] EU-GMP Leitfaden, Kapitel 6 - Qualitätskontrolle, 28.03.2014
- [10] USP-NF chapter <1224>, official prior to 2013
- [11] Ph. Eur. chapter 01/2021: 20612
- [12] USP-NF chapter <61>, official prior to 2013

Auteur



Dr. Lydia Stucki
*Personne responsable
des questions
techniques*

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Suisse
Tél. +41 (0)31 818 77 77
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Heures d'ouvertures

Lundi au vendredi
08h00 – 12h00
13h30 – 17h00