



07/2024:52700

5.27. COMPARABILITÉ DES PROCÉDURES ANALYTIQUES ALTERNATIVES

Ce chapitre général est publié à titre d'information. Il décrit comment peut être démontrée la comparabilité d'une procédure analytique alternative à une procédure analytique de pharmacopée. D'autres approches de la démonstration de la comparabilité peuvent également être appropriées. L'utilisation d'une procédure alternative est soumise à l'autorisation de l'Autorité compétente. La responsabilité finale de la démonstration de la comparabilité incombe à l'utilisateur et les résultats probants du procédé doivent être démontrés et documentés à la satisfaction de l'Autorité compétente. La comparabilité doit être maintenue tout au long du cycle de vie des deux procédures analytiques, tant la procédure de pharmacopée que la procédure alternative.

INTRODUCTION

Les essais et dosages décrits dans les monographies sont les procédures analytiques officielles sur la base desquelles sont établies les normes de la Ph. Eur. Avec l'accord de l'Autorité compétente, des procédures analytiques alternatives peuvent être utilisées à des fins de contrôle, à condition qu'elles permettent de décider sans équivoque que les normes des monographies seraient satisfaites si les procédures analytiques officielles (c'est-à-dire les procédures de pharmacopée) étaient appliquées. Ce chapitre fournit des indications sur les approches pouvant être suivies pour évaluer la comparabilité d'une procédure alternative utilisée à la place d'une procédure de pharmacopée. En cas de doute ou de litige, seules font autorité les procédures analytiques de la Ph. Eur.

La comparabilité des méthodes microbiologiques alternatives est couverte par le chapitre général 5.1.6. *Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique.*

Des lignes directrices spécifiques destinées à faciliter l'utilisation de méthodes *in vitro* en remplacement de méthodes *in vivo* existantes pour le contrôle des vaccins figurent dans le chapitre général 5.2.14. *Substitution de méthode(s) in vitro aux méthodes in vivo pour le contrôle de la qualité des vaccins.*

CONDITIONS PRÉALABLES À L'ÉTUDE DE COMPARABILITÉ

Il convient de définir le champ d'application et l'étendue de l'étude de comparabilité dans le protocole de l'étude, en fournissant toute justification utile. Avant de procéder à la comparaison de données analytiques, la procédure alternative est validée pour l'usage auquel elle est destinée, conformément aux pratiques scientifiques admises, aux recommandations en vigueur sur la validation analytique et aux lignes directrices applicables à la fixation de limites de spécification appropriées. Dans le cas particulier où la procédure alternative est une procédure analytique établie décrite dans un chapitre général de la Ph. Eur. (par exemple, les procédures analytiques multiproduits), la validation peut se limiter à l'application des dispositions énoncées dans le chapitre général correspondant.

Il ne suffit pas de démontrer que la procédure alternative satisfait à ses critères de performance pendant la validation pour établir la comparabilité avec la procédure de pharmacopée. La performance des deux procédures doit être évaluée et comparée. La procédure de pharmacopée doit donc être implémentée telle que définie dans le chapitre général 5.26. *Implémentation des procédures de pharmacopée*, en procédant notamment à des vérifications expérimentales si nécessaire.

Il est recommandé d'évaluer la comparabilité des données générées lors de l'implémentation de la procédure de pharmacopée et lors des études de validation de la procédure alternative. Selon la finalité de l'essai, il convient en particulier d'évaluer les caractéristiques de performance de la procédure analytique (CPPA) comme la spécificité/sélectivité, la sensibilité (à la borne inférieure de l'intervalle de mesure), la linéarité et l'intervalle de mesure pour s'assurer que la procédure alternative est au moins aussi performante que la procédure de pharmacopée. Les conclusions de l'évaluation de la comparabilité peuvent constituer le point de départ du plan d'étude de comparabilité (voir *Plan d'étude*).

Bien que les données de validation de la procédure de pharmacopée ne soient pas publiquement accessibles, le niveau de performance requis pour la procédure de pharmacopée peut généralement être déduit des critères de l'essai de conformité ou des critères d'acceptation indiqués dans la monographie.

ÉTUDE DE COMPARABILITÉ

L'étude de comparabilité a pour but de déterminer si les résultats et la performance d'une procédure analytique alternative sont comparables à ceux de la procédure analytique de pharmacopée. Cette évaluation comporte généralement une étude de contrôle de comparabilité qui produit des données comparatives sur les CPPA pertinentes des deux procédures. En ce qui concerne les essais quantitatifs, l'exactitude et la fidélité de ces données comparatives sur l'ensemble de l'intervalle de mesure peuvent être évaluées. D'autres CPPA, comme par exemple la spécificité/sélectivité, peuvent également être évaluées lors de l'étude de comparabilité, en fonction de l'utilisation prévue de la procédure. S'il n'est pas possible de comparer statistiquement les données de deux procédures analytiques, la conclusion quant à la comparabilité reposera sur la preuve que les résultats de la procédure alternative et ceux de la procédure de pharmacopée déboucheraient sur la même décision, sans équivoque, ce qui constitue d'ailleurs l'objectif ultime de l'étude de comparabilité.

Le protocole d'étude comprend les essais et la méthode d'évaluation statistique qui seront utilisés pour comparer les performances des procédures analytiques, au regard des CPPA pertinentes, ainsi que les critères d'acceptation correspondants qui seront utilisés pour déterminer la comparabilité. L'élaboration du protocole d'étude repose sur le plan d'étude. Le protocole d'étude envisagera également la possibilité de mener des vérifications expérimentales supplémentaires, dans le cas où l'équivalence des deux procédures n'est pas démontrée avec la taille d'échantillon choisie (voir aussi *Étape 3. Exemple d'analyse statistique : équivalence*). Les résultats et autres informations pertinentes sont résumés dans un rapport d'étude.

Dans le cas de résultats quantitatifs, on peut envisager un test d'équivalence TOST (*two one-sided t-tests*) pour comparer les moyennes de deux groupes. Si les résultats couvrent un intervalle plus large que ceux obtenus à un seul niveau, une méthode de régression (par exemple, la régression de Deming ou une analyse bivariée par la méthode des moindres carrés) peut aussi être envisagée. Les résultats qualitatifs (de type « succès/échec », par exemple) et les résultats d'essais limites peuvent être résumés au moyen d'un tableau de contingence avant de procéder à l'évaluation de la concordance entre les procédures analytiques. Les résultats rapportés sont comparés de manière à s'assurer que, lorsque des échantillons proches de la limite de spécification sont analysés, les résultats obtenus avec les deux procédures analytiques aboutissent à une même décision, sans équivoque.

Plan d'étude

Pour pouvoir utiliser les approches proposées dans ce chapitre en matière de contrôle d'équivalence, il est recommandé d'effectuer les mêmes essais – en utilisant si possible les mêmes échantillons – pour la procédure de pharmacopée et pour la procédure alternative, dans une comparaison directe. Selon

la nature de la comparaison et/ou des procédures analytiques, les préparations d'échantillons ne sont pas nécessairement identiques.

Le choix des échantillons pour les essais comparatifs doit faire l'objet d'une réflexion approfondie. Il est préférable d'appliquer les deux procédures à des échantillons identiques, homogènes et authentiques (non dopés). S'il n'est pas possible de se procurer des échantillons authentiques, les échantillons peuvent être synthétisés, par exemple, en les dopant avec des analytes ou en les soumettant à une dégradation forcée dans des conditions contrôlées. Il est important que l'échantillon choisi soit représentatif de celui qui pourrait être analysé en routine par la procédure. Il convient de prendre les aspects suivants en considération lors de la sélection d'échantillons représentatifs :

- couvrir la variabilité attendue des valeurs quantitatives de l'attribut à examiner (la concentration, par exemple) ; il peut aussi être utile, selon les disponibilités, d'envisager l'inclusion d'échantillons dont on sait qu'ils sont proches de la limite de spécification ;
- tenir compte de la variabilité attendue de la matrice de l'échantillon ;
- pour les procédures qui génèrent plusieurs résultats, comme par exemple le dosage des impuretés, choisir des échantillons permettant de procéder à des essais comparatifs pour chacun des résultats individuels pertinents, et ainsi s'assurer que, au vu de l'utilisation qui doit en être faite, la procédure alternative est comparable à la procédure de pharmacopée ;
- inclure dans l'étude, le cas échéant, des échantillons contenant des composants d'intérêt au niveau du seuil de déclaration ou à proximité de celui-ci.

Ces considérations peuvent déterminer s'il convient d'utiliser un seul lot pour l'étude de comparabilité ou si plusieurs lots de l'article à examiner sont nécessaires pour obtenir des échantillons représentatifs de la variabilité de la production. Cette décision aura un impact sur le plan d'étude choisi pour l'étude de comparabilité, notamment pour ce qui concerne la taille des échantillons et les vérifications expérimentales sélectionnées. Des approches statistiques peuvent être utilisées pour choisir la taille des échantillons. L'approche statistique retenue pour l'évaluation des données peut conditionner le choix de la taille de l'échantillon au stade du plan d'étude.

Les vérifications expérimentales de la fidélité réalisées dans le cadre de la validation de la procédure alternative peuvent également convenir aux essais comparatifs, sous réserve que la procédure de pharmacopée soit utilisée pour analyser le/les même(s) échantillon(s). S'il est admis que les facteurs de fidélité intermédiaires ne contribuent pas de manière significative à la variabilité de la procédure, une vérification expérimentale de répétabilité pour déterminer la fidélité sera suffisante dans le cadre des essais comparatifs.

Les étalons de référence de la Ph. Eur. sont destinés à être utilisés dans le cadre de la procédure de pharmacopée et selon l'usage décrit dans la monographie ; ils ne sont pas nécessairement appropriés à d'autres usages. Il appartient à l'utilisateur d'établir un étalon de référence pour la procédure alternative, en tenant compte du chapitre général 5.12. *Étalons de référence*. Selon l'objectif visé par les procédures, des informations utiles sur la comparabilité de certaines CPPA peuvent être obtenues dans l'étude de comparabilité en analysant l'étalon de référence de la Ph. Eur. au moyen de la procédure alternative.

Critères d'acceptation de la comparabilité

Aux fins de l'évaluation, il est important de comprendre que « comparabilité » ne signifie pas « égalité » et qu'une procédure alternative est considérée comparable à une procédure de pharmacopée si elle est suffisamment similaire à cette dernière et répond donc aux critères d'acceptation de l'étude

de comparabilité. Il convient de définir au préalable, lors de la conception du plan d'étude, ce qui sera jugé comparable. À titre d'exemple, pour que deux procédures soient considérées comparables, il peut être décidé que la différence entre les moyennes obtenues ne dépasse pas, avec un niveau de confiance acceptable, un seuil jugé important sur le plan pratique. Ce critère d'acceptation est communément appelé la marge d'équivalence.

L'une des principales difficultés rencontrées dans les études de comparabilité est de déterminer la marge d'équivalence, et le choix d'une valeur appropriée repose généralement sur une combinaison de connaissances scientifiques et d'expertise statistique. Ce critère d'acceptation est défini et justifié par l'utilisateur avant la réalisation de l'étude. La conformité aux marges d'équivalence prédéfinies indique que la procédure analytique alternative peut se substituer à la procédure de pharmacopée (voir Figure 5.27.-1).

ÉVALUATION DES DONNÉES

Le test d'équivalence TOST pour l'évaluation statistique de données quantitatives est décrit dans le présent chapitre. Cette méthode consiste à comparer les moyennes et les écarts types obtenus pour les deux procédures. D'autres approches de l'évaluation de la comparabilité des procédures analytiques peuvent être utilisées, notamment celles faisant appel à d'autres méthodes statistiques valides.

Évaluation statistique des résultats

Le but de l'évaluation statistique est de démontrer l'équivalence de performance des deux procédures analytiques. Bien que d'autres méthodes statistiques puissent être appliquées, une approche statistique couramment utilisée consiste à comparer les résultats moyens obtenus avec les deux procédures, en calculant la différence moyenne entre les résultats ainsi que les limites de confiance associées. L'équivalence des résultats moyens est démontrée si les limites de confiance se situent entre les marges inférieure et supérieure d'équivalence définies dans le protocole d'étude. Avant de procéder à ces calculs, il convient de décrire les données et d'émettre les hypothèses pertinentes (par exemple, distribution des résultats, hypothèse de normalité).

Étape 1. Description des données

Les données peuvent être efficacement décrites par une représentation graphique. Les statistiques de base peuvent également être présentées (par exemple, le minimum, le maximum, la moyenne et l'écart type). La représentation graphique est utilisée pour :

- évaluer la distribution des données,
- visualiser le signe arithmétique et l'amplitude de la différence entre les moyennes des résultats de la procédure alternative et de la procédure de pharmacopée (étape pouvant être complétée par des données historiques et une expertise en la matière).

Étape 2. Hypothèses statistiques

Il convient de vérifier les hypothèses statistiques liées à la conception de l'étude et/ou à la distribution des données. La normalité des résultats est une hypothèse habituelle qui peut être vérifiée à l'aide de représentations graphiques ou d'essais statistiques. Il est également possible d'utiliser des connaissances préalables (littérature scientifique, données existantes). Une transformation des données (logarithmique, par exemple) peut être réalisée pour parvenir à la normalité des données à analyser.

La variance expérimentale de la procédure alternative appliquée en laboratoire devrait être semblable à celle de la procédure de pharmacopée ; une variance nettement plus faible (meilleure fidélité) peut être acceptable. Un graphique descriptif ou un essai statistique peuvent être utilisés pour démontrer que la variabilité de la procédure alternative est équivalente à celle de la pharmacopée, voire meilleure.

Étape 3. Exemple d'analyse statistique : équivalence

Lorsqu'un test statistique d'équivalence des moyennes est utilisé, il convient de calculer la différence moyenne entre les résultats des deux procédures, ainsi que les limites de confiance associées. L'appariement des résultats et/ou les différences dans les variances expérimentales (c'est-à-dire une meilleure fidélité de la méthode alternative) sont pris en compte lors de l'analyse statistique, le cas échéant.

Les limites de confiance sont à comparer aux marges d'équivalence définies dans le protocole d'étude, pour aboutir à différentes conclusions possibles, dont certaines sont décrites ci-dessous et illustrées par la Figure 5.27.-1 :

- Cas 1 : la différence entre les résultats moyens des deux procédures est faible et l'intervalle de confiance se situe entre les marges d'équivalence. L'équivalence est acceptée.
- Cas 2 : malgré une différence entre les résultats moyens des deux procédures supérieure à celle observée dans le Cas 1, l'intervalle de confiance se situe entre les marges d'équivalence. L'équivalence est acceptée, car la différence moyenne est considérée comme acceptable d'un point de vue pratique.
- Cas 3 : la différence entre les résultats moyens des deux procédures est faible, mais l'intervalle de confiance dépasse la marge d'équivalence supérieure. Avec l'ensemble de données présent, l'équivalence est rejetée.

- Cas 4 : la différence entre les résultats moyens des deux procédures est importante et l'intervalle de confiance dépasse la marge d'équivalence inférieure. Avec l'ensemble de données présent, l'équivalence est rejetée.
- Cas 5 : la différence entre les résultats moyens des deux procédures se situe au-delà de la marge d'équivalence supérieure. L'équivalence est rejetée.
- Cas 6 : la différence entre les résultats moyens des deux procédures et l'ensemble de l'intervalle de confiance se situent au-delà de la marge d'équivalence supérieure. L'équivalence est rejetée.

Remarque. L'approche fondée sur les essais d'équivalence peut également être utilisée pour les dosages biologiques. Dans les cas où les résultats suivent une distribution log-normale, les différents résultats présentés dans la Figure 5.27.-1 sont applicables aux résultats transformés (transformation logarithmique) et aux marges d'équivalence.

Si les résultats de deux procédures présentent un biais et/ou une variabilité entraînant un rejet de l'équivalence, la probabilité de démontrer ultérieurement l'équivalence entre les deux procédures pourra être améliorée en identifiant la source du problème et en prenant des mesures pour réduire ce biais et/ou cette variabilité avant de poursuivre l'évaluation.

Lorsque l'équivalence est acceptée dans le cadre de l'étude de comparabilité, la procédure alternative peut être considérée comme statistiquement équivalente à la procédure de pharmacopée.

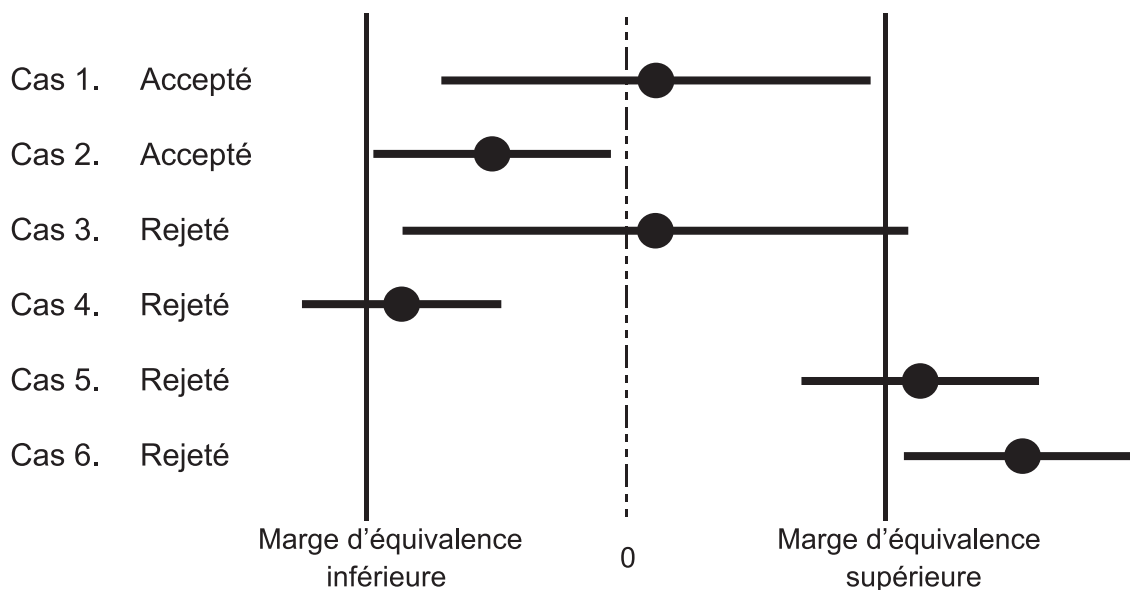


Figure 5.27.-1. – Quelques résultats possibles d'un essai d'équivalence. La pastille représente la différence moyenne, la barre horizontale représente l'intervalle de confiance. Les barres verticales représentent les marges d'équivalence prédéfinies