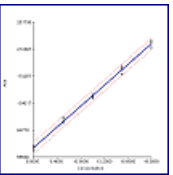
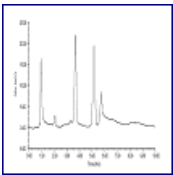


ICH Q14 et Q2(R2) : Le point sur l'évolution des textes pour les industries de santé

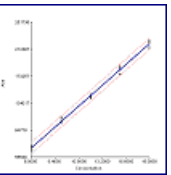
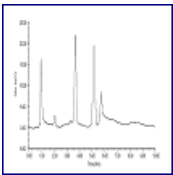
Jean-Marc Roussel

Consultant Indépendant en développement et validation analytique,
Co-concepteur du logiciel **NeoLiCy®**,
Mâcon



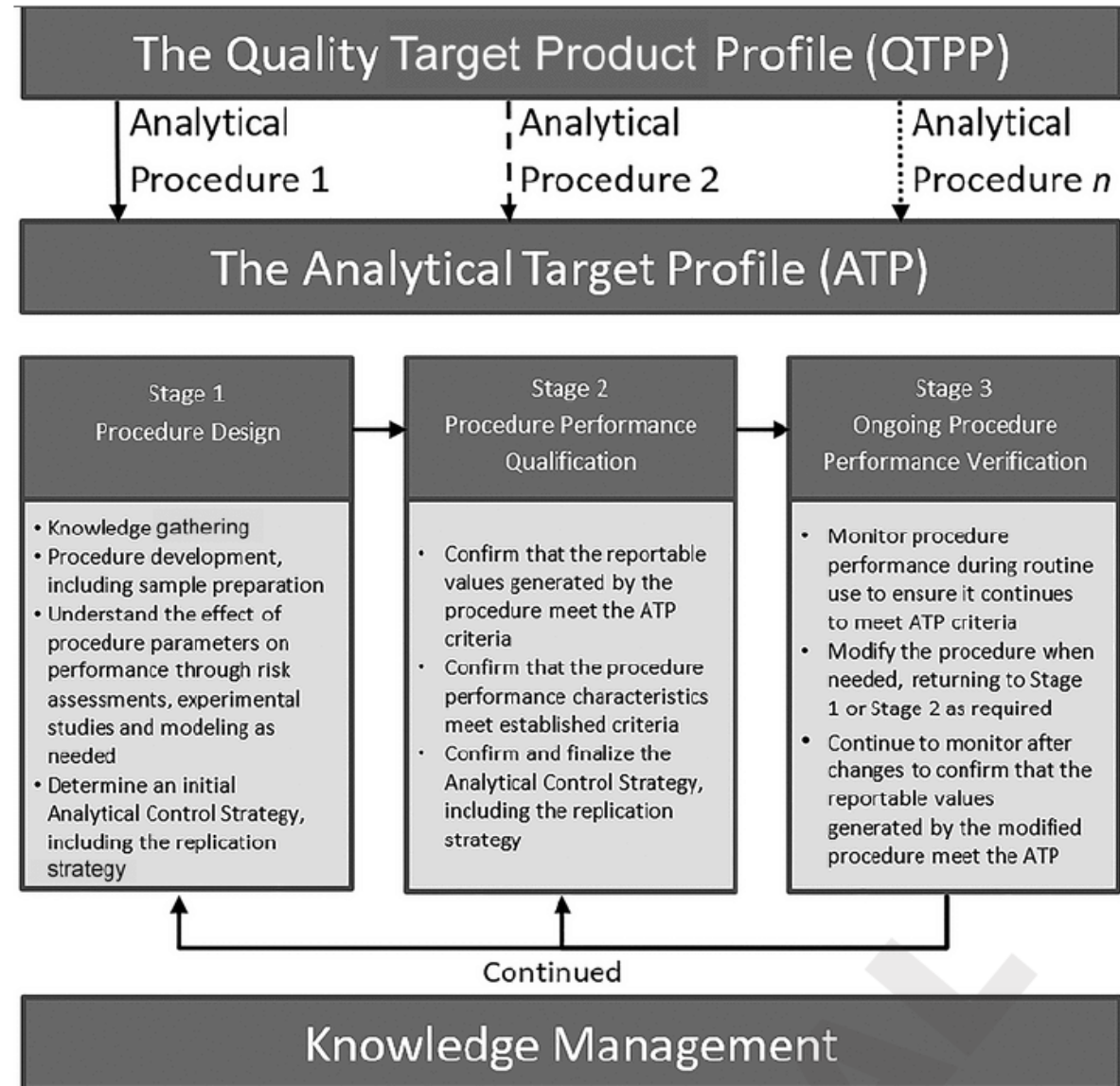
ICH Q14 : Lifecycle management

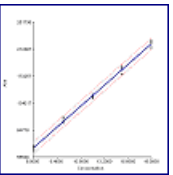
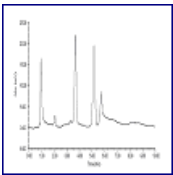
- QbD et AQbD
 - ICH Q8(R2) – 2009 concept de Quality by Design
 - A systematic approach of the development which begins with predefined objectives which emphasizes product, production and control processes understanding, based on rigorous scientific knowledge quality risks management.
 - ICH Q14 – 2023
 - This guideline describes **science and risk-based approaches for developing and maintaining *analytical procedures*** suitable for the assessment of the quality of drug substances and drug products,
 - The systematic approach suggested in ***ICH Q8 Pharmaceutical Development*** together with principles of ***ICH Q9 Quality Risk Management*** can also be applied to the development and lifecycle management of analytical procedures.



USP <1220> : Lifecycle management

- Le chapitre <1220> de l'USP (2022) propose ce schéma de gestion du cycle de vie des méthodes analytiques :

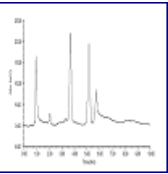




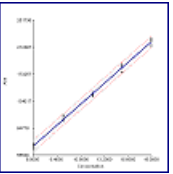
ICH Q14 : Lifecycle management



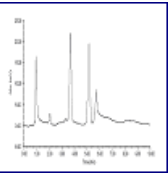
- When developing an analytical procedure, **a minimal (also known as traditional) approach** or elements of an enhanced approach **can be applied**
 - Identifying the attributes of the product which need to be tested,
 - Selecting an appropriate technology and related instruments or suitable apparatus
 - Conducting studies to evaluate analytical procedure performance characteristics such as specificity, accuracy and precision over the reportable range (including the *calibration model*, lower and/or higher range limits) and robustness,
 - Documenting the analytical procedure including the analytical procedure control strategy.



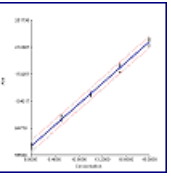
ICH Q14 : Développement de méthode



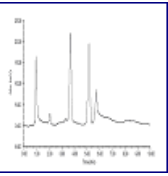
- C'est un vrai changement de paradigme
 - Introduction de la notion d'ATP (Analytical Target Profile)
 - Lien entre le Quality Target Product Profile (QTPP) et les attributs de la procédure analytique et ses critères de performance,
 - C'est un élément central permettant d'assurer la qualité et l'adéquation (fitness for purpose) de la procédure tout au long de son cycle de vie,
 - Cadre de travail indépendant de la technologie analytique, il en permet le choix et l'établissement des attributs de la procédure durant son développement, sa validation et le suivi de ses performances.



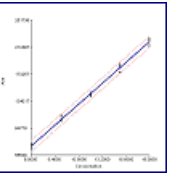
ICH Q14 : Développement de méthode



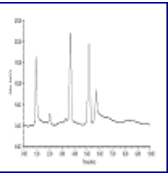
- C'est un vrai changement de paradigme
 - L'importance de la gestion des risques qualité (QRM) et des outils associés est mise en avant :
 - Dans l'établissement de l'ATP
 - Dans l'étude de l'impact des éventuelles modifications (modifications « post-approval »)



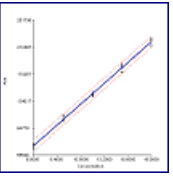
ICH Q14 : Développement de méthode



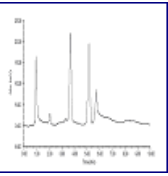
- C'est un vrai changement de paradigme
 - L'utilisation de méthodologies multivariées (DoE) et d'outils de modélisation est fortement encouragée :
 - Acquisition de connaissance, identification des paramètres critiques et de leurs effets
 - Importance de l'étude de robustesse dans la préparation des stratégies de contrôle
 - La conception de stratégies de contrôle est envisagée dès le développement :
 - Points de consigne,
 - SST,
 - Intervalles de variation des paramètres....



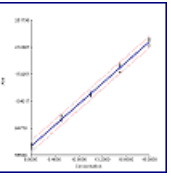
ICH Q14 : Développement de méthode



- C'est un vrai changement de paradigme
 - L'introduction de « nouveaux » termes facilite la conception de méthodes dont les performances sont adéquates et la robustesse vérifiée :
 - ECs : Established Conditions
 - Les ECs sont des informations sous contrainte réglementaire considérées comme nécessaires pour garantir la qualité du produit. Par conséquent, toute modification des ECs doit être soumise à l'autorité réglementaire,
 - **Elles ne sont pas nécessairement les strictes conditions opératoires classiquement décrites dans la procédure :**
 - Caractéristiques de performance et critères associés (p.e., inclus dans un ATP)
 - Principe de la procédure analytique (c'est-à-dire la base physico-chimique ou la technologie spécifique)
 - Critères d'évaluation du SST et de l'échantillon
 - Points de consigne et/ou fourchettes pour un ou plusieurs paramètres de la procédure analytique.

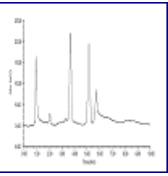


ICH Q14 : Développement de méthode

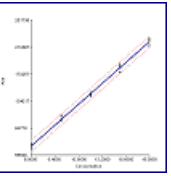


- C'est un vrai changement de paradigme
 - L'introduction de « nouveaux » termes facilite la conception de méthodes dont les performances sont adéquates et la robustesse vérifiée :
 - PAR : Proven Acceptable range
 - Plage de variation d'un paramètre d'une procédure analytique pour laquelle le fonctionnement dans cette plage, tout en maintenant les autres paramètres constants, aboutira à une mesure analytique satisfaisant aux critères de performance attendus.

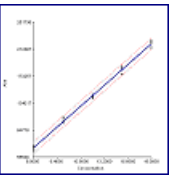
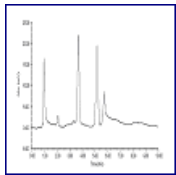




ICH Q14 : Développement de méthode



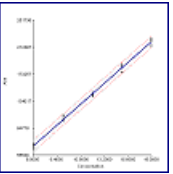
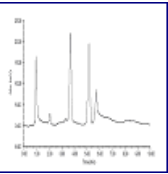
- C'est un vrai changement de paradigme
 - L'introduction de « nouveaux » termes facilite la conception de méthodes dont les performances sont adéquates et la robustesse vérifiée :
 - MODR : Method Operable Design Region
 - Une combinaison de plages de variation de paramètres de la procédure analytique à l'intérieur desquelles les critères de performance de la procédure analytique sont remplis et la qualité du résultat mesuré assurée.



ICH Q14 : Développement de méthode

- ECs, PAR, MODR : concrètement comment cela se gère-t-il ?
 - L'étude de la robustesse de la procédure permet travailler sur ces éléments, elle est donc fondamentale !
 - ICH Q2(R1): le terme "Robustness" apparait 4 fois dans le corps du texte
 - ICH Q2(R2): **14 fois !**
 - ICH Q14: **29 fois !**

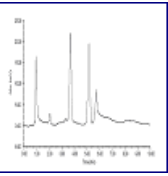
ICH accorde une attention renouvelée à ce concept.



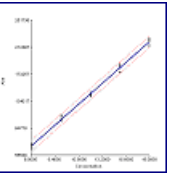
ICH Q14 : Développement de méthode

- ECs, PAR, MODR : concrètement comment cela se gère-t-il ?
 - Prenons un exemple : Développement d'une procédure d'analyse d'un API (oligonucléotide) et d'une impureté de synthèse (BP)
 - L'étude de robustesse permet de définir une MODR finale,
 - La stabilité des réponses, conformément à leurs critères d'acceptation, y est démontrée

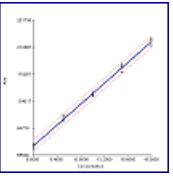
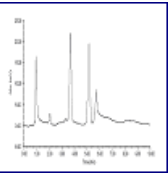
MODR: Factors non-significance limits	
Col.	A/B
Temp.	79 – 81 °C
pH	7.4 – 7.6
NaClO	315 – 385 mMol/L



ICH Q14 : Développement de méthode

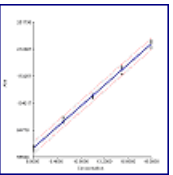
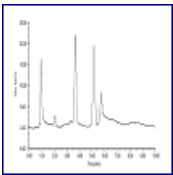


- ECs, PAR, MODR : concrètement comment cela se gère-t-il ?
 - La MODR finale peut servir de base à la définition d'ECs :
 - ECs = MODR, ou
 - ECs = une partie de la MODR



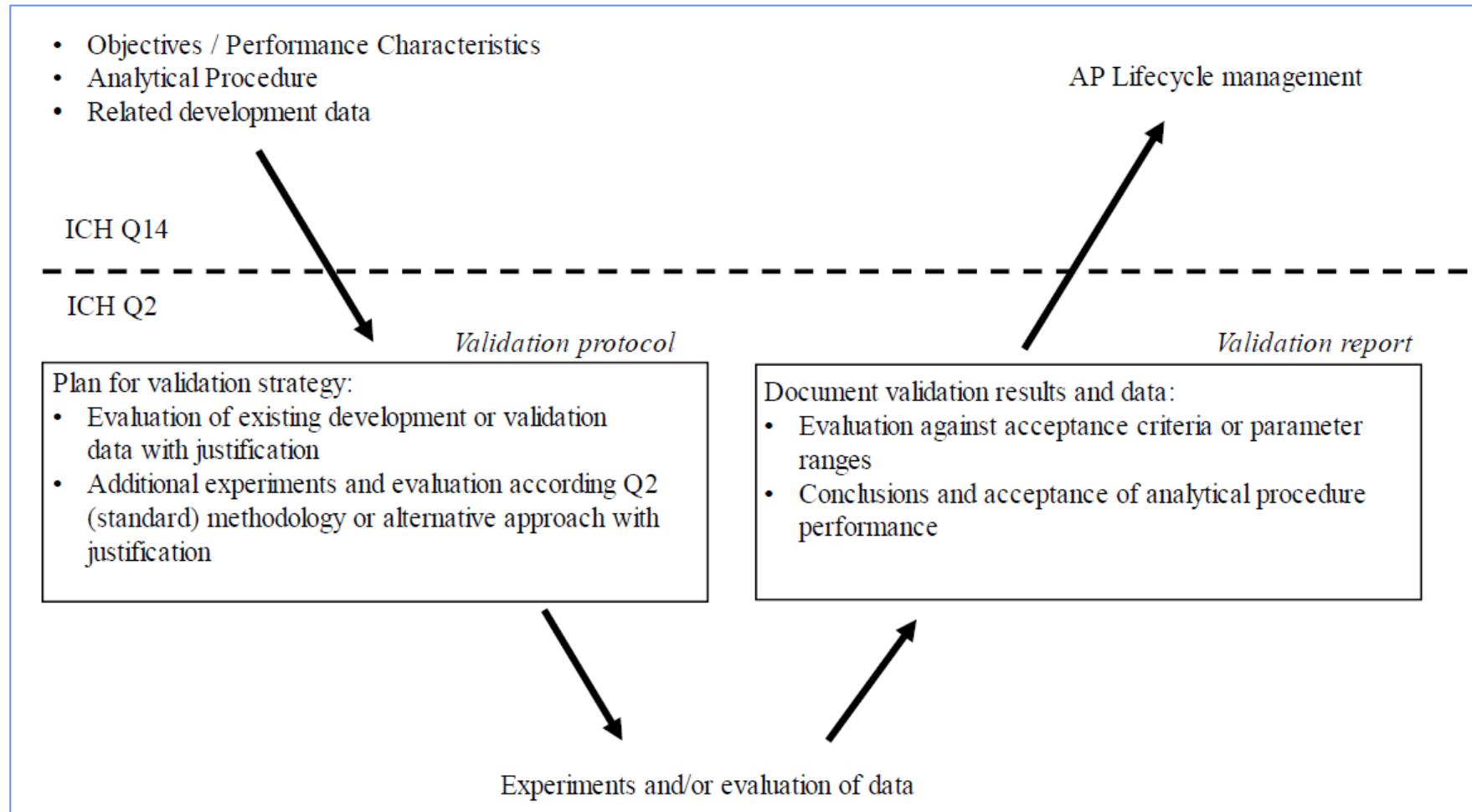
ICH Q14 : Développement de méthode

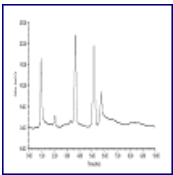
- L'étape de développement doit également permettre d'évaluer les performances de la méthode :
 - Étudier les rendements de préparation/extraction des échantillons et leurs variations,
 - Vérifier et choisir la ou les fonctions d'étalonnage qui conviennent, à première vue, à l'analyse quantitative,
 - Confirmer la gamme d'étalonnage,
 - Estimer les limites : LLOQ, ULOQ,
 - Préparer le plan de validation,
 - Préparer le plan de réplication, en fonction de la préparation de l'échantillon et des conditions de mesure analytique,
 - Préparer la liste des attributs à inclure dans le test de conformité du système (SST) ou l'analyse de tendance (carte de contrôle).



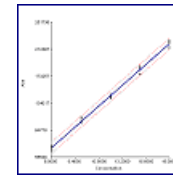
ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- C'est ici que se fait le lien entre ICH Q14 et ICH Q2(R2)





ICH Q2(R2) : Validation de méthode

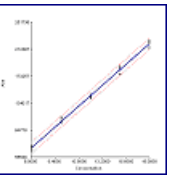
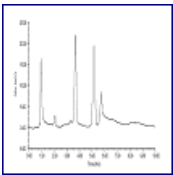


• Les critères de validation ICH Q2(R1) :

- Spécificité (specificity)
- Fidélité (precision)
- Linéarité (linearity)
- Limite de détection (limit of detection)
- Limite de quantification (limit of quantitation)
- Exactitude (accuracy)
- Intervalle de mesure (range)
- Robustesse (robustness)

• Les critères de validation ICH Q2(R2) :

- Spécificité/Sélectivité (specificity/selectivity)
- Intervalle de mesure (range)
 - Réponse (response)
 - Validation des limites (validation of lower range limits)
- Exactitude et fidélité (Accuracy and precision)
 - Exactitude (accuracy)
 - Fidélité (precision)
 - Approche combinée pour l'exactitude et la fidélité (Combined approach for accuracy and precision)
- Robustesse (robustness)



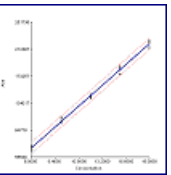
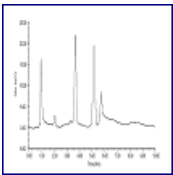
ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Occurrences de quelques mots clefs entre ICH Q2(R1) et Q2(R2)

Une procédure analytique qui convient pour tester les attributs de qualité de différents produits sans modification significative de ses conditions opératoires, de la conformité du système et de sa structure de report.

Ce type de procédure analytique peut être utilisé pour analyser des molécules qui sont suffisamment semblables par rapport aux attributs que la procédure analytique plate-forme est censée mesurer.

	ICH Q2(R1)	ICH Q2(R2)
KNOWLEDGE	1	7
RISK	0	3
JUSTIFICATION	3	34
SCIENCE	1	6
PLATFORM	0	3
NUMBER EXAMPLES	0	9
LINEARITY	18	18
CO-VALIDATION	0	3

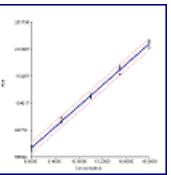
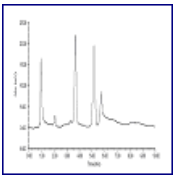


ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Occurrences de quelques mots clefs entre ICH Q2(R1) et Q2(R2)

« Linéarité, quand tu nous tiens »

	ICH Q2(R1)	ICH Q2(R2)
KNOWLEDGE	1	7
RISK	0	3
JUSTIFICATION	3	34
SCIENCE	1	6
PLATFORM	0	3
NUMBER EXAMPLES	0	9
LINEARITY	18	18
CO-VALIDATION	0	3



ICH Q2(R2) : Validation de méthode

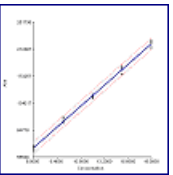
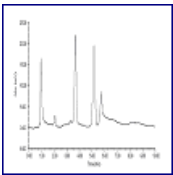
- Occurrences de quelques mots clefs entre ICH Q2(R1) et Q2(R2)

La co-validation est abordée (tout au moins nommée et inscrite dans le glossaire) dans ICH Q2(R2) :

“Demonstration that the analytical procedure meets its predefined performance criteria when used at different laboratories for the same intended purpose. Co-validation can involve all (full revalidation) or a subset (partial revalidation) of performance characteristics potentially impacted by the change in laboratories.”

Le transfert de méthode est abordé dans ICH Q14 et ICH Q2(R2)

	ICH Q2(R1)	ICH Q2(R2)
KNOWLEDGE	1	7
RISK	0	3
JUSTIFICATION	3	34
SCIENCE	1	6
PLATFORM	0	3
NUMBER EXAMPLES	0	9
LINEARITY	18	18
CO-VALIDATION	0	3



ICH Q2(R2) : Validation de méthode

• Plan de validation selon ICH Q2(R2)

Measured Quality Attribute	IDENTITY	IMPURITY (PURITY) Other quantitative measurements (1)		ASSAY Content or potency
		Quantitative Test	Limit Test	Other quantitative measurements (1)
Analytical Procedure Performance Characteristics to be Demonstrated (2)				
Specificity (3) Specificity Test	+	+	+	+
Range Response (<i>Calibration Model</i>)	-	+	-	+
Lower Range Limit	-	QL [†]	DL	-
Accuracy (4) Accuracy Test	-	+	-	+
Precision (4) Repeatability Test	-	+	-	+
Intermediate Precision Test	-	+(5)	-	+(5)

(1) - other quantitative measurements can follow the scheme of impurity testing, if the working range is close to the detection or quantitation limits of the technology, otherwise following the assay scheme is recommended.

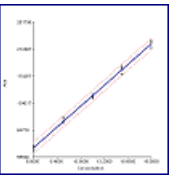
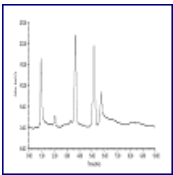
(2) - some performance characteristics can be substituted with technology inherent justification or qualification in the case of certain analytical procedures for physicochemical properties.

(3) - lack of specificity of one analytical procedure could be compensated by one or more other supporting analytical procedures.

(4) - a combined approach can be used alternatively to evaluating accuracy and precision separately.

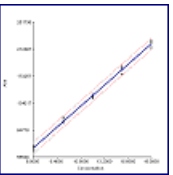
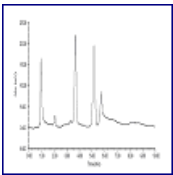
(5) - reproducibility and intermediate precision can be performed as a single set of experiments.

- Quid de la linéarité ?
- Approche combinée « exactitude » -fidélité prévue !



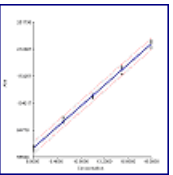
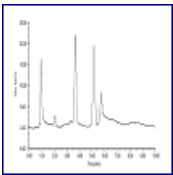
ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Range : Response et Lower Range Limit
 - Un seul chapitre pour ces deux éléments !
 - Pas de notion de type de réponse à ce niveau
 - « Calibration model »
 - Mais.....
 - Obligation de l'évaluation de la droite d'étalonnage pour les méthodes dont la réponse (signal) doit suivre un modèle linéaire
 - $DO = \epsilon \cdot l \cdot c$



ICH Q2(R2) : Validation de méthode

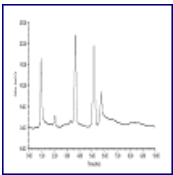
- Range : Response et Lower Range Limit
 - Méthodes dont la réponse est linéaire :
 - Fournir les données de régression
 - Ordonnée à l'origine
 - Pente
 - Coefficient de corrélation, r , ou de détermination, r^2
 - Evaluer par l'analyse des résidus :
 - “An analysis of the deviation of the actual data points from the regression line is helpful for evaluating linearity (*e.g.*, for a linear response, the impact of any non-random pattern in the residuals plot from the regression analysis should be assessed)”
 - La “Residuals sum of squares” a enfin disparu !
 - Pas de critère sur r ni r^2 ! (il n'y en a jamais eu)



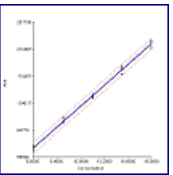
ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Range : Response et Lower Range Limit – réponse non linéaire
 - Si la réponse n'est pas linéaire par rapport à la concentration, les modèles non linéaires peuvent être exploités.....**Enfin !**
 - Oui mais :
 - “For these analytical procedures, the evaluation of linearity is separate from consideration of the shape of the concentration-response curve. Thus, linearity of the concentration-response relationship is not required. **Instead, analytical procedure performance should be evaluated across a given range to obtain values that are proportional to the true (known or theoretical) sample value.**”

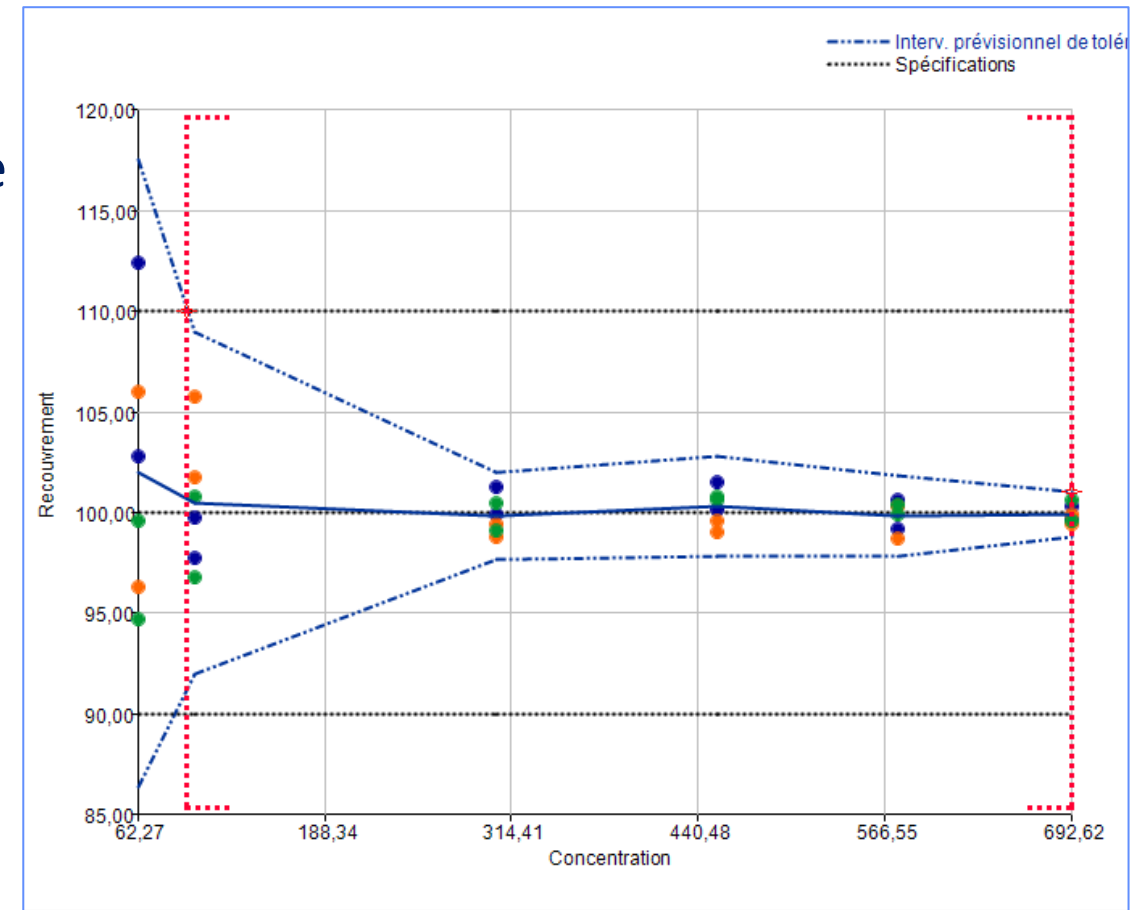
La linéarité de la méthode ($C_{calc.}$ – vs- C_{true}) reste un point important dans ICH Q2(R2)

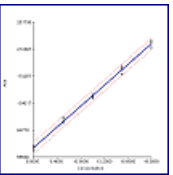
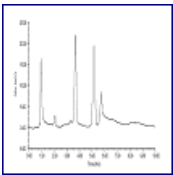


ICH Q2(R2) : Validation de méthode



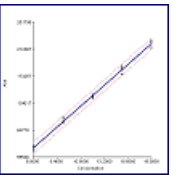
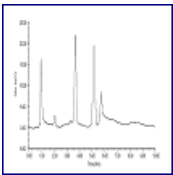
- Range : Response et Lower Range Limit
 - Limite de quantification
 - Pas d'évolution dans les propositions de méthodes d'estimation:
 - Rapport S/N
 - Écart-type/pente d'étalonnage....
 - **La vraie évolution :**
 - La limite peut être directement validée à partir des données de fidélité et exactitude
 - Un appel à l'utilisation des profils d'exactitude ?
 - Sa validation est inutile si elle est suffisamment inférieure au seuil de report





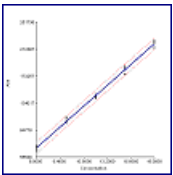
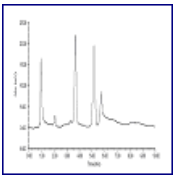
ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Exactitude et fidélité
 - Ne sont plus dans deux chapitres séparés !
 - Les deux critères restent séparés dans le même chapitre
 - Mais l'évaluation combinée (erreur totale) est prévue, la porte est ouverte vers les profils d'exactitude



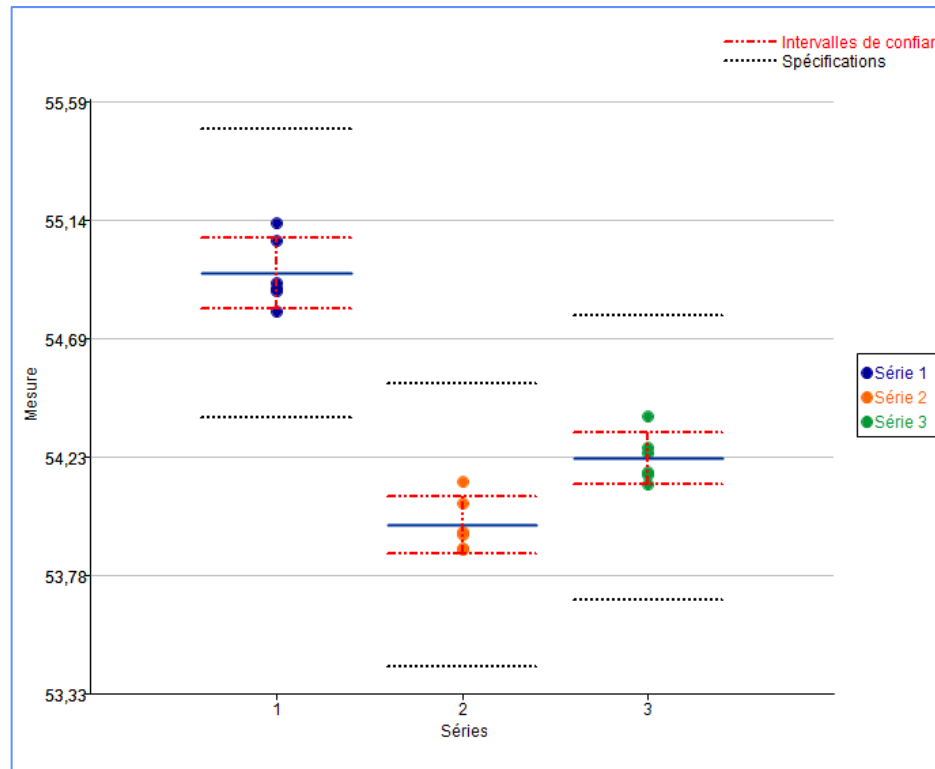
ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Exactitude et fidélité :
 - Fidélité
 - The standard deviation, relative standard deviation (coefficient of variation), and **an appropriate 100(1- α) % confidence interval (or justified alternative statistical interval) should be reported.** The observed interval should be compatible with the corresponding precision acceptance criteria, unless otherwise justified.
 - Exactitude
 - Accuracy should be reported as the mean percent recovery of a known added amount of analyte in the sample or as the difference between the mean and the accepted true value, together with **an appropriate 100(1- α) % confidence interval (or justified alternative statistical interval).** The observed interval should be compatible with the corresponding accuracy acceptance criteria, unless otherwise justified.



ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Exactitude et fidélité : le piège !
 - De quoi parle-t-on ici ?
 - Exemple : fidélité sur 3 séries de 6 répétitions



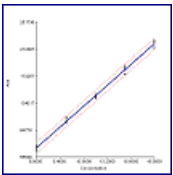
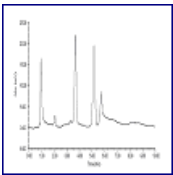
Série 1 : CV%=0.23%

Série 2 : CV%=0.19%

Série 3 : CV%=0.17%

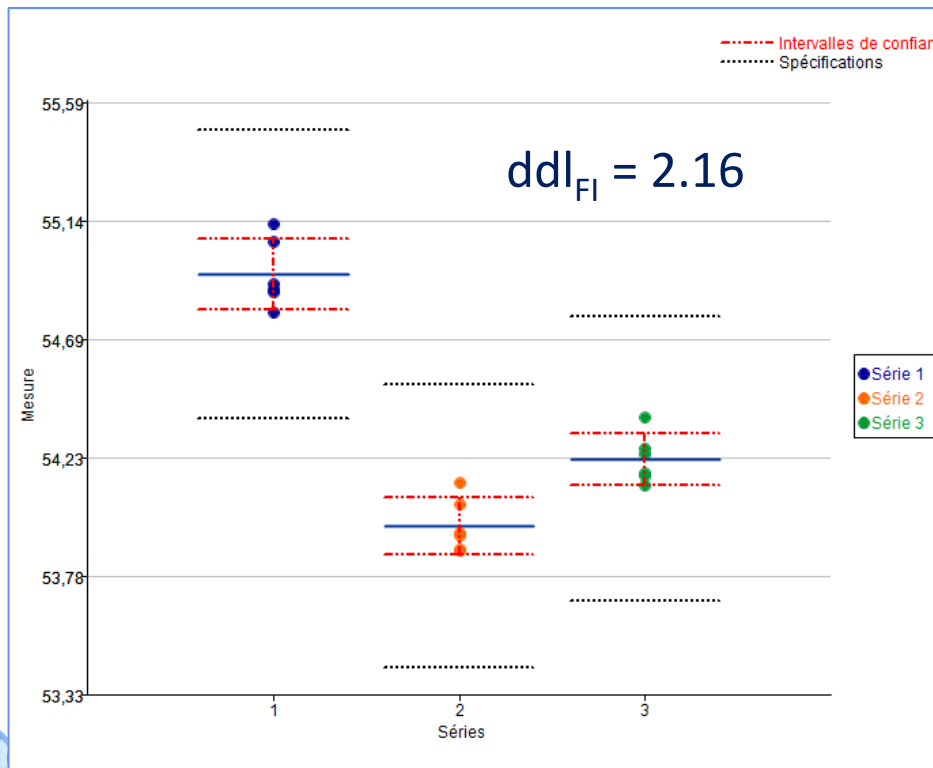
Répétabilité CV%=0.20%

Fidélité intermédiaire CV% = 0.93%



ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Exactitude et fidélité : le piège !
 - De quoi parle-t-on ici ?
 - Exemple : fidélité sur 3 séries de 6 répétitions

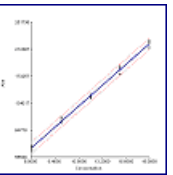
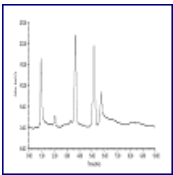


Limite sup. de l'intervalle de confiance du CV% de fidélité intermédiaire : **4.05%**

Intervalle de prédiction (90%) : **3.00%**

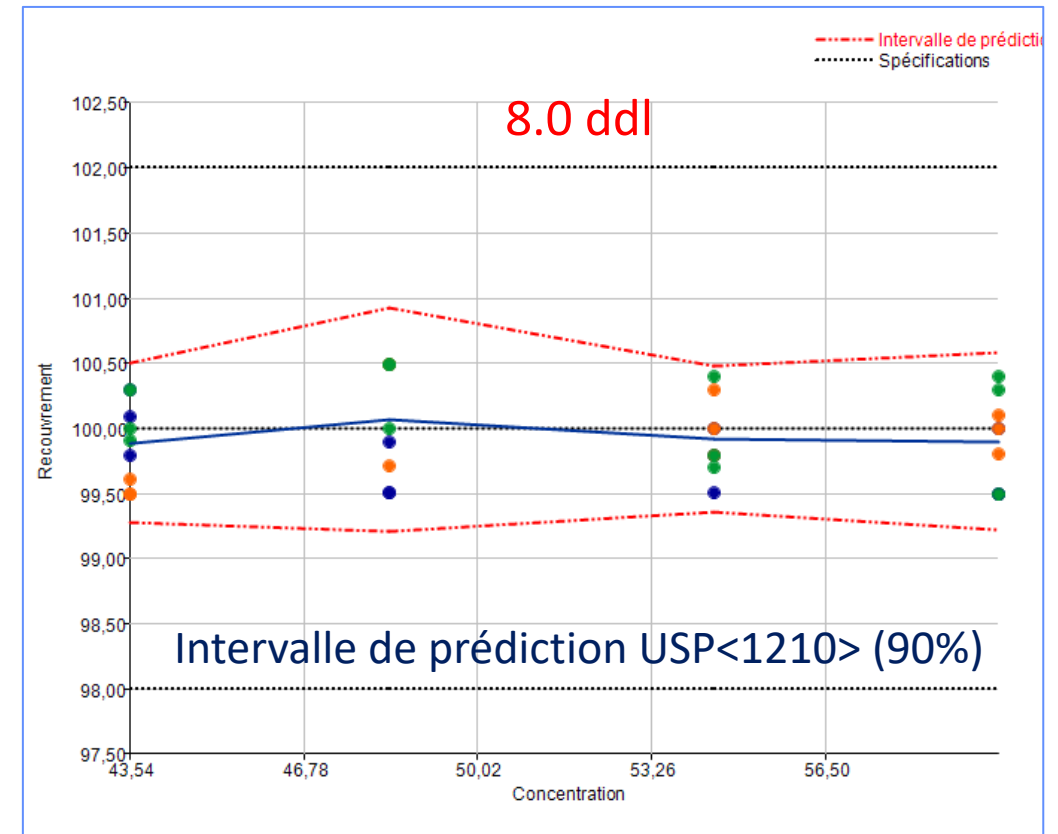
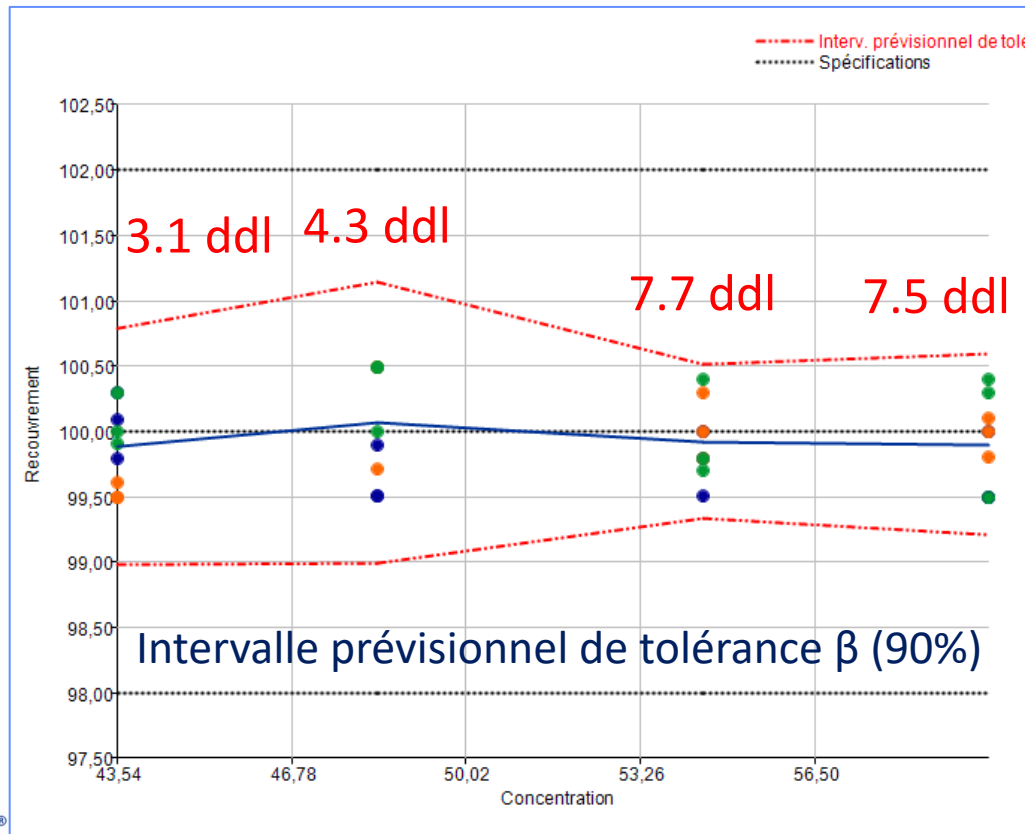
Intervalle de tolérance (90%, 90%) : **5.30%**

Incertitude élargie relative (k=4.12) : **4.42%**

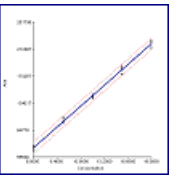
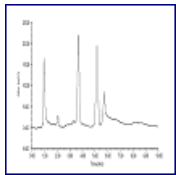


ICH Q2(R2) : Validation de méthode

- Exactitude et fidélité : évaluation combinée
 - Utilisation des intervalles de prédiction



ICH Q14 et Q2(R2) : Suivi des performances



- La notion de suivi des performances (On-going Procedure Performance Verification) est bien présente dans ICH Q14
 - Via la notion de test de conformité (SST),
 - Oui mais, un test de conformité sans analyse de tendance ne fait que la moitié du travail
 - Sur ce sujet, voir USP <1220> « Analytical Procedure Life Cycle »

analytical
chemistry

Open Access

This article is licensed under [CC-BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

pubs.acs.org/ac

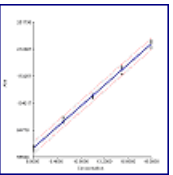
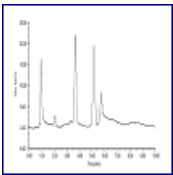
Perspective

Ongoing Analytical Procedure Performance Verification Using a Risk-Based Approach to Determine Performance Monitoring Requirements

Phil J. Borman, Amanda M. Guiraldelli,* Jane Weitzel, Sarah Thompson, Joachim Ermer, Jean-Marc Roussel, Jaime Marach, Stephanie Sproule, and Horacio N. Pappa

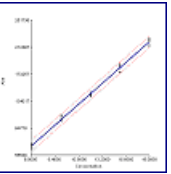
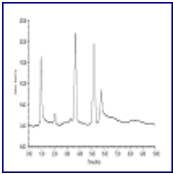
Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c03708>

Read Online



Conclusion

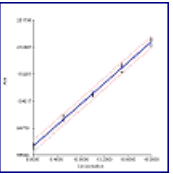
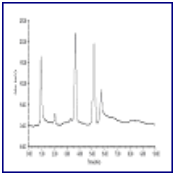
- Non, la montagne n'a pas accouché d'une souris :
 - Mise en place d'une démarche basée sur la connaissance scientifique, l'analyse de risque, le cycle de vie des méthodes d'analyse
 - Les méthodes ne sont plus des objets figés !
 - Importance de la stratégie de contrôle de la procédure analytique,
 - Importance de l'utilisation des outils d'analyse multivariés (DoE) dans la conception et la robustesse,
 - Concepts de MODR et ECs : les paramètres opératoires peuvent être décrits sous la forme d'intervalles,
 - Evaluation combinée exactitude-fidélité : profil d'exactitude !
 - Stratégie de réplication et suivi des performances sont abordés.



Conclusion

- Non, la montagne n'a pas accouché d'une souris :

Le développement et la validation des méthodes analytiques multivariées (NIR, Raman...) est prévu et décrit.



Conclusion

- Ces textes sont perfectibles :
 - Stratégie de réplication,
 - Suivi des performances,
 - Incertitude de mesure et incertitude de mesure cible (TMU)
- Mais rappelons-nous d'où nous venons !

A nous de prendre le meilleur de ces textes, les concepts sont là il n'y a qu'à les exploiter