



# Vali-Médic

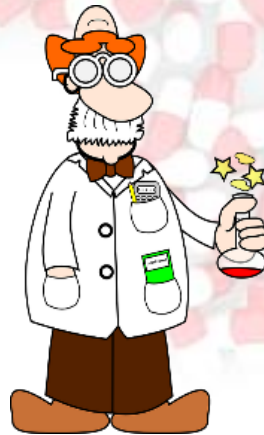
Vali-Médic?!  
C' est quoi?

Les point clés

Rapport de  
validation



Mr. Hulotte



Doc



Prof. Mac



C' est quoi  
Vali-Médic???



C'est une **démarche méthodologique** qui explique de manière **simple** ce qu'est la validation de méthodes analytiques (VMA),



Et ça sert à quoi les VMA?



La VMA est un **processus réglementaire et obligatoire** pour la commercialisations des médicaments afin d'assurer leur sécurité vis-à-vis des patients. La VMA est une **analyse statistique** de la méthode pour vérifier qu'elle a les **performances requises** pour l'usage auquel elle est destinée.



En France, les organismes réglementaires sont :



- l'**ANSM**, qui contribue à mettre au point des réglementations françaises et à contrôler l'application des exigences légales (Bonnes pratiques de laboratoire et de fabrication).
- Le **COFRAC**, qui accrédite selon des normes « opposables » (ayant un lien avec une réglementation) telles que l'**ISO 15189** « Exigences concernant la qualité et la compétence » ou l'**ISO 17025** « Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais »



Savais-tu qu'aux USA, c'est la **FDA** qui est responsable de la **règlementation des produits pharmaceutiques**?!

L'**ICH** (international conference of Harmonization) édicte des exigences techniques. L'ICH est composée des autorités mondiales (OMS, FDA, Japon, Europe, etc...) et se réunit 2 fois par an pour **discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments**.

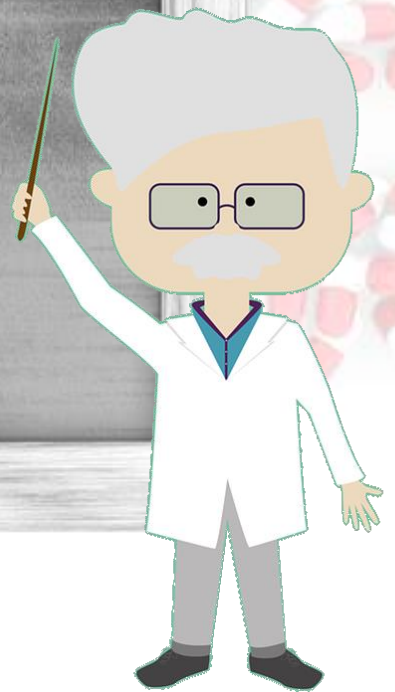
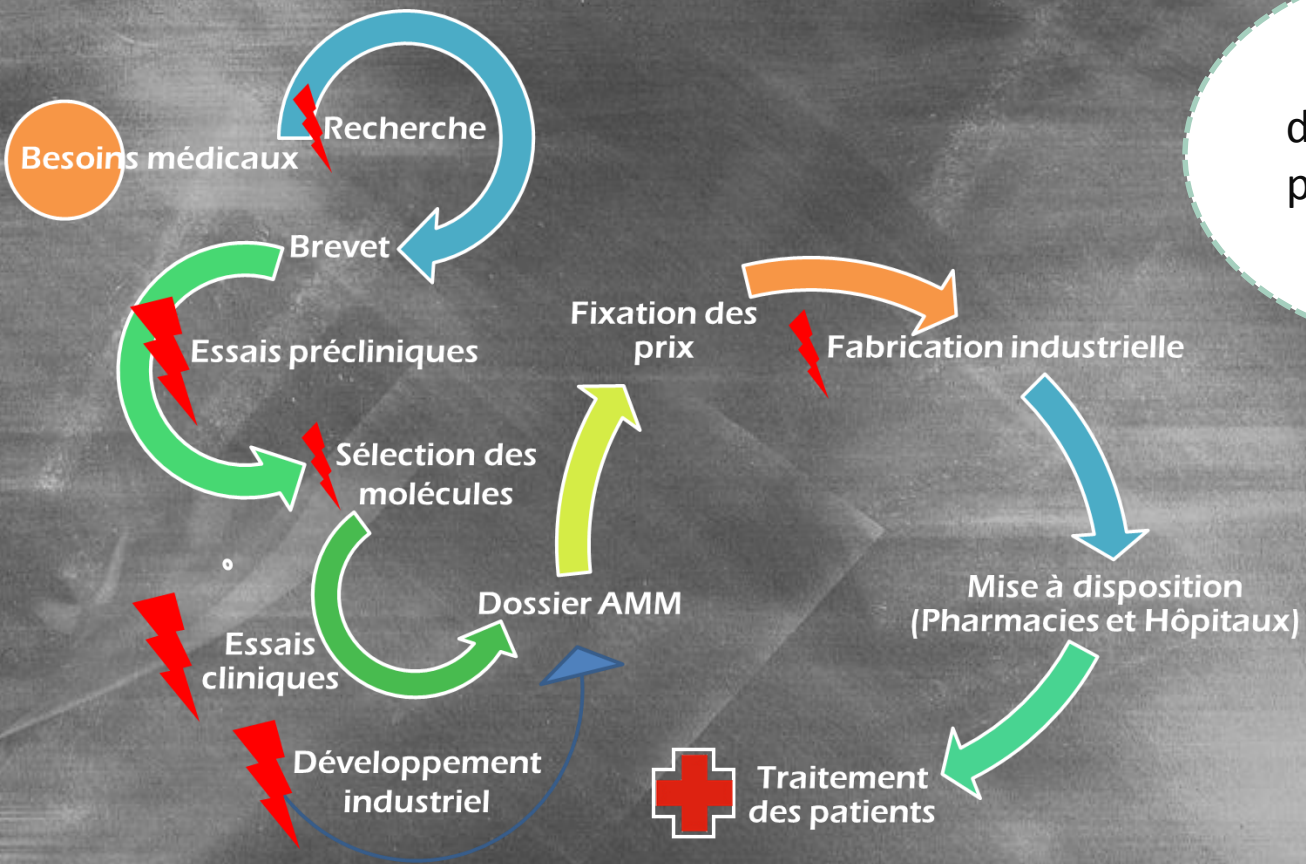
La pharmacopée Européenne est un document réglementaire qui définit, entre autres, certaines méthodes d'analyses à utiliser.



Ok Doc, mais comment ça se passe la conception d'un médicament? C'est long ?



La conception d'un médicament prend entre 15 et 20 ans.





Vali-Médic,  
comment ça  
marche?

Vali-Médic propose une  
démarche  
organisationnelle  
cyclique : PDTCA.

Planifier la méthode : Editer  
les documents (SOP, rapport  
d'analyse, etc.)

Exécuter la méthode  
en suivant les  
instructions

Plan

Do

Act

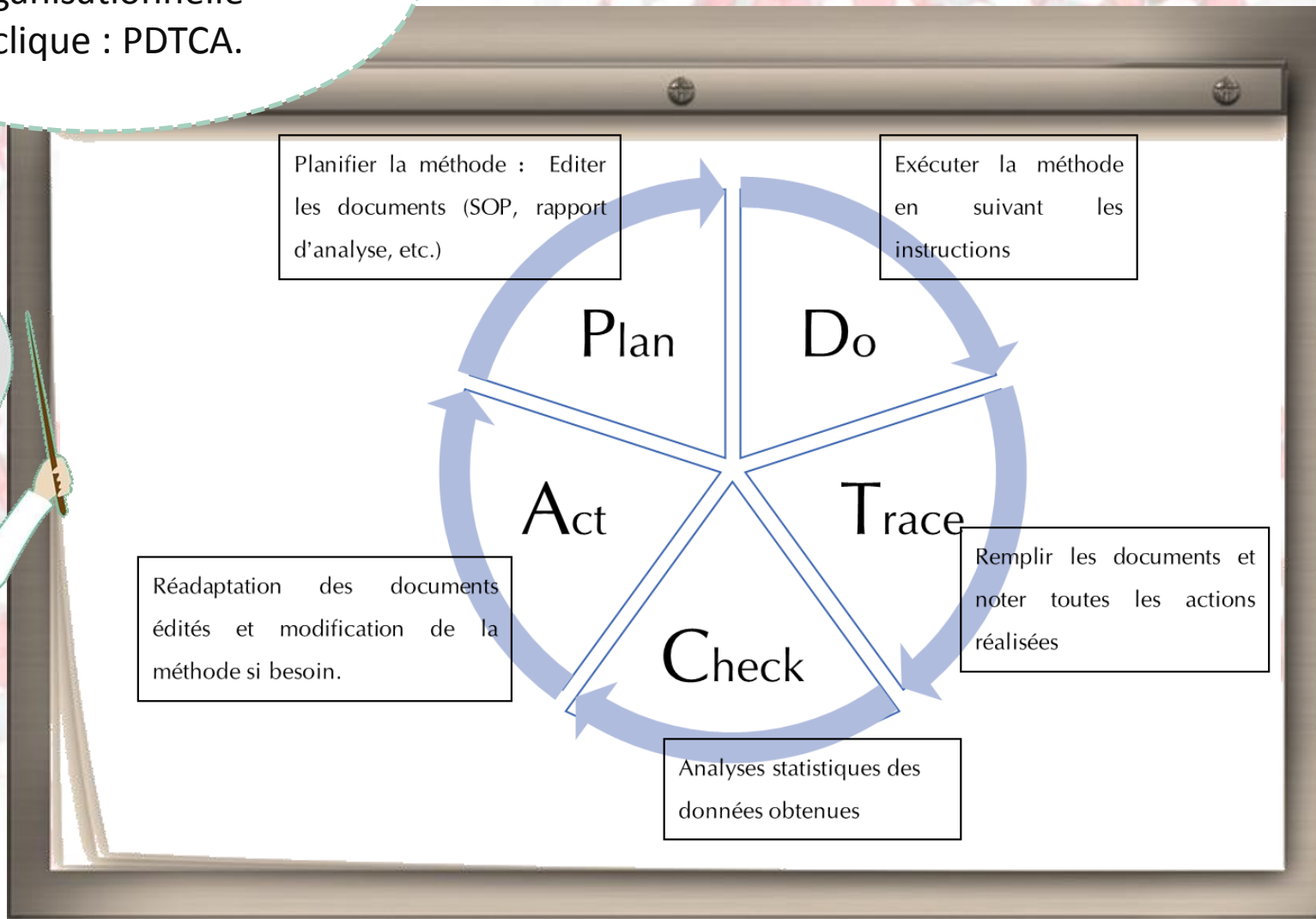
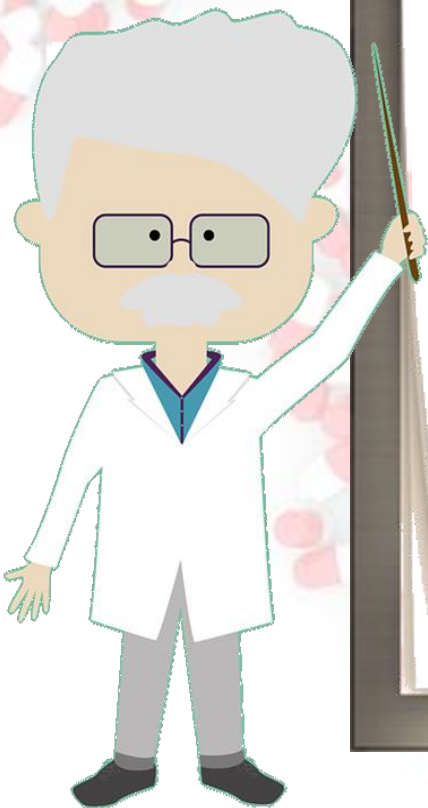
Trace

Check

Réadaptation des documents  
édités et modification de la  
méthode si besoin.

Remplir les documents et  
noter toutes les actions  
réalisées

Analyses statistiques des  
données obtenues







Et attention!! Il est important que le **personnel se sente impliqué** dans cette démarche Qualité. Il faut le sensibiliser à l'**importance de son travail**, Pour cela des échanges réguliers et une bonne communication sont nécessaires.



Quels sont les grandes étapes de la VMA?



Avant d'être validée, une méthode doit passer par différentes étapes :

- Développement
- Robustesse
- Pré-validation/Vérification
- Qualification
- Validation



Auditer le SMO  
Engagement du personnel  
Définition des responsabilités  
Amélioration continue du SMO  
Outils essentiels (cahier de laboratoire)

Système de management de la Qualité

Formations  
Engagement et implication  
Habilitation

Personnel formé et compétent

Vérification périodique du matériel  
Fiches de vie

Suivi métrologique du matériel

Maitrise des points critiques

Matériel adapté

Environnement sous contrôle

Validation  
Capabilité

Climatisation  
Hygrométrie  
Maitrise des parasites extérieurs  
Des pièces spécifiques aux activités

Les points clés de Vali-Médic', c'est tout ça?!





Oui c'est tout ça! Mais c'est **facile** à mettre en place.

Il suffit de suivre les points précédents et tout ira bien!

L'important est de **partager** et **d'échanger** avec ses collaborateurs, d'être organisé.

Fait un **planning** prévisionnel: un Gantt par exemple, ça t'aidera.

Et surtout, fais des choses **simples**, soit **rigoureux** mais n'en fait pas trop au risque de devenir superflu.

Donc, si on applique tous ces points clés, les grandes étapes de VMA seront réalisées plus facilement?



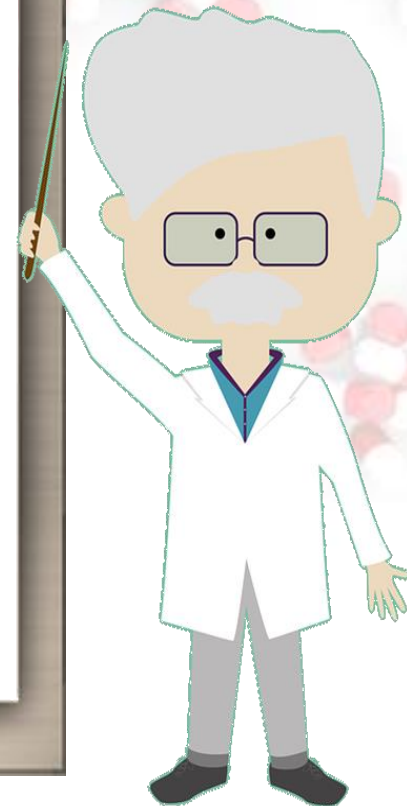
C'est absolument ça, Mr Hulotte! Revenons aux grandes étapes que Doc a énoncé précédemment.

## Développement

- **Non BPF** (ou cGMP)
- Choisir la méthode et **l'équipement approprié**
- Définir les **étapes de préparation** des échantillons
- Définir le **range analytique**
- Choisir fonction de réponse
- Vérifier la **spécificité et la sélectivité** de la méthode
- Vérifier la **stabilité des solutions**
- Diminuer autant que possible les sources de variation
- **Simplifier** le test

**Robustesse** = Mesure la **capacité d'une méthode** à ne pas être affectée par des **modifications faibles et délibérées** et donne une **indication de la fiabilité de la méthode** dans les **conditions normales d'application**.

- Une partie peut être réalisée au cours du développement
- **Analyser les effets de variations délibérées de paramètres clés sur les résultats**
- Si aucun effet n'est observé, préciser les **variations possible**
- S'il y a des effets significatifs, **indiquer l'importance de ce paramètre et le fixer précisément** pour garder la robustesse de la méthode
- Si la méthode n'est pas robuste → retour en développement

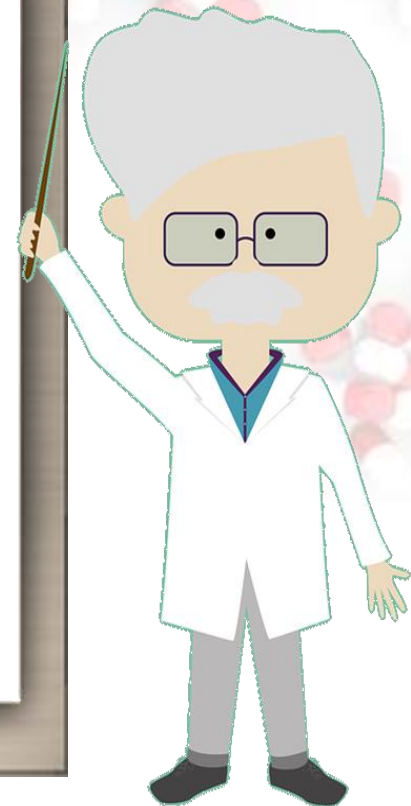


## Pré-validation/Vérification

- Une partie peut être réalisée au cours du développement
- **Exactitude 100% avec x replicates pour estimer répétabilité**
- Confirmer fonction de réponse
- Vérifier la spécificité, la sélectivité et la stabilité des solutions si non réalisé au cours du développement
- **Résultats exacts et répétables** → Sinon, retour en développement

**Qualification (Q)** : regroupe les étapes du processus de validation relatives aux opérations destinées à démontrer que les composants, fonctions ou processus critiques d'un système permettent d'atteindre les performances attendues

- **QC** (conception) : Vérifie que les installations, systèmes et équipements conviennent aux usages auxquels ils seront destinés ;
- **QI** (installation) : S'assure que les systèmes et équipements reçus sont conformes à la conception et aux recommandations du fabricant
- **QO** (opérationnelle) : Vérifie que les installations, systèmes et équipements fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation dans l'environnement
- **QP** (performance) : Vérifie que les installations, systèmes et équipements tels qu'ils sont installés sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible dans des conditions réelles d'analyse, de production, etc.,...





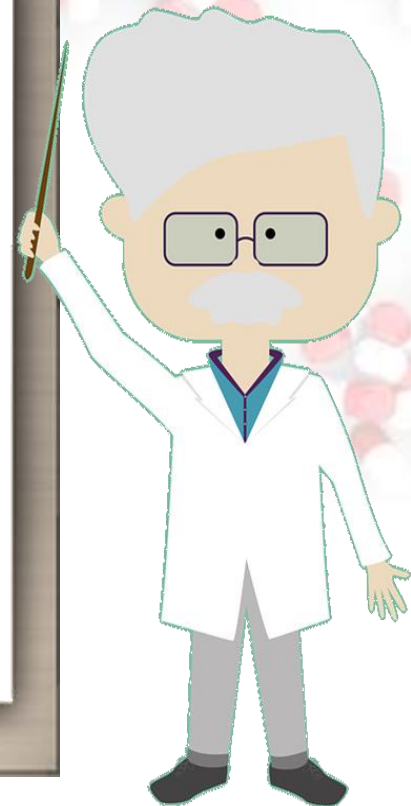
**Validation** = Vérifier que méthode a les performances requises pour l'usage auquel elle est destinée en considérant des limites d'acceptation prédéfinies ainsi que le risque relatif à l'usage futur de la méthode.

- Processus graduel au cours du développement d'un produit
- Validation complète n'est requise que pour le dossier d'AMM
- Les méthodes décrites dans les Pharmacopées ne sont pas revalidées mais vérifiées dans certains cas
- Se rapporter aux Guides: ICH Q2 (R1), FDA guides, Recommandations par groupes industriels, etc...
- Constitution d'un rapport de validation

Règles d'or de la validation :

- Valider toute la méthode
- Valider sur tout l'intervalle de dosage
- Valider sur toutes les matrices

**RULES**





Doc, le rapport de validation il contient quoi exactement?



Les rapports de validation sont variables selon les méthodes à valider. Pour cela, l'ICH a mis au point un tableau permettant de savoir quels sont les critères et les analyses à réaliser sur la méthode.

ICH Q2 (R1) :

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf)

Type of analytical procedure	Identification	Testing for impurities		ASSAY - dissolution (measurement only) - content/potency
		Quantitation	Limit	
Characteristics				
Accuracy	-	+	-	+
Specificity <sup>(1)</sup>	+	+	+	+
Linearity	-	+	-	+
Precision				
- Repeatability	-	+	-	+
- Intermediate precision	-	+ <sup>(2)</sup>	-	+ <sup>(2)</sup>
Range	-	+	-	+
Detection limit	-	- <sup>(3)</sup>	+	-
Quantitation limit	-	+	-	-

- signifie que cette caractéristique n'est pas normalement évaluée

+ signifie que cette caractéristique est normalement évaluée

(1) en cas où la reproductibilité (voir glossaire) a été effectuée, la précision intermédiaire n'est pas nécessaire

(2) le manque de spécificité d'une procédure analytique peut être compensé par d'autres procédures analytiques de soutien

(3) peut être nécessaire dans certains cas



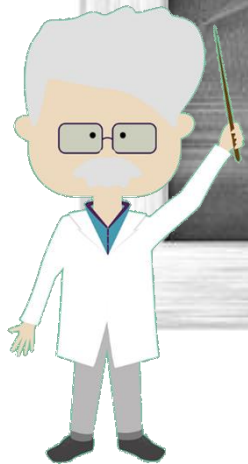
## Accuracy (= Exactitude)

→ Étroitesse de l'accord entre la **valeur acceptée** comme conventionnellement vraie ou comme **valeur de référence**, et la **valeur trouvée**.

## Specificity (= Spécificité)

→ Capacité à permettre l'**évaluation univoque** de la substance à analyser, en présence des **composés susceptibles de l'accompagner** (les impuretés, les produits de dégradation, la matrice, etc.)

- Tester la matrice seule (si possible)
- Réaliser la gamme de calibration dans la matrice ou du tampon de l'échantillon
- Ajouter à l'échantillon des produits susceptibles d'interférer (ADN, protéines,,,) )
- Dilution en parallèle de l'échantillon et du même échantillon surchargé avec l'analyte





## Linearity (= Linéarité)

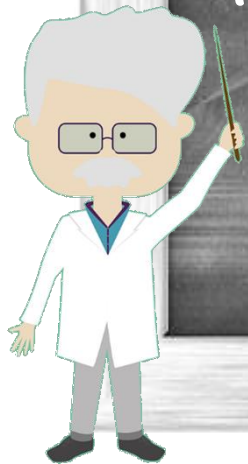
→ Capacité d'une méthode (à l'intérieur d'un intervalle donné) à fournir des résultats directement proportionnels à la concentration (quantité) de substance présente dans l'échantillon.

- Déterminer le coefficient de corrélation, le point d'interception sur l'axe des ordonnées (y), la pente de la courbe de régression la somme des carrés des résidus.
- Réaliser un graphique représentant les données
- Analyser l'écart entre les valeurs réelles et la courbe de régression
- Utiliser au moins cinq concentrations pour la démonstration de la linéarité.
- Justifier toute autre approche

## Repeatability (= Répétabilité)

→ 2 choix de tests :

- Au moins neuf mesures englobant l'écart d'utilisation de la méthode (trois concentrations avec trois échantillons chacune);
- Au moins six mesures d'une concentration à 100 % de la teneur escomptée.



## Intermediate precision (Précision intermédiaire)

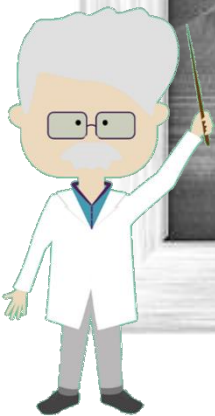
- Evaluer l'influence que peuvent avoir les phénomènes aléatoires sur la précision de la méthode.
- Considérer différents jours, différents analystes, différents instruments, etc.
- Pas de nécessité d'évaluer individuellement chacun de ces facteurs.

## Écart d'utilisation

- Déterminé en confirmant que la méthode permet d'atteindre un degré acceptable de linéarité, d'exactitude et de précision lorsqu'elle est appliquée à des échantillons renfermant des quantités de la substance à analyser comprises entre les extrêmes des limites ou aux limites d'utilisation spécifiées pour la méthode d'analyse.

## Limite de détection et de dosage

- Déterminée par diverses approches, variables selon que la méthode
- Les différentes approches sont énumérées dans le guide de l'ICH



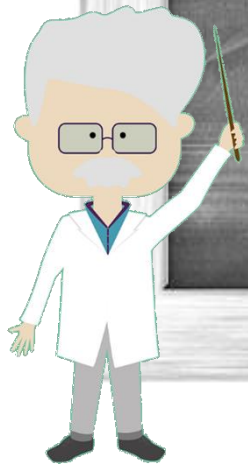


## Robustesse

- Réalisée lors la phase de mise au point
- Dépend du type de méthode considérée
- Démontre que la méthode est fiable lorsqu'on introduit des variations de paramètres
- Permet de garantir la validité de la méthode quelles que soient les conditions d'utilisation.

## Vérification de la compétence du système

- Fait partie de nombreuses méthodes d'analyse.
- Démontre que l'équipement, les dispositifs électroniques, les opérations d'analyse et les échantillons constituent un système cohérent et peuvent être évalués comme tels.
- Les critères de détermination de la compétence des systèmes dépendent de la méthode à valider
- Consulter les pharmacopées pour plus de détails



Elles viennent  
d' où toutes ses  
informations??



Mais d'ici, Mr Houlotte :

- En Français : « Validation des méthodes d'analyse: Texte et méthodologie ». <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/validation-methodes-analyse-texte-methodologie.html#p2>
- En Anglais : « Validation of analytical procedures : text and methodology Q2(R1)» [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf)







Et c'est cadeau!!!  
Bon courage