

# Certificat d'université en Biostatistique 2022-2023

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

$\sigma=0,5$

## Validation des méthodes analytiques

**Intervenant(s) :** Kris De Braekeleer

### **Orientations concernées :**

- Statistiques appliquées au Contrôle de qualité et validation des méthodes analytiques

**Nombre d'heures** (applications et exercices compris) : 12

Remarque : ce nombre ne tient pas compte d'éventuels exercices à préparer à domicile, ni de la préparation de l'examen.

**Langue :** Français

### **Contenu du module**

Les objectifs du cours sont d'introduire les notions de base nécessaires à la compréhension, à l'application pratique et à l'interprétation des critères de validation d'une méthode instrumentale et le contrôle de qualité des formes pharmaceutiques sur bases des recommandations internationales les plus récentes.

#### **Introduction**

- Introduire les recommandations ICH pour la validation d'une méthode instrumentale
- Introduire l'importance de validation et les critères décrit dans un dossier de validation.
- Description de l'objectif de la validation
- Définir les erreurs expérimentales : les erreurs aléatoires et les erreurs systématiques
- Règles d'or de la validation d'une méthode
- Description du but de la méthode analytique et quels paramètres / caractéristiques sont importants et doivent être évalués selon ICH.
- Introduire les caractéristiques : Linéarité, fidélité (la répétabilité, la fidélité intermédiaire, la reproductibilité), justesse et exactitude, spécificité, seuil de détection, seuil de quantification, robustesse
- Situer la validation d'une méthode entre le développement et l'application en routine
- La contrôle de qualité d'une méthode analytique en routine.

#### **Linéarité**

- Définition selon ICH de la linéarité d'une méthode analytique
- Différence entre linéarité de la méthode et linéarité de calibration (fonction de réponse)
- Valider la qualité de l'ajustement de la ligne droite : graph des résidus, test de la signification du coefficient quadratique, ANOVA - Coefficient de détermination, ANOVA - Lack - of - fit test (plusieurs mesures pour la variable dépendant).
- Calculs en Excel :
  - Les coefficients de la ligne d'ajustement
  - L'écart-type sur les coefficients et leur intervalle de confiance
  - Tester la nullité (test t) des coefficients
  - Coefficient de corrélation
  - Coefficient de détermination
  - Variance résiduelle
  - La signification de la régression (ANOVA)

# Certificat d'université en Biostatistique 2022-2023

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

$\sigma=0,5$

## Fidélité

- Définition selon ICH de la fidélité, répétabilité, fidélité intermédiaire et la reproductibilité d'une méthode analytique
- Type d'erreur à estimer (erreurs aléatoires)
- Estimateurs : variance, écart-type, coefficient de variation, écart-type groupé
- ANOVA à 1 facteur pour évaluer de manière simultanée la répétabilité et la fidélité intermédiaire
- Critère pour évaluer la précision de la méthode : déviation standard relative de HORWITZ
- Calculs en Excel : variance, écart-type, coefficient de variation, écart-type groupé, ANOVA à 1 facteur pour déterminer la variance de répétabilité et la variance de fidélité intermédiaire

## Justesse et exactitude

- Définition selon ICH et ISO la justesse et exactitude
- Type d'erreur à estimer (erreurs aléatoires et systématiques)
- Estimateurs : biais, % biais, % de recouvrement
- Evaluer la justesse :
  - Étendue de concentration limitée – matériel de référence
  - Étendue de concentration limitée / large – échantillons reconstitués
  - Étendue de concentration limitée / large – addition standard
  - Étendue de concentration large – comparaison de 2 méthodes indépendantes
- Max 3 niveaux de concentration : test t
- Plus que 3 niveaux de concentration : test t avec correction de Bonferroni ou régression linéaire
- Calculs en Excel :
  - Test t pour comparer une moyenne avec une valeur connue
  - Évaluer la justesse avec la méthode de régression linéaire
  - Test statistique pour comparer les pentes des 2 droites

## Seuil de détection et de quantification

- Définition selon ICH
- Déterminer le seuil de détection et de quantification : inspection visuelle, rapport signal / bruit, l'écart type de la réponse et la pente
- Calculs en Excel :
  - Calculer le seuil de détection / quantification sur base de la droite d'étalonnage : Calculer la droite d'étalonnage, l'écart type résiduelle, L'écart type de l'ordonnée à l'origine.

**Pré-requis** : Modules du parcours obligatoire

## Evaluation :

Travail personnel proposé par le candidat au jury de délibération, en lien avec sa pratique professionnelle et avec les matières enseignées (dans l'ensemble de l'UE 4)

**Modalités pédagogiques** : A déterminer