

COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS



Organisation des Nations Unies
pour l'alimentation
et l'agriculture



Organisation
mondiale de la Santé

F

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie - Tél: (+39) 06 57051 - Courrier électronique: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Point 4 de l'ordre du jour

CX/MAS 16/37/4

Janvier 2016

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES COMITÉ DU CODEX SUR LES MÉTHODES D'ANALYSE ET D'ÉCHANTILLONNAGE

Trente-septième session

Budapest (Hongrie), 22 – 26 février 2016

ÉLABORATION DE PROCÉDURES/DIRECTIVES POUR DÉTERMINER L'ÉQUIVALENCE AUX MÉTHODES DE TYPE I

(Soumis par les États-Unis d'Amérique)

GÉNÉRALITÉS

1. À sa trente-cinquième session, le Comité du Codex sur les méthodes d'analyse et d'échantillonnage a examiné le document de travail sur l'examen des procédures d'établissement de critères relatifs à des méthodes multi-analytes et des méthodes de type I.
2. Au cours des débats, le Comité est convenu qu'il n'était pas nécessaire d'établir de critères numériques pour les méthodes de type I, mais qu'il pouvait par contre être utile d'examiner des procédures permettant d'établir l'équivalence aux méthodes de type I (paragraphe 59 du document REP14/MAS).
3. Compte tenu de cette décision, un groupe de travail électronique, présidé par les États-Unis d'Amérique et travaillant en anglais, a été constitué et chargé d'élaborer un document de travail sur les différentes procédures et directives permettant de déterminer l'équivalence aux méthodes de type I (paragraphe 61 du document REP14/MAS).
4. Un document de travail mis au point par les États-Unis d'Amérique a été présenté à la trente-sixième session du Comité, afin que celui-ci formule des commentaires.
5. Se rangeant à l'avis général, le Comité est convenu qu'il fallait poursuivre ces efforts, mais en faisant preuve de prudence dans la mesure où l'équivalence pourrait avoir des conséquences inattendues. Plusieurs recommandations générales ont été formulées à cet égard, notamment:
 - Définir clairement le concept de méthode équivalente et la manière dont l'équivalence pourrait s'appliquer aux méthodes des types I à IV.
 - Clarifier le rôle qu'aurait une méthode équivalente dans le règlement des différends.
 - Examiner d'autres procédures ou protocoles nationaux visant à déterminer l'équivalence.
6. À la lumière de ces débats, il a été décidé de prolonger le mandat du groupe de travail électronique présidé par les États-Unis d'Amérique et travaillant en anglais. Toutefois, en raison d'autres obligations, les États-Unis d'Amérique n'ont pas été en mesure d'achever en temps voulu un projet de document qui aurait permis aux membres du groupe de travail électronique de débattre de la question. C'est donc le présent document de travail qui est présenté en vue des débats de la trente-septième session du Comité du Codex sur les méthodes d'analyse et d'échantillonnage.

CHAMP D'APPLICATION

7. Le présent document vise à recommander une approche statistique permettant d'établir l'équivalence à une méthode de type I existante, ébaucher des recommandations concernant l'obtention de résultats d'analyse en suivant chaque méthode, et dégager d'autres thèmes qui devront être examinés, discutés et approfondis.
8. Ces procédures sont conçues pour permettre d'établir l'équivalence entre une méthode de type I et une autre méthode (type I à IV). Établir l'équivalence à une méthode de type I ne confère aucun statut particulier à la méthode équivalente, en d'autres termes, celle-ci n'est pas « approuvée » pour autant. *[On peut*

avoir recours à la méthode équivalente pour des essais ou des contrôles, mais en cas de différend, c'est la méthode de type I approuvée par le Codex qui continue de faire autorité.]

9. Si les procédures sont avant tout conçues pour établir l'équivalence aux méthodes de type I, elles peuvent aussi servir à établir l'équivalence entre deux méthodes quel que soit leur type (par exemple types II et III). Cela étant, on ne gagnera pas forcément à procéder de cette manière pour les méthodes des types II à IV en raison des dispositions relatives à l'établissement de critères numériques.

INTRODUCTION

10. Selon la définition du Manuel de procédure, une méthode de type I est «une méthode qui définit une valeur qu'il n'est possible d'obtenir qu'aux termes de la méthode per se et qui est, par définition, la seule utilisée pour établir la valeur acceptée de l'élément mesuré». Compte tenu de cette définition, une méthode de type I qui a été approuvée par le Codex est supposée produire la valeur vraie du mesurande applicable et doit servir de référence pour déterminer la justesse de toute autre méthode de remplacement de la méthode de type I.

11. Des critères généraux ont été spécifiés pour les méthodes d'analyse du Codex et comportent notamment la validation entre laboratoires ou par un laboratoire unique afin de confirmer que la méthode est adaptée au but poursuivi. Cela signifie qu'un processus rigoureux a été appliqué, de préférence dans différents laboratoires, pour évaluer les caractéristiques de performance de la méthode au moyen d'échantillons appropriés qui définissent le champ d'application de la méthode. Ces mêmes principes doivent s'appliquer à toute méthode qui est considérée comme équivalente à une méthode de type I. Toutefois, la méthode de remplacement doit non seulement répondre à tous les critères généraux énoncés dans le Manuel de procédure, mais aussi produire des résultats pour chaque échantillon qui sont équivalents à ceux de la méthode de type I existante. La question qui se pose au sujet de l'équivalence n'est pas seulement de savoir si la méthode de remplacement est adaptée au but poursuivi mais si elle produit des résultats qui sont équivalents à ceux de la méthode de type I approuvée.

12. Afin d'évaluer l'équivalence d'une méthode proposée en remplacement d'une méthode de type I, il faut analyser une ou plusieurs séries d'échantillons à l'aide des deux méthodes et comparer ensuite les résultats obtenus. C'est pourquoi les résultats obtenus pour le même mesurande doivent impérativement être exprimés dans les mêmes unités pour les deux méthodes. Les échantillons analysés avec chacune des méthodes doivent être homogènes et couvrir toutes les matrices et toutes les fourchettes de concentration représentatives définies dans le champ d'application de la méthode de remplacement. Une série d'échantillons doit être analysée pour chaque matrice et pour chaque fourchette de concentration nécessaires à l'établissement de l'équivalence du champ d'application de la nouvelle méthode. Chaque série d'échantillons doit impérativement être soumise à un test d'équivalence approprié pour que la méthode de remplacement puisse être considérée comme vraiment équivalente.

13. Il est cependant regrettable qu'il n'existe guère d'indications de la part des organismes de réglementation ou des associations scientifiques comme AOAC ou ISO sur les procédures exactes permettant d'établir l'équivalence des méthodes d'analyse. Ces dernières années, il a été demandé à l'industrie pharmaceutique d'établir des procédures d'évaluation de l'équivalence des méthodes en fonction des réglementations concernant la bioéquivalence des médicaments administrés par voie orale. La question de l'équivalence des méthodes a donc fait l'objet de débats approfondis et l'examen des procédures possibles qui est présenté ci-après est largement repris des documents publiés à ce sujet.

APPROCHE STATISTIQUE

Deux tests t unilatéraux (TOST)

14. Pour évaluer l'équivalence entre deux méthodes, il est recommandé d'avoir recours à une procédure statistique appelée TOST, qui combine deux tests t unilatéraux. Si la procédure TOST est recommandée au détriment d'un test t à deux échantillons, c'est parce qu'elle est jugée plus rigoureuse. En outre, la procédure TOST permet de résoudre les problèmes posés par le test t à deux échantillons grâce à la spécification du critère d'acceptation, θ . Plus particulièrement, si une méthode manque de précision ou si la détermination de l'équivalence repose sur un nombre d'échantillons réduit, le test t à deux échantillons est susceptible de conclure à tort à une équivalence. Le test t à deux échantillons peut aussi aboutir à une différence statistiquement significative même si cette différence est insignifiante sur le plan pratique.

15. La procédure TOST prend comme point de départ l'hypothèse nulle, selon laquelle les deux valeurs moyennes des méthodes à comparer ne sont pas équivalentes. Un test de signification positif permet de montrer que, à un certain niveau de confiance, les deux ensembles de données sont équivalents. Un paramètre intitulé critère d'acceptation, $\pm\theta$, doit être spécifié pour cette procédure; il représente la plus petite différence entre les valeurs moyennes des deux méthodes qui est jugée importante sur le plan

pratique. L'hypothèse nulle, H_0 , et l'hypothèse alternative, H_a , sont décrites en termes de différence des moyennes, $\mu_1 - \mu_2$, et θ , comme suit:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 \leq \theta_L \text{ or } \mu_1 - \mu_2 \geq \theta_U$$

$$H_a: \theta_L < \mu_1 - \mu_2 < \theta_U$$

16. L'hypothèse alternative est démontrée à un niveau de confiance déterminé lorsque la différence réelle entre les moyennes obtenues avec les méthodes se situe dans les limites spécifiées par $\pm\theta$.

17. Pour appliquer la procédure TOST, il faut commencer par définir / calculer un θ approprié pour les méthodes et pertinent sur le plan pratique:

$$\theta = \delta + s^* \left[t_{(1-\alpha, 2n-2)} + t_{(1-\beta, 2n-2)} \right] \sqrt{\frac{2}{n}} \quad (1)$$

où δ est la différence réelle, en valeur absolue, entre les valeurs moyennes respectives des deux méthodes. Il est souvent fixé à zéro dans les approches les plus prudentes. Pour tenir compte de la précision de mesure réelle, on utilise la limite de confiance supérieure s^* à la place de s , obtenue comme suit

$$s^* = s \sqrt{\frac{n-1}{\chi^2_{(\gamma, n-1)}}} \quad (2)$$

où $\chi^2_{(\gamma, n-1)}$ est le $(100\gamma)^{\text{e}}$ centile d'une distribution comportant $n - 1$ degrés de liberté.

Une fois que θ est établi, l'intervalle de confiance (CI) de la différence entre les moyennes à un niveau de confiance spécifique (généralement 95 pour cent) est calculé de la manière suivante:

$$CI = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \pm t_{90, (n_1+n_2-2)} \cdot \sqrt{s_p^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \quad (3)$$

où \bar{x}_1 et \bar{x}_2 sont les valeurs moyennes de chaque série d'échantillons pour chaque méthode, $t_{90, (n_1+n_2-2)}$ est la valeur t à un niveau de confiance de 90 pour cent avec $n_1 + n_2 - 2$ degrés de liberté, s_p est l'estimation de l'écart type cumulé par les séries d'échantillons et n_1 et n_2 correspondent au nombre d'échantillons analysés dans chaque série. On peut trouver la valeur de $t_{90, (n_1+n_2-2)}$ dans des tableaux statistiques ou en utilisant la fonction TINV dans Excel. (Noter que la limite de confiance unilatérale de 95 pour cent est équivalente à la limite de confiance bilatérale de 90 pour cent). Si CI est entièrement compris dans la fourchette définie par $\pm\theta$, les méthodes telles que définies avec cet ensemble de données sont considérées comme équivalentes.

18. L'un des inconvénients de la procédure TOST, en particulier s'agissant d'établir des procédures générales, est qu'il faut spécifier / calculer un critère d'acceptation (θ) pertinent pour chaque comparaison de méthodes. L'établissement d'un critère d'acceptation unique pour toutes les méthodes peut être difficile, étant donné qu'il faut pour cela déterminer la plus petite différence significative sur le plan pratique des valeurs moyennes, ce qui peut nécessiter une évaluation spécifique pour chaque méthode. L'analyste peut déterminer θ grâce à l'équation 1, mais laisser cette détermination aux analystes pourrait donner lieu à des conclusions erronées quant à l'équivalence.⁸ Un autre inconvénient de la méthode TOST est le nombre d'échantillons nécessaires pour obtenir le niveau de confiance ou la puissance statistique nécessaire pour conclure. Ce nombre est fonction du rapport entre θ et s_p , sachant que plus le rapport est élevé, et plus le nombre d'échantillons requis est faibles. Lorsque θ et s_p ont des valeurs comparables, 18 à 27 échantillons sont nécessaires pour que le test d'équivalence ait une puissance suffisante⁹.

RECOMMANDATIONS SUR LE PLAN STATISTIQUE

19. La procédure TOST est recommandée pour déterminer l'équivalence entre deux méthodes.

20. δ est fixé à 0, sauf si l'analyste estime que certaines conditions justifient le choix d'une valeur non nulle.

21. α et β sont fixés à 0,05, ce qui correspond à une limite de confiance de 95 pour cent, sauf si certaines conditions ou considérations pratiques motivent un autre choix.

22. Il revient à l'analyste d'établir le critère d'acceptation (θ) pour chaque comparaison de méthodes, mais le document pourrait comporter un petit tableau comprenant les valeurs fréquentes de θ à titre indicatif.

RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE D'ANALYSE

23. Avant d'effectuer la comparaison statistique, il faut analyser de multiples séries d'échantillons qui comprennent la matrice et les niveaux de concentration appropriés afin de couvrir le champ d'application des méthodes. Il est recommandé d'analyser au moins trois concentrations pour chaque matrice pertinente, sachant qu'il est utile d'inclure davantage de séries d'échantillons correspondant à diverses autres concentrations. Un premier ensemble de données doit correspondre à la LQ (limite de quantification), un deuxième à la LM (limite maximale ou minimale) et un troisième à la limite supérieure de la méthode d'analyse. Si aucune LM n'est spécifiée pour la méthode, il faut choisir une concentration faible, une concentration moyenne et une concentration forte afin d'englober la fourchette de concentration de la méthode.

24. Dans le cadre de la procédure TOST, le nombre d'échantillons à analyser pour établir l'équivalence varie en fonction de l'écart-type et du critère d'acceptation mais, selon une estimation prudente, 18 à 27 échantillons pour chaque ensemble de données devraient couvrir les cas où θ est du même ordre de grandeur que s_p . Les études d'équivalence doivent autant que possible être effectuées dans des conditions de reproductibilité. Elles peuvent être réalisées dans un laboratoire unique, mais il est souhaitable de recourir, autant que possible, à des analystes, des matériaux et du matériel différents.

25. Puisque la procédure TOST part de l'hypothèse que les deux méthodes présentent une même variance, il convient de vérifier cette hypothèse en soumettant les résultats à un test F. Il serait souhaitable de réaliser ce test d'égalité des variances à chaque concentration (faible, moyenne et forte), et pas uniquement sur l'ensemble des résultats.

26. L'équivalence doit être vérifiée pour chaque matrice analysée, car la moindre différence entre les matrices peut avoir des effets variables sur les résultats des diverses méthodes.

QUESTIONS À EXAMINER

27. Le présent document recommande une approche statistique à adopter pour évaluer l'équivalence entre deux méthodes, et formule quelques recommandations générales visant à obtenir les résultats d'analyse nécessaires. Cette approche vise à démontrer l'équivalence entre une méthode de type I et une autre méthode de type I à IV, mais elle peut également servir à déterminer l'équivalence entre deux méthodes quelles qu'elles soient leur type respectif. Manifestement, ce document ne détaille pas la mise en œuvre de cette approche et ne présente pas la procédure étape par étape. Du reste, plusieurs questions restent à examiner avant d'élaborer les procédures définitives.

- i.) Si des procédures générales d'évaluation de l'équivalence sont établies, dans quel document seront-elles présentées? Dans le Manuel de procédure du Codex ou dans un document d'information ou d'orientation?
- ii.) S'agissant des méthodes qui déterminent une composition ou une caractéristique (par exemple le taux d'humidité), il faudrait que les deux méthodes comparées soient équivalentes sur toute la gamme d'analyse. Cependant, lorsque l'établissement d'une limite maximale est exigé, serait-il acceptable d'évaluer l'équivalence autour de cette limite et de négliger cette question aux valeurs situées bien au-delà?
- iii.) Le présent document met l'accent sur les méthodes quantitatives, mais des procédures ciblant les méthodes qualitatives pourraient aussi se montrer utiles. Ces procédures correspondant à une approche ou un format très différent, seraient-elles incluses dans le même document, ou faudrait-il rédiger des documents distincts pour les méthodes quantitatives et les méthodes qualitatives?

Références

- a) Freund, J. E.; *Modern Elementary Statistics*, 7^e éd.; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, New Jersey, 1988; p. 313.
- b) Zhong, J.; Lee, K.; Tsong, Y.; *J. Biopharm. Stat.* **2008**, *18*, 1005-1012.
- c) Bland, D. G.; Altman, J. M. *Lancet* **1986**, *8*, 255.
- d) Bland, D. G.; Altman, J. M.; *Stat. Methods Med. Res.* **1999**, *8*, 137-160.
- e) Dewe, W.; *J. Chrom. B* **2009**, *877*, 2208-2213.
- f) Hartmann, C.; Smeyers-Verbeke, J.; Penninckx, W.; Vander Heyden, Y.; Vankeerberghen, P.; Massart, D. L. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 4491-4499.
- g) Schuirmann, D.; *J. Pharmaco. Biopharm.* **1987**, *15*, 657-680.
- h) Chatfield, M. J.; Borman, P. J. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 9841-9848.
- i) Borman, P. J.; Chatfield, M. J.; Damjanov, I.; Jackson, P. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 9849-9857.
- j) Chambers, D.; Kelly, G.; Limentani, G.; Lister, A.; Lung, K. R.; Warner, E. *Pharm. Tech.* **2005**, *29*, 64-80.
- k) Limentani, G. B.; Ringo, M. C., Ye, F.; Bergquist, M. L.; McSorley, E. O. *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 221A-226A.