

Poster P.12.98

ANALYTICAL METHOD: VALIDATION AND ANALYSES OF STUDY SAMPLES

Visigalli I., Francesca C., Vezzoli M., Hernandez J.R., De Simone M., Costantini R., Mauro V., Albertini P.*

San Raffaele Scientific Institute, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget) ~ milano ~ Italy

Analytical results of preclinical studies and of clinical trials are used to support the safety and efficacy of a medicinal drug substance or product. It is therefore paramount that the applied bioanalytical methods used are well characterised, fully validated and documented to a satisfactory standard in order to yield reliable results. The validation process includes:

- Definition of the analytical requirements and their acceptance criteria
- proper documented evidence through the use of specific laboratory investigations
- proper performance parameters of the tested method
- confirmation of the method's suitability so that the method under consideration is fit-for-purpose.

It is strongly recommended that a method is validated prior to application to studies.

The validation parameters and which subset of each parameter is required to demonstrate validity are based on the method's intended use. Therefore, the validation of each assay or test method is performed on a case-by-case basis. If a method supersedes or is being analysed in parallel with another method for the same analyte, a correlation of the two methods must be performed. In case of analyses performed by different laboratories, Inter-laboratory comparison should be performed in order to compare performance among different laboratories. So never assume that method is fit for purpose if this is not verified and documentation of such verification is not available.

After validation of the analytical method, analysis of pre-clinical study or subject samples can be carried out, according to the validation results. Analysis data may only be excluded where it can be demonstrated through sound science that the data is anomalous or non-representative. In all cases, this justification should be documented and considered during data review and reporting. All data (even if excluded) should be retained with the original data set, and be available for review in a format that allows the validity of the decision to exclude the data to be confirmed.

Repetition of analyses is necessary if internal controls fail or in case of analytical equipment malfunctions. Repetition may be needed also when Sample from a control group shows the presence of drug. It is never acceptable to selectively report data; consequently, the rationale and the process for the repeat analysis as well as the acceptance criteria should be transparent and documented.

Examples of analytical results obtained applying validated methods and some examples of data malpractice will be presented.

Metodo analitico: convalida e analisi di campioni di studio

I risultati analitici ottenuti dagli studi preclinici e studi clinici sono utilizzati per supportare la sicurezza e l'efficacia di una sostanza o di un prodotto medicinale. È quindi fondamentale che i metodi bioanalitici utilizzati nelle analisi siano ben caratterizzati, pienamente validati e documentati secondo uno standard soddisfacente al fine di ottenere risultati affidabili. Il processo di convalida comprende:

- Definizione dei requisiti analitici e dei loro criteri di accettabilità
- test adeguatamente documentati mediante l'uso di analisi di laboratorio specifiche
- adeguati parametri di performance del metodo testato
- conferma dell'idoneità del metodo in modo che il metodo in esame sia idoneo allo scopo.

E' fortemente raccomandato convalidare un metodo prima della sua applicazione nelle analisi degli studi.

I parametri di convalida e il sottoinsieme di ciascun parametro necessario per dimostrarne la validità si basano sull'uso previsto del metodo stesso. Pertanto, la convalida di ciascun saggio o metodo di prova viene definita caso per caso. Se per lo stesso analita un metodo sostituisce o viene analizzato in parallelo con un altro metodo, è necessario eseguire una correlazione dei due metodi. Nel caso di analisi eseguite da diversi laboratori, è necessario eseguire un confronto inter-laboratorio al fine di confrontare le prestazioni tra diversi laboratori. Quindi è necessario non dare mai per scontato che il metodo sia adatto allo scopo se questo non è verificato e la documentazione di tale verifica non è disponibile.

Dopo la convalida del metodo analitico, è possibile eseguire analisi di campioni di studio preclinico o di soggetto, in base ai risultati della convalida. I dati di analisi possono essere esclusi solo laddove si possa dimostrare attraverso una solida scienza che i dati sono anomali o non rappresentativi. In tutti i casi, questa giustificazione deve essere documentata e considerata durante la revisione e la comunicazione dei dati. Tutti i dati (anche se esclusi) devono essere conservati con il set di dati originale ed essere disponibili per la revisione in un formato che consenta di confermare la validità della decisione di escludere i dati.

La ripetizione delle analisi è necessaria se i controlli interni falliscono o in caso di malfunzionamenti delle apparecchiature analitiche. La ripetizione può essere necessaria anche quando il campione di un gruppo di controllo mostra la presenza di sostanza. Non è mai accettabile riportare i dati in modo selettivo; di conseguenza, il rationale e il processo di ripetizione dell'analisi nonché i criteri di accettazione dovrebbero essere trasparenti e documentati.

Verranno presentati esempi di risultati analitici ottenuti applicando metodi validati e alcuni esempi di malpratica nella gestione di dati analitici.

1. OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17
2. Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, U.S. Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research (CDER), Centre for Veterinary Medicine (CVM), May 2001 [5]
3. T. Little, Method Validation Essentials, Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation. BioPharm International, 28 (4) 2015.
4. Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medical Products for Human use (CHMP), European Medicines Agency (EMA), EMA/CHMP/EWP/192217/2009, 21 July 2011
5. Recommendations for the validation of flow cytometric testing during drug development: II assays. Journal of Immunological Methods 363 (2011) 120–134

Malattie Genetiche

Telethon Project (nr):

TIGET

Disease Name:

Genetic Diseases

Keywords:

Analytical Method, Validation, Sample Analysis