

SOMMAIRE

# **Sommaire**

# N°62 // Juillet 2019

	nerae concessione of gamer 2013
édito I Comment anticiper l'impact de la géopolitique sur l'évolution de nos usines de fabrication? 3	• Editeur
ont participé à ce numéro I Les contributeurs4	A3P Association 30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
llet d'humeur I La Microbiologie : fast-food ou grande cuisine ?5	Tél. 04 37 28 30 40 E-mail: a3p@a3p.asso.fr
églementaire I Toutes les actualités6	Prix de vente au numéro : 10€
nronique I L'industrie Pharmaceutique face à la RA et l'IA9	Directeur de la Publication Didier MEYER, Vice-Président A3P
ctualités I 15, 16 & 17 octobre 2019, Congrès International A3P10	E-mail : dgastonmeyer@gmail.com • Rédactrice en Chef
PV / Statistiques I Le 6 Sigma et l'Excellence Opérationnelle. Juste du bon sens ?14	Anne RIGOULOT  Comité scientifique
PV / Statistiques I Combien de valeurs sont nécessaires pour avoir un échantillon représentatif?19	J. NAVELLOU, J. TAFFORIN, C. MEUNIER, R. BELIARD
PV / Statistiques I Exploiter la donnée pour optimiser le pilotage d'un procédé26	Coordinateur     Frédéric ESTASSY
PV / Statistiques I Statistical modeling: The need for a reliable approach to improve process knowledge	E-mail: festassy@a3pservices.com • Conception & graphisme
d understanding31	Sophie TORGUE & Hugo GUERRAZ  E-mail:storque@a3pservices.com
PV / Statistiques I Bayesian approach in cosmetical research: Application to a meta-analysis on the anti- gmenting effect of vitamin C	Impression     2PRINT - 42000 Saint-Étienne
PV / Statistiques I Comparabilité, équivalence, similarité Comment les statistiques peuvent nous aider à	Dépot légal à parution
faire la démonstration. Et bientôt la fin d'un "blind test" pour les autorités de santé et les industriels40	N° d'ISSN : 1298-047 N° CPPAP : en cours
PV / Statistiques I Le maintien du statut validé, une étape du cycle de validation46	Tous droits réservés. Les articles publiés
PV / Statistiques I Stratégie de validation des procédés et mise en application de l'Annexe 15 des BPF et	dans la revue n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.
es guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV)48	

	La Vague
2	Revue trimestrielle N° 62 - Juillet 2019
3	• Editeur
4	A3P Association 30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon
5	Tél. 04 37 28 30 40 E-mail : a3p@a3p.asso.fr
6	Prix de vente au numéro : 10€
9	Directeur de la Publication     Didier MEYER, Vice-Président A3P
.10	E-mail: dgastonmeyer@gmail.com  • Rédactrice en Chef
.14	Anne RIGOULOT
.19	Comité scientifique     J. NAVELLOU, J. TAFFORIN, C. MEUNIER,     R. BELIARD
.26	Coordinateur     Frédéric ESTASSY
	E-mail: festassy@a3pservices.com
.31	<ul> <li>Conception &amp; graphisme</li> <li>Sophie TORGUE &amp; Hugo GUERRAZ</li> <li>E-mail:storgue@a3pservices.com</li> </ul>
	Impression
.37	2PRINT - 42000 Saint-Étienne
rà	Dépot légal à parution
.40	N° d'ISSN : 1298-047 N° CPPAP : en cours
.46	Tous droits réservés. Les articles publiés
	dans la revue n'engagent que la

Za zague	TATORISM TO THE PROPERTY OF TH		
OUI, je m'abonne à La Vague (4 r	n° + le site + newsletters	) pour une durée de 1 an	☐ 40€TTC
Je souhaite acheter le N°	du mois de	et de l'année	□ 10€TTC
Vos coordonnées			
Mme/M. Nom		Prénom	
Fonction		Email	
Société	Adres	se	
Code postal	Vi	lle	
SIRET	CODE N	AF	
Date et signature			

Compléter et renvoyer ce bulletin avec votre règlement sous enveloppe affranchie à A3P Association 30, rue Pré-Gaudry

Chèque à l'ordre d'A3P Association A réception de facture Par virement FR45 3000 2010 3900 0009 8857 E23 Swift CRLYFRPP

L'Édito Par Vincent GRIFFOUL - Administrateur A3P

# **Comment anticiper** l'impact de la géopolitique sur l'évolution de nos usines de fabrication?



Depuis des années, il était normal de présenter des budgets d'investissement des années futures sur une croissance des volumes de ventes. Ce paradigme doit aujourd'hui être reconsidéré aux regards des nombreux événements géopolitiques.

Le premier point est l'émancipation des pays en voie de développement quant à l'approvisionnement en médicaments. En effet, les sanctions qui ont été imposés à certaines régions, ont fait prendre conscience à chaque communauté de sa vulnérabilité dans le secteur de la santé publique. D'autre part la technologie des équipements "Single-Use" permet une appropriation simplifiée des procédés de fabrication.

Pratiquement tous les gouvernements des pays en voie de développement ont mis en place des programmes d'incitation pour produire les médicaments localement. Les rapports des organisations régionales démontrent que ces politiques sont efficaces et les années 2020, 2025 sont mentionnées comme étant des étapes où la part des importations diminuent fortement. Ces politiques prévoient même des excédents en 2030 permettant des exportations vers l'Europe et les États Unis. La géopolitique des pays occidentaux pousse les industriels à réduire les coûts des médicaments. Certains sont tentés de délocaliser vers des régions où le coût de la vie est plus favorable.

Est-ce que ces approches ne risquent pas d'inverser la situation de sécurité sanitaire et de savoir-faire locale ? L'approche environnementale des échanges commerciaux démontre que fabriquer localement diminue l'empreinte CO, due au transport. Quelle ligne directrice faut-il prendre pour nos budgets d'investissements? La réponse passe par l'innovation et la possibilité de mettre en place une médecine personnalisée.

**2 | La Vague** N° 62 | Juillet 2019 Juillet 2019 | La Vague N°62 | 3

Linked in

BILLET D'HUMEUR CONTRIBUTEURS

# Merci à nos Contributeurs

# Ils ont participé à ce numéro

Catherine TUDAL, rédactrice en chef, invitée de ce numéro spécial "Statistiques & Maitrise des procédés"

Catherine TUDAL (ctudal@soladis.fr), a accompagné durant plus de 15 ans des professionnels de l'industrie dans l'utilisation de méthodes statistiques adaptées à leurs problématiques. Après près de 10 ans chez Sanofi Pasteur, elle a rejoint Soladis en 2013 et occupe maintenant le poste de directrice de la Business Unit Statistics. Son expertise est reconnue dans les domaines de la statistique industrielle et de la statistique de laboratoire, et elle intervient en tant que consultante et formatrice auprès des clients et partenaires.



Rédacteur de "Le 6 Sigma et l'Excellence Opérationnelle. Juste du bon sens ?"

Damien BONHOMME (damien.bonhomme@3conseils.com), dirigeant de 3Conseils (Lyon), est un expert de l'approche Lean management - Black Belt certifié Lean Six Sigma – et des méthodes agiles pour l'identification des opportunités d'amélioration et l'animation d'équipes projets. Créateur du Diplôme Universitaire Lean Agile avec l'ISFA de l'Université Lyon 1, il enseigne en école de management et université. Il s'intéresse plus largement à l'Entreprise et au développement de nouvelles méthodes de management et de facilitation. Il anime des conférences utilise activement le sketchnoting, conçoit des formations participatives et pratique le théâtre d'improvisation.



Philippe BASTIEN

dacteur de "Bayesian approach in cosmetical research Application to a meta-analysis on the anti-pigmenting effect of

joined L'Oréal where he currently holds a position of senior expert. Philippe his graduated from ISUP (Paris VI) and has received a PhD in Statistics from the Conservatoire National des Arts et Métiers in 2008. His research interests are mainly focused on statistical learning, regularization with sparsity, and Bayesian statistics.



Rédactrice de "Statistical modelling: The need for a reliable approach to improve process knowledge and

Mannaig MACUMI holds a master's degree in Applied Ma from Rennes 2 University. She joined AKTEHOM in 2011 as a Statistician Consultant. Since then, she provides expert assistance in statistical process control, design of experiment and data analysis issues. Multidisciplinary and integrated in the pharmaceutical industry, she carries out a link between statistic and industry professions by setting up pedagogical supports and trainings



Yann TUDAL

Rédacteur de "Exploiter la donnée pour optimiser le pilotage

enteur d'un DUT en Génie des Procédés, Yann Tudal a commencé sa carrière par la prestation de service appliquée dans différents secteurs industriels, sur des activités allant de la mise en service, qualification/validation, mise en place de procédures, audit au suivi de projet. Fort d'une expérience diversifiée, il a intégré le groupe SANOFI d'abord dans le dom de l'assurance qualité dans la branche Pasteur puis dans le développement des procédés en support de production dans la branche biochimie où il officie depuis six ans



Rédactrice de "Le maintien du statut validé, une Sahrina GALLAY diplômée d'un DLIT chimie

yage, validation article). Je me suis spécialisée sur le maintien du statut validé denuis 4 ans. Asnen Notre dame de Bondeville



Marinette MOREAU

Valérie HÉRON Rédactrices de "Stratégie de validation des procédés et mise application de l'Annexe 15

schuhlere@flb.fr - Estelle Schuhler, actuellement en charge d'activités de validations, suivis de projets, vérification continue des procédés au LFB Biomédicaments. Membre du groupe de travail A3P vérification continue des procédés, elle a travaillé en milieu hospitalier avant de se spécialiser dans le domaine des Biomédicaments iniectables.

marinette.moreau@vetoquinol.com Marinette Moreau , Pharmacien de formation acotechnie et Biopharmacie Responsable développement galénique chez Vetoquinol : formulation, validation du Groupe , assure le rôle d'expert pour l'évaluation technique de formulations ou . développement galénique des produits

des BPF et des guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV).

valerie.Heron@sanofi.com - Expertise dans la production des injectables stériles dans le process et technologie (trouble shooting, revue

Vous aussi, vous souhaitez participer aux prochains numéros ? Faites-nous parvenir vos propositions d'articles qui seront

# Billet d'Humeur

Par Christophe FMONARD - Administrateur A3P

# La Microbiologie: fast-food ou grande cuisine?

La microbiologie et plus particulièrement la fabrication des milieux de culture : O tempora, o mores! Combien de fois n'ai-je pas entendu l'allégation suivante: "fabriquer un milieu de culture pour la détection des micro-organismes en microbiologie, c'est très facile! Il s'agit simplement de prendre une poudre, de la mettre dans un récipient, d'ajouter de l'eau, de mélanger et le tour est joué!"

Il est vrai que présenté de cette manière, rien de plus facile pour le Béotien. C'est un peu comme se rendre chez McDonald's ou Burger King. On commande ce que l'on souhaite pour satisfaire un besoin vital. En dix minutes, le produit est prêt et nous obtenons un produit équivalent quelle que soit l'enseigne. On obtient donc ce que l'on nomme une commodité. Malheurs à vous pauvres mortels (Vae Victis), c'est en fait tout le contraire d'une commodité.

La préparation relève d'un mécanisme très précis et d'une longue expérience des différents intervenants. On a toujours dit que la Microbiologie, ceux sont des recettes de cuisines ou la préparation est abordée de manière industrielle.

Tout d'abord, les ingrédients de base nécessaires à la réalisation de la recette. (peptones, agents sélectifs, colorants, tampons, sels, ...). Ils doivent être choisis de manière appropriée en termes de qualité selon les fournisseurs et sélectionnés de façon à sécuriser l'approvisionnement ultérieur. La croissance et la détection des germes que l'on désire rechercher en dépendent. (Comme dit l'adage lorsque les produits sont bons, il n'y a pas de raison que le plat soit mauvais!)

Vient alors par la suite le processus de fabrication. C'est une succession d'étapes très précises ou l'improvisation n'a absolument pas sa place à la manière de la cuisine d'un grand restaurant. Toute une batterie de tests, de techniques sont mises en place pour répondre au besoin de qualité du produit. De même, le matériel utilisé pour la fabrication revêt une importance extrême.

On ne fabrique pas un "financier", une "forêt noire", un "trianon" ou un "bavarois au chocolat blanc" simplement en 3 minutes en réalisant manuellement les différentes couches. Il est de bon ton d'employer des accessoires tels que spatules, maryses, chinois, voire cul-de-poules ou tout autres ustensiles adéquats qui conditionneront la qualité du produit. C'est identique en microbiologie. Les outils industriels employés (cuves, pales de mélange, tunnels de refroidissement) auront une importance majeure sur la qualité du produit final.

Ainsi les types de souches de bactéries employés pour le contrôle de ces milieux de culture, je les comparerai à ces innombrables épices exotiques qui donnent la saveur et surtout la spécificité du produit. On travaille sur du vivant et donc cette recette doit être adaptée en permanence.

Toutes ces opérations sont réalisées par une armée de spécialistes en ordre de marche tel Napoléon Ier marchant vers Austerlitz dans le but ultime d'obtenir la victoire finale (la détection du germe !) Excusez- moi pour ce lyrisme un brin désuet!

Cette armée peut être comparée telle une brigade de cuisine regroupant des corps de métiers variés comme les rôtisseurs, sauciers, grillardins, bouchers traiteurs, entremétiers, légumiers, poissonniers et autres communards plus aisément appelés dans notre jargon : ingénieurs, pharmaciens, opérateurs, qualiticiens, microbiologistes, logisticiens, chimistes... L'expérience inhérente à tous ces métiers trouve sa place à chaque étape de la fabrication.

Que dire du précieux nectar qui doit accompagner la réalisation de ce chef d'œuvre ? Devons-nous nous satisfaire d'un Cep vermeil, d'un Kiravi suranné ou voire d'un Coca-Cola ? Mon dieu! Bien sûr que non. L'eau employée pour le mélange des poudres doit être de même de fine lignée et répondre aux qualités des standards internationaux reconnus (eau osmosée ou autre) et contrôlée de manière régulière afin de faciliter le mélange et aboutir à un process industriel parfaitement maitrisé. Le transport fait de même partie de la maitrise globale de la qualité. On ne transporte pas une crème brulée en Mongolie extérieure très facilement. Pour cette raison, des circuits très précis et étudiés sont mis en place pour continuer de garantir

Tout ceci n'est pas possible sans la présence continue du chef (le service d'assurance Qualité) qui doit garantir la conformité du produit tout au long de la fabrication.

Nous obtiendrons à la fin du cycle, non pas un produit bas de gamme, sans saveur ; prétendument identique sur toutes les parties du globe mais plutôt un produit de qualité ciselé, serti tel un diamant qui permettra une aide au diagnostic, précieuse dans différents types d'industries. Le mets réalisé doit être l'équivalent d'une poularde de Bresse concoctée par un de nos grands artistes de la Bresse profonde (dont je fais partie!) de la petite localité de Vonnas.

Ce produit final aura un niveau de qualité requis par nos microbiologistes afin de jouer le rôle qui sera le sien et qui sera sa raison d'être, c'est-à-dire la détection efficace de tous ces horribles germes qui peuvent gâcher la vie de l'humanité.

Sur ce, je vous souhaite une bonne microbiologie et surtout un bon appétit à travers les différentes manifestations proposées par A3P durant toute l'année!

étudiées par le comité de lecture pour approbation. => Coordonnées des contacts page 2

Juillet 2019 | **La Vague** N°62 | **5** 4 La Vague N° 62 Juillet 2019

RÉGLEMENTAIRE RÉGLEMENTAIRE

# Réglementaire

# À ne pas manquer!

Ce point réglementaire trimestriel proposé par la société AKTEHOM, présente les récentes évolutions réglementaires au regard du cycle de vie du produit. Cette sélection des parutions intervenues depuis la précédente édition se focalise sur les grandes thématiques impactant les métiers pharmaceutiques.

This quarterly regulatory point presents recent regulatory developments in terms of product lifecycle. Since the previous edition, this selection of publications focuses on the major themes impacting the pharmaceutical professions.

Développement - Development	
Origine	

Origine	Titre	Туре	Date
	European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure		
EMA	Mise à jour du Q&A relatif aux variations dans le cadre de la procédure centralisée. Les précisions apportées concernent les thématiques suivantes : Extensions of marketing authorisation, Post-Autorisation Measures (PAMs) et Risk Management Plan	Q&A	29/04/2019
	Bispecific Antibody Development Programs - Guidance for Industry		
FDA	La guideline souligne la nécessité d'établir un programme de développement pour les anticorps bispécifiques et apporte des informations sur les aspects réglementaires, qualité, non cliniques, cliniques et scientifiques à prendre en compte pour ce type de produits.	Draft	18/04/2019
	Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product - Guidance for Industry		
FDA	Recommandations pour démontrer qu'un produit protéique thérapeutique proposé est interchangeable avec un produit de référence aux fins de la présentation d'une demande de commercialisation.	Final	09/05/2019
	Ce guide fournit une vue d'ensemble des considérations scientifiques nécessaires pour démontrer l'interchangeabilité avec un produit de référence.		
	Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations		
FDA	Recommandations concernant la conception et l'évaluation d'études analytiques comparatives destinées à appuyer la démonstration selon laquelle un produit protéique thérapeutique est biosimilaire par rapport à un produit de référence licencié.	Draft	21/05/2019
	Il est demandé de prendre en compte un certain nombre de facteurs lors de cette évaluation visant à appuyer une démonstration de la biosimilarité, (i.e. système d'expression, procédé de fabrication, propriétés physicochimiques, activités fonctionnelles, les impuretés, produit de référence, produit pharmaceutique fini, stabilité).		

Systen	ne Qualité – Quality system		
Origine	Titre	Туре	Date
	Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication		
ANSM	Mise à jour de l'annexe 2 "Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain", alignée sur l'annexe 2 des GMP européenne applicable depuis le 26 juin 2018 Intégration des Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante dans une nouvelle partie IV.	Final	06/05/2019
	List of eligible industry stakeholder organisations		
EMA	L'EMA a publié la liste des organisations et association d'industriels jugées éligibles pour être consultées et impliquées directement, ou pour coopérer avec elle dans des domaines spécifiques.	Liste	26/03/2019
	Guidance Agenda - New & Revised Draft Guidances CDER Plans to Publish During Calendar Year 2019		
FDA	Publication annuelle par la FDA des guidances que le CDER prévoit de publier en 2019. Au total, 93 documents sont prévus, classés en 15 thèmes différents.	Agenda	01/03/2019
	A noter, outre le Quality Considerations for Continuous Manufacturing (CM), dont le draft a été publié en mars, les guidances Microbiological Considerations for Non-Sterile Drug Products et Risk Management Plans for Drug Manufacturer.		



# Réglementaire

Amal	ations a	Amal	1-21-1
Anai	ytique	- Anal	yticai

Origine	Titre	Туре	Date
	Harmonised Guideline Bioanalytical Validation M10		
ICH	Cette directive décrit les requis de validation des méthodes bioanalytiques (Méthodes chromatographiques et Ligand Binding Assay) en vue des soumissions réglementaires. Ces méthodes sont destinées à l'analyse de principe actif, métabolites, protéines thérapeutiques et biomarqueurs dans des matrices biologiques. Cette directive reprend les recommandations publiées dans la Guideline FDA "Bioanalytical Method Validation" en mai 2018.	Draft	20/03/2019
	Harmonised Guideline for Elementeral Impurities Q3D(R1)		
ICH	Publication en step 4 du Guideline ICH Q3D(R1), qui entre en période d'implémentation. L'ICH Q3D établit les Permitted Daily Exposure (PDE) de 24 impuretés élémentaires pour les médicaments administrés par voie orale, par voie parentérale et par inhalation. L'ICH Q3D(R1) prend en compte la révision du niveau de PDE du Cadmium pour l'administration par inhalation.	Final	26/03/2019
	5.1.10. Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes		
Ph. Eur.	Une limite en endotoxine a été ajoutée pour les préparations intravitréennes et les unités ont été ajustées dans la formule de calcul de la limite en endotoxines pour prendre en compte les cas où la valeur de K est exprimée en Ul/m2.	Draft	29/04/2019
USP	Proposed revision of "Plastic Materials" <661>, <1661> et <1665> <665>		
	Nouveaux articles ou changements majeurs proposés en consultation publique par le Pharmacopeial Forum.	Draft	10/04/2019
JP	JP17 table of errata part 3	F: .	00/00/0040
	Corrections mineures apportées à la Pharmacopée Japonaise en vigueur (JP17)	Final	29/03/2019

# Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Туре	Date
ANCM	Local (annexe) de stockage des établissements pharmaceutiques fabricants et dépositaires - Doctrine	Final	15/04/2019
ANSM	Doctrine de l'ANSM précisant les exigences liées à un local de stockage situé à proximité d'un établissement pharmaceutique et ne disposant pas d'autorisation d'ouverture distincte.		
	Safety features for medicinal products for human use (version 14)		
Europe	Mise à jour du Q&A relatif aux dispositifs de sécurité. En particulier, intégration d'éléments liés à l'utilisation de l'identifiant unique.	Q&A	02/05/2019
	<7> Labeling		
USP	Corrections et précisions sur le chapitre dédié à l'étiquetage, officiel depuis le 1er mai 2019. En particulier il est précisé que si une date d'expiration est indiquée uniquement en termes de mois et d'année, la date d'expiration prévue est le dernier jour du mois indiqué.	Final	26/04/2019
WHO	Policy on remaining shelf life of medical products		
	L'OMS souhaite se doter d'une politique de gestion des péremptions des produits pharmaceutiques, produits de diagnostic, réactifs ou kits afin de gérer au mieux les stocks en regard des besoins, et des risques de rupture. Cette politique est inspirée des politiques applicables dans d'autres agences.	Draft	03/2019

# **Brexit**

Origine	Titre	Туре	Date
	European authorities working to avoid shortages of medicines due to Brexit – questions and answers		
ЕМА	Le texte présente quelques questions – réponses autour des exigences européennes pour les compagnies réalisant des opérations pharmaceutiques au Royaume Uni (UK) et souhaitant commercialiser en Union Européenne (UE).  Le report du Brexit laisse en suspens la conclusion d'un accord entre l'UE et l'UK. En cas d'absence d'accord, l'EMA exige que pour commercialiser des produits pharmaceutiques dans les états membres, des opérations essentielles soient réalisées en territoire européen. Si tout ou partie de ces opérations sont réalisées au Royaume Uni, ces opérations devront être transférées en UE.  En cas d'accord, la loi européenne continuera à s'appliquer en UK pendant une période de transition, la distribution des médicaments en UE ne sera pas impactée pendant cette période.	Q&A	29/04/2019



**6 | La Vague** N° 62 | Juillet 2019 Juillet 2019 | **La Vague** N°62 | **7**  RÉGLEMENTAIRE **ACTUALITÉS** 

# La Chronique

De Patrick HIBON de FROHEN - Administrateur A3P

# L'industrie pharmaceutique face à la RA et l'IA



Les technologies mobiles de Réalité Augmentée (RA) et celles issues de l'Intelligence Artificielle (IA) peuvent aider l'entreprise industrielle à développer à la fois sa flexibilité, son efficience et sa qualité tout en renforçant la communication et le travail collaboratif. Pour toutes ces raisons son intégration dans les processus de R&D, de fabrication, pourrait agir comme un levier de compétitivité. Sa capacité d'adaptation et d'interaction avec l'homme et son environnement lui offre une flexibilité qui permettra

d'assister l'opérateur dans ses

tâches (on parle alors "d'opérateur

augmenté"!), sans nuire à sa

sécurité.

Il y a moins d'un an Cédric Villani a produit un rapport qui instaure la nomination d'un coordinateur interministériel de l'intelligence artificielle (IA). Quatre instituts interdisciplinaires de l'IA (3IA), sur une douzaine de candidats, ont été présélectionnés à l'automne. Cédric Villani a également demandé "un supercalculateur conçu spécifiquement pour les applications d'intelligence artificielle", et celui-ci va voir le jour. Dénommé "Jean Zay", cet ordinateur doté d'une puissance de calcul de 14 pétaflops (millions de milliards d'opérations par seconde) est actuellement en construction sur le plateau de Saclay. La machine doit entrer en activité avant la fin de ce premier semestre. Le rapport Villani invitait particulièrement à "mener une

politique sectorielle autour de grands enjeux",

et c'est l'esprit du Fonds pour l'innovation et l'industrie (FII, anciennement appelé "Fonds pour l'innovation de rupture") doté de 10 milliards d'euros. En décembre, la France et le Canada ont, de plus, confirmé le lancement d'un groupe de réflexion autour de l'éthique et de l'IA, le G2IA (Groupe international d'experts en intelligence artificielle).

Devant ces constats, nous pouvons nous poser la question de savoir où en est l'industrie pharmaceutique face à ce que tout le monde reconnait comme une révolution culturelle, un tsunami sociétal, voire industriel!

"Les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas vraiment des pionniers de l'utilisation du numérique et de l'intelligence artificielle dans la production, observe un analyste qui connait bien cette industrie, car ses marges confortables rendaient une optimisation moins indispensable que dans d'autres industries".

Observons toutefois une notable évolution : après GSK, Merck, Novartis et Pfizer, c'est au tour de Sanofi de nommer un directeur numérique, nouvelle fonction qui fait désormais jeu égal avec les directions marketing, médicale ou de la recherche, résultante de leur prise de conscience qu'ils ne peuvent plus se contenter de développer des médicaments en ajoutant une "couche de technologie par-dessus" mais qu'il faut désormais intégrer les deux. Dans la partie recherche, le numérique est déjà largement utilisé pour l'exploitation de grandes bases de molécules ou de données génomiques. "Ce n'est donc pas une révolution mais plutôt

un changement d'échelle, estime Jean-Jacques Le Fur, analyste chez Bryan Garnier. En revanche, c'est dans le développement clinique que le digital a sans doute le plus à apporter". D'où la double casquette attribuée chez Sanofi à Ameet Nathwani. Chez Novartis, le projet baptisé Data42 recourt à l'intelligence artificielle pour exploiter les données d'essais cliniques accumulées au cours des 20 dernières années afin de mieux analyser le cancer du sein ou l'insuffisance cardiaque et dégager de nouveaux biomarqueurs.

Mais quid du secteur de la production pharmaceutique ? Prenons un exemple : A3P est, entre autres, doté de spécialistes et d'experts dans le domaine des Isolateurs. Plusieurs GIC, dont celui des "Technologies barrières", étudient les problématiques associées à celles-ci. Quand nous savons que l'homme est la principale source de contamination microbienne et particulaire, ne serait-il pas temps, sans pour autant imaginer un futur "Iron-Man", de concevoir une "technologie barrière" constituée de robots, véritables "opérateurs augmentés", dotés d'une intelligence artificielle, dépourvus de germes et de particules, ceci en atmosphère stérile et contrôlée et capables de réaliser l'ensemble des taches que font actuellement les opérateurs de fabrication, de maintenance et de contrôle ?

Gageons que les membres de ces GIC A3P, toujours novateurs et force de propositions, ainsi que l'ensemble des adhérents A3P, et pourquoi pas avec le concours du G2AI, seront amenés à porter réflexions et idées au cours de prochains forums ou congrès.

Inspection Origine Date Type Questions & Answers on the impact of Mutual Recognition Agreement between the European Union and the United States as of 30 April 2019 Q&A 30/04/2019 Mise à jour Q&A du 1er novembre 2017 relatif à l'implémentation du MRA EU - FDA. Reconnaissance de la capacité à réaliser des inspections GMP de 2 états européens supplémentaires (Bulgarie et Chypre) 2018 annual report of the European Medicines Agency 06/05/2019 Rapport Bilan des activités 2018

# Fabrication - Manufacturing

Origine	Titre	Туре	Date
	Activités relatives aux tissus, aux cellules et à leurs dérivés autorisés selon les dispositions de l'article L.1243-2 du code de la santé publique		
ANSM	Les 10 points traités concernent les aspects réglementaires, le Système de Management de la Qualité, les locaux et matériels, les activités, la sous-traitance, l'étiquetage et la documentation permettant de garantir la protection tant du patient que du personnel en contact avec ses produits.	Q&A	01/04/2019
	Environmental aspects of good manufacturing practices: Points to consider for manufacturers and inspectors in the prevention of antimicrobial resistance (QAS/19-802)		
WHO	Ce document aborde le sujet du traitement des déchets et des eaux usées lors de la production d'antimicrobiens, dans le cadre de la lutte contre la résistance à ces derniers. Il précise l'importance de la prise en compte de tous les aspects des GMP, y compris ceux qui peuvent ne pas avoir un impact direct sur la qualité du produit.	Draft	05/2019





# L'avenir du contrôle microbiologique en ligne

# BWT AQU@SENSE MB

La qualité de l'eau purifiée et de l'eau pour préparations injectables, parfaitement démontrable à chaque instant. BWT présente l'AQU@Sense MB, un système fiable, éprouvé et précis (total cell count) grâce à la cytométrie de flux.



bwt.com

**A**CTUALITÉS

# Actualités

# 15, 16 & 17 octobre 2019, Biarritz **Congrès International A3P**

Participez à l'événement incontournable de la profession en rejoignant plus de 750 décideurs de l'industrie pharma durant 3 jours!



Info & Inscription www.a3p.org





# 14 conférences

Inspection visuelle	
Automatic Visual Inspection of Lyophilized Products, characterizes as Difficult to Inspect	Andrea SARDELLA STEVANATO Group
Products (DIP), with very low false reject 💨	Guillaume Genty STERIGENE
Implantation d'une première mireuse automatique chez un CDMO. Retour d'expérience	Anthony JOBLON & Jonnathan TAFFORIN RECIPHARM MONTS
Process monitoring and integration of unusual defects level in batch release decisions	Valerie RAUTUREAU LILLY
Mirage : principaux constats relatifs aux inspections ANSM	ANSM
Préparation et retours des inspections réglementaires	Alain EUZEN AXYS NETWORK
Inspections. Retour d'expérience internationale, situation en France et perspectives	Patrick Turlier Pharma Consult Turlier
d'évolution	Anne Carpentier LEEM
Comment préparer une inspection des autorités de santé chinoises en Europe ?	Anouk CLOAREC SANOFI
∠ Comment réussir son inspection ?	Myriam BALME VERNAZ AQ3D PERFORMANCE / GAZPAC
	Gazpac & Luc CHARLES LC CONSULTANTS
Et si nous parlions "préparation aux inspections sur un site de production pharmaceutique : "inspection readiness"	Corinne POULAIN ASPEN
Pourquoi l'interprétation des remarques d'inspection empêche le développement de l'efficacité des Systèmes Qualité et comment y remédier ?	Arnaud HUC ACADEMIE DE LA QUALITE EFFICACE
Contamination Control Strategy	Antoine AKAR GSK VACCINES
Control Strategy for Contamination and Cross Contamination Control in Manufacture of Medicinal Products	<b>Di MORRIS</b> GSK
Retour d'expérience sur la maitrise de la contamination en isolateur destiné à la production de médicaments de thérapie innovante à usage vétérinaire	SOLFIDOG TECHNOLOGIES
Présentation d'une approche de maitrise de la contamination micobiologique dans un	Johanne PIRIOU AKTEHOM
procédé biotech jusqu'au stade Drug Substance (DS non stérile - approche "low bioburden")	Stéphanie MONCHAUX NOVARTIS
Quel futur pour le monitoring d'environnement ? Une opportunité de création de valeur au- delà des contraintes réglementaires	
Contamination control strategy - Validation of cleanroom clothing	Steve MARNACH DUPONT DE NEMOURS

Info & Inscription www.a3p.org

# on ores





Investigate deviations based on real cases, resolve regulatory discrepancy and answer ton inspection observations related to sterile/aseptic field

Gestion du nettoyage, de la désinfection, de la stérilisation et du montage aseptique pour l'ensemble des surfaces et des équipements d'une ligne de remplissage aseptique en RABS et en isolateur

Les résultats hors spécification et hors tendance (00S - 00T) au laboratoire de contrôle, contexte, gestion et traitement

Une journée d'immersion dans l'eau, l'environnement, le contrôle, le réglementaire et la qualité

Pharmaceutical water & pure steam system in light of recent regulatory news (2017 revision of European Pharmacopoeia fo BWFI, 2019 EMA EU-GMP revised Annex 1, 2019 EMA revised Guideline on the quality of water for Pharmaceutical Use)

Single Use Technology (SUT) versus équipement conventionnel non dédié, quid de la stratégie de contrôle de la contamination. Les SUT sont-ils la solution ou apportent-ils d'autres soucis/contraintes ?

Panorama des solutions digital utilisées dans les usines pharmaceutiques. Exemple de cas concrets, retour d'expériences, mise en pratique

Comment se préparer à une inspection sur le sujet "Data Integrity" ?

Utilizing Six Sigma Methods to Create a Data Integrity Strategy

Construction d'une démarche LEAN : de la stratégie au déploiement opérationnel

Gaz pharmaceutiques : vers la mise en place d'un suivi qualité similaire à celui des Eaux

Inspection visuelle: nos interrogations du quotidien!

La validation des méthodes analytiques en 2019, pour une prise en compte pragmatique des dernières évolutions ICHQ2 FDA USP

Application du concept de QRM de la conception et la qualification des locaux classés





# A3P Women

Rendez-vous le mercredi 16 octobre dès 7h30 au Casino municipal de Biarritz!

Petit déjeuner interactif animé par A3P Women, pour aborder des sujets transverses qui nous concernent toutes et tous dans nos vies professionnelles.

Exposition			
ADS LAMINAIRE	CONTEC	LAPORTE EURO	SCHREINER MEDIPHARM
ALBHADES	COPHACLEAN	LEVITRONIX	SCHÜLKE FRANCE
AMPHENOL ADVANCED SENSORS	DECON-O-LOGIC	LIVES INTERNATIONAL	SGS LIFE SCIENCE
AMSONIC HAMO	DUPONT DE NEMOURS	LONZA COLOGNE GMBH	SIDJI
ANTON PAAR FRANCE	ELIS	LUCISBIO	SKAN GROUP
APSALYS	ELLAB	MATACHANA FRANCE	SOCOSUR
ASEPTIC TECHNOLOGIES	EMERSON	MEDIPAK SYSTEMS	SOFAST
ASSOCIATES OF CAPE COD	ENDRESS+HAUSER	MERCK	SOLIDFOG
B.BRAUN MEDICAL	ENTEGRIS	MESA FRANCE	SPC GROUP
BATIMPRO	EUROFINS BPT	METTLER THORNTON	SPIE
BCMI	GEA PROCESS ENG.	NNE	STERIGENE
BECKMAN COULTER	GETINGE FRANCE	NOVATEK INTERNATIONAL	STERIS
BIION MIRRHIA	GIVE & TECH	OPTIMA	SUEZ
BIOMERIEUX	ICARE	PALL BIOTECH	SWAN
BIOQUELL	IDEC SANTE	PAMAS	SYMBIOSE ENVIRONNEMENT
BOSCH PACKAGING	ILC DOVER	PFEIFFER VACUUM	TECHNIPFMC
BOURSIER SOGREG	IMA FRANCE	PHARM ALLIANCE / COMECER	TECHNOCHIM
BRUKER FRANCE	INITIAL CLEANROOMS	PHARM'ADIS	IWT CLEANING EXCELLENCE
BWT	INTERSCIENCE	PHARMTEC TOFFLON	TEG
CA INDATECH	INTERTEK FRANCE	PMS FRANCE BENELUX	TELSTAR
CARBOGEN AMCIS	IONISOS	PMT FRANCE	TERANGA GROUPE
CARSO	JBT HUB UP	RAPID MICRO BIOSYSTEMS	VEOLIA WATER STI
CHARLES RIVER	JCE BIOTECHNOLOGY	RAUMEDIC AG	VWR PART OF AVANTOR
CHRISTEYNS	KIMO INSTRUMENTS	ROMMELAG AG	WILCO AG
СМІ	LA SALLE BLANCHE	SALAMANDERU	
CONFARMA FRANCE	LABORATOIRES ANIOS	SARTORIUS STEDIM	

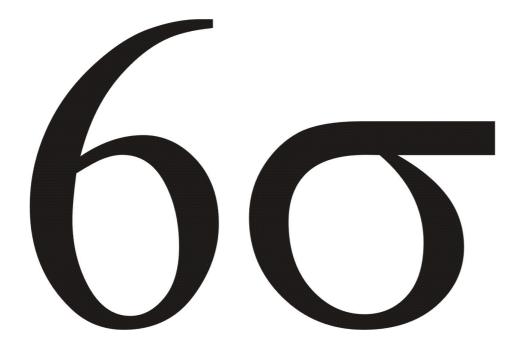
Info & Inscription www.a3p.org

Info & Inscription www.a3p.org

# Le 6 Sigma et l'Excellence Opérationnelle. Juste du bon sens?

Par Damien BONHOMME - 3 CONSEILS damien.bonhomme@3conseils.com

n God we trust, all others must bring data(1)", une citation souvent attribuée à Edwards DEMING (le créateur de la éponyme) ou Jack WELSH (l'emblématique PDG de General Electric dans les années 90), qui peut à elle seule, résumer l'esprit de la méthodologie 6 Sigma : piloter les processus par les données. Cependant, le 6 Sigma souffre de appellation prononciation est difficile) et en plus fait appel des acronymes - DMAIC - et



rôles (Green Belt, Black Belt, Champion) qui peuvent rendre cette méthodologie absconse voire à la limite de la "secte".

Dans son rapport annuel de 2000<sup>(2)</sup>, les dirigeants de General Electric (GE) précisent que "GE n'a pas uniquement réalisé son meilleur résultat jamais atteint, mais elle a eu le plus fort taux de croissance de son histoire [...] grâce à la poursuite rigoureuse de quatre grandes initiatives : globalisation, services, qualité six sigma et digitalisation. Nous avons modifié non seulement notre environnement de travail et ce que nous vendons, mais aussi notre façon de travailler, de penser et de répondre à nos clients".

Le 6 Sigma ne peut se résumer à du simple bon sens. Redécouvrons-le et comprenons comment il peut contribuer à une meilleure maitrise des procédés de fabrication.

# 1. L'histoire du 6 Sigma

#### 1.1 L'artisanat : un mode de production ancestral

L'Excellence Opérationnelle ne nait pas avec Toyota et le Toyota Production System (TPS) ou bien encore avec Motorola et le 6 Sigma. C'est une longue évolution des méthodes de production qui permet à l'artisanat puis à l'industrie de continuellement progresser.

Jusqu'à la révolution industrielle du XIXème siècle, les sociétés occidentales sont à dominante agraire et artisanale. Pour produire un bien, schématiquement il faut avoir recours à un artisan (une ressource). Cette relation d'unicité (1 bien = 1 artisan) a pour avantage que chaque bien produit soit unique et corresponde exactement à la demande du client. Par contre, les volumes sont faibles et les coûts élevés : 1 bien = 1 coût, 2 biens = 2 coûts... Bien que contraint par la ressource ...

jusqu'à l'arrivée de la mécanisation, la production artisanale améliore continuellement son organisation.

# **1.2 La Renaissance : les prémices de nouvelles méthodes de production**

En Juillet 1574, le Roi de France Henri III rend visite à la cité de Venise. Le 24 Juillet, "...après une promenade incognito pour faire des achats, le roi se rend à l'arsenal. C'est le cœur de la puissance maritime (marchande comme militaire) de Venise qui met en sourdine sa frilosité naturelle et sa suspicion foncière pour présenter au souverain le secret de sa force : ses meilleurs arsenalotti (ces ouvriers qui réalisent l'exploit de monter une galère pendant le temps de la collation qui est offerte au roi) et son organisation incomparable faite d'efficacité et de réactivité<sup>(3)</sup>". Le Roi Henri III découvre alors une incroyable avancée dans la façon de produire : le travail séquentiel... qui de nos jours apparait si naturel.

Ces avancées spectaculaires dans la production continuent avec, à la fin du XVIIIème siècle, la mise en place du système Gribeauval dans l'artillerie française : "Je dois mes victoires à ce génie de Gribeauval<sup>(4)</sup>" déclare Napoléon 1er. Jean Baptiste de Gribeauval [1715-1789] est nommé premier inspecteur de l'artillerie française en 1776. Il entreprend la refonte complète de son organisation et "impose l'unicité des mesures dans toutes les provinces de France pour les fabrications d'armement, une vraie révolution à une époque où chaque région, et même chaque ville, dispose de ses propres mesures! Chez les fondeurs et dans les arsenaux, il impose également l'interchangeabilité de toutes les pièces et accessoires entre eux, la définition chiffrée et normée d'un seuil de tolérance pour toutes les pièces usinées et un contrôle rigoureux des fabrications, effectué suivant un cahier des charges précis et grâce à des boîtes de contrôle contenant des gabarits communs à tous les arsenaux<sup>(5)</sup>". Le système Gribeauval repose sur deux principes : standardisation et mobilité des pièces.

#### 1.3 La révolution industrielle de Ford et Taylor

Ces principes, l'inventeur Eli WHITNEY [1765 - 1825] les reprend et les popularise aux Etats-Unis à la fin du XVIIIème et début du XIXème siècle. Il invente une machine à égrener le coton : séparer la graine du coton de sa fibre, tâche fastidieuse et coûteuse traditionnellement effectuée manuellement par les esclaves dans le sud des Etats-Unis. Au-delà de l'avancée technologique, il propose un modèle de commercialisation innovant : Eli WHITNEY vend l'égreneuse en pièces détachées standards facile à assembler par l'acheteur. Les bases de la production en série sont posées : "faire que chaque pièce en soit si exactement semblable que toute pièce de l'un puisse être utilisé dans tout autre". Frederick TAYLOR [1856 – 1915] s'inspire de ces avancées techniques dans la production qu'il formalise dans la décomposition du travail en tâches élémentaires à temps d'exécution déterminée. La rencontre avec Henry FORD [1863 - 1947] est déterminante. En combinant les travaux de Frederick TAYLOR avec le travail à la chaîne, la production passe du monde artisanal (faible volume et coûts élevés pour des produits à façon) à la production de masse (fort volume et coûts faibles pour des produits standards).

### 1.4 La naissance des probabilités et des statistiques

En parallèle de ces avancées techniques, les mathématiques connaissent également une révolution avec la naissance du calcul des probabilités ou la quantification du "hasard" (de l'arabe al zahr signifiant... le dé<sup>(6)</sup>). Luca PACCIOLI (religieux italien franciscain du XVème siècle, mathématicien et fondateur de la comptabilité en partie double [1445-1517]) pose le problème des partis dans son livre "Summa de arithmetica, geometria, de proportioni et de proportionalita" (Venise, 1494): "A et B jouent à la balla [la balle au prisonnier]. Ils sont d'accord pour continuer jusqu'à ce que l'un d'eux ait gagné six tours. En fait, le jeu s'arrête quand A a cinq points et B trois points. Comment la mise de départ doit-elle être répartie ?"(7). Reformulée autrement, la question est : quelle décision prendre pour répartir la mise sachant que A a cinq points, B trois points et que le vainqueur est celui qui a six points ? Ce problème a été reprit par de nombreux mathématiciens italiens : Pacioli en 1494, Forestani en 1603, Calandri, Cardano en 1539, Tartaglia en 1556, Peverone en 1558, Pagani en 1591, et chez le français Gosselin en 1578<sup>(8)</sup>. Mais surtout par Blaise PASCAL [1623-1668] et Pierre de FERMAT [≈1610 – 1665] qui lors de leur correspondance de l'été 1654

Blaise PASCAL [1623 - 1668]



Pascal – ou loi binomiale - permettant de calculer la probabilité d'occurrence théorique d'un événement. Jacques BERNOULLI [1654-1705] continue dans cette voie avec la loi des grands nombres tiré de son expérience "l'urne de Bernoulli". Il appréhende alors la probabilité d'occurrence réelle afin d'estimer l'incertitude : à partir d'observations de fréquence Jacques BERNOULLI estime la réalité.

établissent le célèbre triangle de

Concrètement si j'extrais de l'urne plusieurs échantillon de billes noires et blanches, je peux alors estimer la proportion réelle de billes noires et blanches c'est-à-dire calculer "la probabilité que l'erreur entre une valeur observée et la valeur vraie se situe dans une limite donnée" (9). Abraham de Moivre (mathématicien français [1667 – 1754]) s'intéresse aux travaux de Blaise PASCAL et Pierre de FERMAT et plus particulièrement à "la convergence des variables aléatoires, sous l'optique suivante : dans quelle mesure peut-on être sûr que lorsque l'on lance un grand nombre de fois un dé, la fréquence observée d'apparition du nombre "six" tend vers la probabilité théorique?" (10). Abraham de MOIVRE constate une dispersion des résultats autour de la moyenne dessinant une distribution en forme de cloche : la loi normale de Laplace-Gauss. Il nomme cette dispersion l'écart-type. "Cette mesure est d'une importance cruciale pour déterminer si un ensemble d'observations comprend un échantillon suffisamment représentatif de l'univers dont elles font partie" (11).

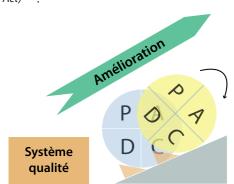
Juillet 2019 | **La Vague** N°62 | **15** 

### 1.5 Motorola et la maitrise statistique des procédés

Cette approche de la prédiction par la dispersion non seulement révolutionne les mathématiques mais a également un impact crucial deux siècles plus tard dans la maitrise des procédés de fabrication. Walter A. Shewhart, un physicien américain [1891 – 1967] en charge de la Direction technique de Bell Telephone Laboratories, met en place des cartes de contrôles afin d'assurer la qualité des produits fabriqués à l'usine Hawthorne de Western Electric. Les résultats de ses travaux sont publiés en 1931 dans son livre "Economic Control of Quality of Manufactured Product", une référence encore de nos jours pour la maitrise de procédés de fabrication. C'est la naissance de la gestion de la Qualité.

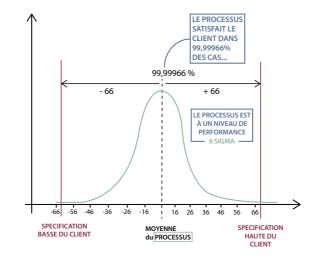
La production de masse révolutionne la manière de produire et surtout permet d'offrir au plus grand nombre des produits jusqu'alors inaccessibles ou bien réservés à une élite. Produire en masse, c'est bien, mais risqué: produire 1 000 000 véhicules similaires c'est prendre le risque de répéter 1 000 000 de fois la même erreur. Très rapidement, les industriels sont confrontés à des problèmes de qualité: les volumes produits augmentent... tout comme les erreurs. Les travaux de Walter A. Shewhart permettent d'apporter des outils pour maitriser les procédés de fabrication grâce aux statistiques, le plus connu étant le PDCA: Plan, Do, Check, Act ou roue de Shewhart.

Edwards DEMING [1900 – 1993] popularisera dans les années cinquante le PDCA auprès des industriels japonais. De nos jours le PDCA est plus connu comme "la roue de Deming" et est la pierre angulaire de la norme ISO9001:2015 pour les Systèmes de management de la qualité : "La version 2015 est plus orientée "résultats" que "moyens". Certains documents ne sont plus exigés, tels que le manuel qualité ou les procédures systèmes. C'est désormais aux équipes de déterminer leurs propres moyens et outils de fonctionnement. C'est une opportunité pour gagner du temps et favoriser vos priorités. Les normes ISO 9001 et ISO 14001 adoptent une structure commune, organisée selon le PDCA (Plan-Do-Check-Act)"(12).



Bill SMITH [1929 – 1993], le Directeur Assurance Qualité de MOTOROLA, réussit la jonction entre les approches statistiques et la production à grandes échelles en créant le 6 Sigma, fortement inspiré par le Total Quality Management (TQM) de Toyota. Il convainc les dirigeants de Motorola de son approche statistique afin de réduire les défauts dans les lignes de production et donc d'accroître la qualité... et les résultats. Le principe est statistiquement simple. Pour des données distribuées selon une loi normale, le 6 Sigma considère que dans un intervalle de six écarts-type appliqués de part et d'autre de la moyenne, il y a 99,99966% des données<sup>(13)</sup> (voir illustration ci-contre). Autrement dit, si une ligne de production fabrique 1 000 000 de pièces et que son

niveau de qualité est 6 Sigma, elle génèrera 3,4 défauts pour 1 000 000 de pièces produites... l'objectif que MOTORALA se fixe dans les années 80. **Le 6 SIGMA est né.** 



# 1.6 La diffusion de la culture de l'Excellence Opérationnelle par General Electric

General Electric et son emblématique PDG Jack WELSH généralisent le 6 SIGMA durant les années 90 à l'ensemble des processus du conglomérat grâce à la démarche Change Acceleration Process (CAP) et l'équation d'efficacité du changement " $E = Q \times A$ " : l'efficacité (E) de toute initiative est égale au produit de la qualité (Q) de la technicité, de la stratégie et de l'acceptation (A) de cette stratégie par les parties prenantes. General Electric se focalise sur l'augmentation de l'acceptation afin de pérenniser son initiative en formant ses collaborateurs au 6 Sigma. Combinant le PDCA l'approche Change Acceleration Process, General Electric formalise son approche par la méthodologie DMAIC: Define, Measure, Analyze, Improve, Control (en français, Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Piloter). Des niveaux sont créés (Green Belt, Black Belt et Master Black Belt) en fonction de la maitrise de la méthodologie. Ces "belts", une fois formés, conduisent des projets de résolution de problème, forment d'autres "belts", contribuent à l'amélioration de processus... une vraie politique d'Excellence Opérationnelle qui se diffuse à tous les niveaux de l'entreprise. Les résultats ne se font pas attendre comme indiqué dans le chapeau de cet article : dans son rapport annuel de 2000<sup>(14)</sup>, les dirigeants de General Electric (GE) précisent que "GE n'a pas uniquement réalisé son meilleur résultat jamais atteint, mais elle a eu le plus fort taux de croissance de son histoire [...] grâce à la poursuite rigoureuse de quatre grandes initiatives : globalisation, services, qualité 6 Sigma et digitalisation. Nous avons modifié non seulement notre environnement de travail et ce que nous vendons, mais aussi notre façon de travailler, de penser et de répondre à nos clients".

Avec la maitrise statistique des procédés, l'approche empirique (pour chaque problème l'objectif est de trouver une solution) devient une approche scientifique: pour chaque problème l'objectif est de trouver les causes racines, qui se résume dans l'équation

 $Y = f(X_1, X_2, X_3, ..., X_n) + \epsilon où$ :

• "Y" est l'unité qui issue du processus et livrée au client,

- "f" est le processus qui génère le "Y",
- " $(X_1, X_2, X_3, \dots X_n)$ " sont les causes racines connues qui influencent le "f" et ont donc une relation de cause à effet avec le "Y",
- "ɛ" est le bruit, c'est-à-dire ce qu'on ne peut expliquer.

Prenons l'exemple de la réalisation d'un gâteau au chocolat :

- "Y" est le gâteau au chocolat,
- "f" représente toutes les tâches à réaliser en suivant la recette,
- "(X1, X2, X3,... Xn)" sont la quantité de farine, de sucre, d'œufs, la durée de cuisson, la température du four...,
- •"E" est ce qui ne s'explique pas : "le meilleur gâteau c'est celui de ma arand-mère".

Si vous contrôlez le gâteau à la sortie du four, vous pourrez dire s'îl est bon ou mauvais... mais ce sera trop tard dans le cas où il est mauvais. Vous devrez en cuisiner un nouveau, en espérant que cette fois-ci il soit bon. Par contre, si vous savez que vous devez mettre entre 50 et 55 grammes de farine, 100 et 110 grammes de sucre, 100 et 105 grammes de beurre, 200 à 210 grammes de chocolat, 3 œufs et que la température du four doit être comprise entre 180°C et 185°C et la durée de cuisson entre 25 minutes et 30 minutes, alors vous aurez une très forte probabilité de réussir votre gâteau... à ε près. La sortie du processus (Y) est déterminée par les entrées (X) lorsque ε est petit. Par conséquent, si vous pilotez les X, vous pouvez alors prédire de manière fiable le Y.

# 2. Exemple d'application du 6 Sigma en industrie (15)

# 2.1 Pour chaque problème l'objectif est de trouver les causes racines

Un industriel fabrique des produits agro-alimentaires de consommation courante. Pour l'une de ses gammes de produits, ses clients remontent régulièrement des non conformités en termes de ressenti ou perception du produit consommé : il n'y a pas la saveur attendue. Cela se traduit par des produits détruits lorsque le défaut est détecté par l'usine et par des réclamations consommateurs dans le cas contraire. L'objectif est d'identifier la racine des causes permettant d'expliquer pourquoi le processus génère des produits défectueux (problème de saveur) et ainsi piloter la racine des causes (les Xs) afin de prédire de manière fiable la saveur (le Y) : sans méthodologie, autant chercher une aiguille dans une botte de foin. Afin d'éviter cet écueil, l'usine entame une démarche d'élimination du défaut constaté en lançant un projet de maitrise de la variabilité industrielle en s'appuyant sur la méthodologie 6 Sigma – DMAIC :

- Définir : exposer le problème, valider sa pertinence par rapport aux objectifs de l'entreprise, confirmer le potentiel de gain, construire une équipe projet.
- Mesurer: comprendre le processus associé, valider l'existence du problème (fiabilité de la mesure, performance), consolider l'équipe.
   Analyser: identifier les causes sources du problème, les confronter à la réalité terrain, valider avec les opérationnels leur impact sur le processus.
- Améliorer : favoriser l'émergence de solutions pour supprimer ou réduire significativement le problème.
- Piloter : s'assurer de la pérennité de la solution ainsi que de sa maitrise, établir des outils de pilotage, amener à l'adhésion l'ensemble des opérationnels concernés.

Les phases DEFINIR et MESURER explicitent et calculent le problème quantitativement en identifiant l'unité produite par le processus (le Y, ici la saveur) et les exigences du client, à savoir son objectif et sa tolérance. Si le Y ne respecte pas les exigences de saveur du client alors le problème est avéré. Le calcul du problème (ou calcul de performance du processus) confirme son existence en chiffre : nous passons du ressenti "à chaque fois ça ne marche pas", aux faits "Lors des vingt dernières productions, quatorze n'ont pas respecté les exigences du client". Ces deux étapes évitent de démarrer une résolution de problème... s'il n'y a pas de problème.

La phase ANALYSER recherche les racine des causes. Pour cela, une cartographie du processus est réalisée avec les opérateurs et affichée tout au long du projet dans une salle (cf. photo ci-dessous). Cette représentation visuelle invite les opérateurs à indiquer là où ils pensent qu'un paramètre peut influencer la saveur, les post-it verts sur la photo ci-contre. Soixante-quatre causes racines potentielles sont identifiées. Un plan de relevés de dix-sept mille données est alors mis en place sur une période de quatre mois.

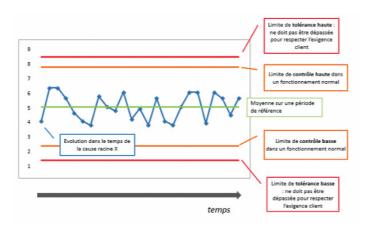


Une fois ces données collectées, l'analyse statistique peut alors commencer. Une méthode de régression PLS (Partial Least Square) est alors utilisée afin d'évaluer la relation entre la réponse Y et les variables explicatives X (paramètres procédé à étudier) :  $Y = f(X_1, X_2, X_3, ..., X_n) + \epsilon$ . La régression PLS est particulièrement adaptée lorsque les variables explicatives X sont nombreuses et que certaines variables sont corrélées entre elles. Le principe de cette méthode est de construire un modèle entre la réponse Y et des variables latentes (chaque variable latente, appelée aussi composante, étant une combinaison linéaire des variables explicatives initiales). Les résultats de la modélisation permettent ensuite de mettre en évidence les variables latentes qui expliquent/impactent le plus la réponse Y. Cette méthode a permis de confirmer ou d'infirmer l'intuition des opérateurs et cinq racines des causes sont alors identifiées statistiquement.

# 2.2 Le pilotage du procédé de fabrication : les cartes de contrôle

La phase AMELIORER: passer de l'analyse statistique à la réalité industrielle. L'impact des cinq causes racines sur le Y (la saveur) est modélisé statistiquement. Cette modélisation permet de calculer les limites de tolérance, appelées également spécifications produit fini, ne devant pas être dépassées par la racine des causes afin que la saveur respecte les exigences du client. A partir de ces limites de tolérance, l'industriel peut établir également des spécifications industrielles plus exigeantes. En effet, les limites de tolérances délimitent la zone au-delà de laquelle le Y ne satisfera pas les exigences du client. Conserver celles-ci comme tel est risqué: si votre voiture a une largeur de 180 centimètres, vous ne construisez pas un garage de 180 centimètres de largeur mais d'au moins 240 centimètres.

**CPV / STATISTIQUES CPV / STATISTIQUES** 



La phase PILOTER: de la réalité industrielle à l'application opérationnelle. Connaissant les limites à ne pas dépasser, tout l'enjeu est de s'assurer que la racine des causes respecte ces limites c'est à dire que sa variation est maitrisée afin de garantir la satisfaction client. La maitrise de cette variation ne passe pas uniquement par le respect des limites de tolérance ou spécifications industrielles mais principalement par la possibilité de détecter une tendance alertant sur un possible comportement anormal. C'est le principe des cartes de contrôle de Walter A. Shewhart vu précédemment : la maitrise statistique des procédés. Dans l'illustration ci-dessus, la cause source évolue dans une zone dite de contrôle et ne présente aucune tendance anormale : les données sont réparties normalement autour de la moyenne, en référence à la loi normale de Laplace-Gauss utilisée par Abraham de MOIVRE, et sont soumises uniquement à des causes communes c'està-dire propres au processus lui-même. Le processus est sous contrôle, l'opérateur est en capacité de piloter visuellement ce dernier.

Dans notre exemple, l'analyse des cinq racines des causes a permis de calculer les limites de tolérance, préciser des spécifications industrielles et calculer les limites de contrôles pour chaque racine des causes. La mise en place des cartes de contrôles directement sur les lignes de production permet aux opérateurs de prédire le défaut... et donc l'éviter.

# 3. Le 6 Sigma, une analogie avec le management

Le 6 Sigma est souvent associé aux statistiques, ce qui est vrai car elles y sont très prégnantes. Parfois, il n'est pas facile de les comprendre : réaliser un plan d'expérience ou conduire une analyse de variance (ANOVA) demande de bonnes connaissances sur le contexte d'utilisation de ces méthodes, ainsi que sur la manière d'interpréter les

Cependant, réduire le 6 Sigma aux outils statistiques, c'est croire qu'à tout problème il y a une solution technique unique. Une relation d'unicité un peu réductrice : "on a trouvé la solution, il n'y a qu'à dire aux équipes de l'appliquer".

Pourquoi cherche-t-on à résoudre un problème ? Pour avoir un effet sur la satisfaction du client, la performance du processus, l'efficience de la réalisation etc... Une bonne solution technique y contribuera certainement...si elle est appliquée. En d'autres termes si les équipes n'utilisent pas la solution, cela n'a servi à rien

Le 6 Sigma est plus qu'une boite à outils pour résoudre des problèmes. Il n'apporte pas de solution "miracle". Il recherche la racine des causes du problème, la met sous contrôle par un pilotage opérationnel et évite ainsi que le problème ne se reproduise. Dans l'exemple précédent, l'industriel n'a pas de solution "miracle". Par contre les opérateurs connaissent les paramètres (racines des causes) qui influencent sur le processus. Ils ont les moyens de les piloter (les cartes de contrôles) et sont donc capables de maitriser le processus afin de délivrer le bon produit / service au client. Cette combinaison du "Comment" (la solution) et du "Pourquoi" (la cause) permet d'augmenter l'impact de l'effet recherché. Il est la combinaison de la qualité technique de la solution et de l'acceptation de cette même solution : EFFET = QUALITE X ACCEPTATION. En implémentant les cartes de contrôles (une maitrise chiffrée du processus), l'industriel de notre exemple a travaillé sur l'acceptation afin de garantir la saveur attendue par ses clients. "In God we trust, all others must bring data"(16).



(1) En Dieu nous avons confiance, tous les autres doivent apporter des données

Références

- (2) GE Annual Report 2000 page 4 http://www.ge.com/annual00/download/images/GEannual00.pdf
- (3) Marie Viallon. Les honneurs de Venise à Henri de Valois, roi de France et de Pologne: Etude du séjour vénitien du roi Henri III en 1574. Congrès annuel de la RSA, Apr 2010,
- (4) "Gribeauval ou les débuts de la standardisation industrielle" TRISTAN GASTON-BRETON HISTORIEN D'ENTREPRISE LES ECHOS | LE 03/08/2016
- (5) "Gribeauval ou les débuts de la standardisation industrielle" TRISTAN GASTON-BRETON HISTORIEN D'ENTREPRISE LES ECHOS | LE 03/08/2016
- (6) "Against the Gods the remarkable story of risk" de Peter L. Bernstein 1996 Edition Wiley p. 13
- (7) "Against the Gods the remarkable story of risk" de Peter L. Bernstein 1996 Edition Wiley p. 43
- (8) LE PROBLÈME DES PARTIS BOUGE... DE PLUS EN PLUS Norbert Meusnier Université de Paris VIII Electronic Journal for History of Probability and Statistics Vol 3 №1 Juin
- (9) "Against the Gods the remarkable story of risk" de Peter L. Bernstein 1996 Edition Wiley p. 125
- (10) Biographie d'Abraham de MOIVRE: http://www.bibmath.net/bios/index.php?action=affiche&quoi=demoivre
- (11) "Against the Gods the remarkable story of risk" de Peter L. Bernstein 1996 Edition Wiley p. 127-128
- (12) AFNOR Certification "Guide de transition ISO9001 :2015 pour les petites et très petites entreprises" novembre 2016
- (13) Durant la vie d'un processus surviendra un décentrage (appelé "shift" en anglais) qui est estimé à 1,5 Sigma. On parle alors d'un Sigma long terme (LT) Vs un Sigma court terme (CT) où Sigma LT = Sigma CT - 1,5. Pour plus de précisions cf. "Six Sigma: comment l'appliquer" de Maurice PILLET / Eyrolles Août 2013 / Page 135
- (14) GE Annual Report 2000 page 4 http://www.ge.com/annual00/download/images/GEannual00.pdf
- (15) Les noms, chiffres et résultats ont été modifiés
- (16) En Dieu nous avons confiance, tous les autres doivent apporter des données

Pour prolonger ce sujet, inscrivezvous à l'atelier n°9 au Congrès International A3P.

#### Bibliographie

"Against the Gods: The Remarkable Story of Risk" de Peter I. Rernstein - John Wiley & Sons / 29 sentembre

"The Machine That Changed the World: The Story of Lean Production-Toyota's Secret Weapon in the Global Car Wars That Is Now Revolutionizing World Industry" de James P. Womack, Dan T. Jones et Daniel Roos – Free Press / 13 mars 2007

"Economic control of quality of manufactured product" de Walter A. Shewhart - Martino Fine Books / 25 avril

"Six Sigma: Comment l'appliquer" de Maurice Pillet -Evrolles / 29 août 2013

# Combien de valeurs sont nécessaires pour avoir un échantillon représentatif?

Par Catherine TUDAL - SOLADIS ctudal@soladis.fr

ette question de taille d'échantillon, nombreux industriels se la posent... Formulée de facon implicite par le passé, cette exigence apparait à présent comme parfaitement explicite dans de nombreuses références normatives. Par exemple, la norme ISO 13485<sup>(1)</sup> exige lors de la vérification et de la validation de la conception du développement des dispositifs médicaux doit "L'organisme documenter les plans de validation qui comprennent les méthodes, les critères



d'acceptation et, lorsqu'approprié, les techniques statistiques accompagnées d'une justification de la taille d'échantillonnage.".

> Or, il n'existe pas de formule unique, reconnue, indiscutable et applicable à toutes les études pour calculer des tailles d'échantillon. L'effectif dépend en effet de nombreux éléments, liés à l'objectif et au déroulement de chaque étude. Les industriels se sentent alors parfois démunis devant cette exigence nécessitant des connaissances statistiques solides et surtout, une riqueur dans leur application

> Par ailleurs, la représentativité d'un échantillon n'est pas uniquement liée à sa taille. Elle dépend directement de la manière dont est construit le plan expérimental, qui doit éviter d'introduire des biais de sélection.

> Ainsi, derrière chaque problématique, l'industriel est tenu de répondre à un ensemble de questions afin de proposer un plan expérimental pertinent et adapté qui répondra à sa problématique, dans le respect de ses contraintes.

> Cet article traite tout d'abord de la mise en place du plan expérimental, puis aborde la notion de taille d'échantillon pour les variables quantitatives et qualitatives. Des focus sont effectués sur certaines thématiques, comme par exemple la norme ISO 2859-1.

Juillet 2019 | **La Vague** N°62 | **19 18 | La Vague** N° 62 | Juillet 2019

# 1. Le plan experimental comme base de discussion

Le choix du plan expérimental est l'élément de base par lequel démarrer ; en effet, il est essentiel de construire une matrice d'expériences qui permettra de répondre à l'objectif. Pour cela, différentes questions sont soulevées ; la démarche QQOQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi) peut être appliquée pour guider la réflexion.

# 1.1 Pourquoi réalise-t-on cette étude?

C'est la question centrale à se poser : quel est l'objectif de l'étude ? Pourquoi a-t-on prévu de lancer cette étude, que cherche-t-on à montrer ?

La formulation précise et correcte de l'objectif permettra de s'orienter vers l'approche statistique adéquate. Différentes familles de méthodes statistiques peuvent être utilisées, comme par exemple :

- Des méthodes descriptives, permettant de mesurer la performance d'un procédé, d'un équipement, ou d'analyser un historique de résultats...
- Des méthodes exploratoires, permettant l'étude des interactions entre les paramètres d'un procédé, ou la recherche de l'impact des paramètres d'un procédé sur un historique de résultats...
- Des méthodes décisionnelles, permettant l'évaluation de l'impact (ou du non-impact) d'un changement, la mesure de l'influence de facteurs et de leurs interactions sur une réponse...

Formuler correctement l'objectif permettra également de définir un objectif chiffré. Par exemple, lorsque l'on souhaite estimer une moyenne, il est nécessaire d'avoir une idée de la précision attendue. Ou lorsqu'une amélioration est attendue, il faut chiffrer l'ordre de grandeur de la différence que l'on va chercher à détecter.

# 1.2 Avec qui et quand?

Ces questions concernent la planification et sont importantes pour que l'étude se déroule sereinement.

Le planning et le facteur humain constituent parfois des contraintes importantes dans l'élaboration du plan expérimental. Ces contraintes peuvent être directes (nombre limité d'opérateurs, de machines...) ou indirectes (choix économique de réaliser les tests sur un temps limité). Par exemple, si le technicien de laboratoire peut tester au maximum 10 échantillons par série, il est nécessaire de prévoir un plan expérimental prenant en compte un facteur série que l'on appellera facteur "bloc".

De plus, étaler les essais dans le temps peut avoir pour conséquence la création d'un facteur de "bruit" qui rendra l'expérience moins performante. Il est alors possible que l'étude soit biaisée et devienne non concluante. Par exemple : on souhaite comparer 2 équipements HPLC. Pour cela, on teste x fois un échantillon sur le premier HPLC. La semaine suivante, on teste x fois le même échantillon sur l'autre HPLC. Si on constate un écart, est-il dû à une différence entre les 2 équipements ou à une instabilité de l'échantillon au cours du temps ? Ce plan expérimental n'est donc pas adapté : les 2 facteurs varient simultanément et sont alors appelés "confondus".

Lorsque plusieurs contraintes de temps ou de ressources se superposent, une analyse des potentiels facteurs de confusion doit être effectuée en amont afin d'écarter ou de limiter les biais dans l'analyse.

#### 1.3 Quoi et où?

Derrière ce "quoi ?" se cachent 2 questions.

#### • Quels échantillons (quoi ?) et à quels stades (où ?)

Sur quel(s) produit(s) sera menée l'étude ? Sur quel(s) lot(s) ? Sur quel(s) stade(s) de fabrication? ... Une réflexion doit être menée afin de définir la stratégie d'approche et l'évaluer en terme de risques : risque qualité, risque client, risque industriel... En effet, il est toujours préférable d'un point de vue financier de diminuer le nombre d'expériences en rationnalisant le choix des échantillons testés, mais il faut également se poser la question de la pertinence d'une approche "worst case". Est-ce défendable d'un point de vue qualité ? Est-ce que le client peut le reprocher ? Est-ce que l'entreprise ne va pas passer à côté d'informations intéressante ? Ces réflexions doivent être partagées entre les experts produit et qualité.

#### • Quelle méthode de mesure ?

Il est généralement possible de mesurer de nombreuses choses sur les échantillons! L'idée est donc de choisir la méthode de mesure la plus adaptée afin de répondre à l'objectif de l'étude. Si l'on souhaite valider l'homogénéité d'un produit, quelle(s) méthode(s) analytique(s) choisir pour décrire ce paramètre? Dans certains cas, il est possible de retenir plusieurs outils ou méthodes de mesure, mais certains choix peuvent s'avérer plus pertinents que les autres (ex: dispersion d'un composant organique dans une solution aqueuse).

# 1.4 Comment?

L'approche du "comment ?" est différente si l'étude est analytique ou numérative.

Une étude est dite analytique lorsqu'il n'existe pas de population finie et identifiée : l'analyse est effectuée sur un échantillon généralement construit pour l'étude.

Par exemple, on souhaite vérifier l'homogénéité d'une solution vrac dans une cuve. Comment sélectionner les échantillons pour être représentatif de l'ensemble de la cuve ? Cette question est ici aussi essentielle et l'industriel y répondra, entre autres, en fonction du type de cuve et des moyens qu'il a pour échantillonner sa solution.

Une étude est dite numérative lorsque qu'elle est menée à partir d'une population finie et identifiée, dans laquelle on sélectionne un échantillon

Par exemple, on souhaite contrôler des unités fabriquées afin de s'assurer de l'absence de défauts. Comment bien sélectionner l'échantillon pour être représentatif du lot dans son ensemble ? Cette question est essentielle pour garantir la représentativité de l'échantillon et l'industriel y répondra en fonction de la taille du lot, mais également de la manière dont son lot a été fabriqué et ses stratégies d'échantillonnage possibles.

Il peut alors décider d'utiliser une approche raisonnée et rationnelle pour être représentatif, ou faire confiance au hasard : l'aléatoire est une très bonne méthode pour obtenir une bonne représentativité et il existe des tables de nombres au hasard permettant de travailler dans des conditions aléatoires maîtrisées.

La difficulté dans le hasard est qu'il est difficile à appliquer lorsqu'un facteur humain entre en jeu. De nombreuses études (2) ont démontré que le cerveau humain n'est pas capable de générer de façon correcte des nombres aléatoires. Même avec la meilleure volonté, son choix sera altéré par des biais de perception qui influenceront sa décision : biais liés à son interprétation de la situation, ses *a priori*, ses choix précédents, son raisonnement, sa culture... C'est pourquoi il faut toujours privilégier, dans la mesure du possible, un outil permettant de générer une vraie sélection aléatoire.

# 1.5 Structure du plan expérimental et combien?

Une fois ces différentes questions abordées, la structure du plan expérimental peut être élaborée, répondant à l'objectif et tenant compte des contraintes.

A partir de ce plan expérimental et de l'objectif de l'étude, le statisticien va déduire quelle méthode statistique est la plus adaptée à la problématique.

Il pourra alors (enfin !) aborder la notion d'effectif et répondre à la question initiale : "Combien ?"

Par la suite, un postulat sera fait sur l'absence de biais apporté dans le plan expérimental.

#### 2. Contrôles par mesure

De nombreuses normes exigent des tailles d'échantillons adaptées et demandent aux industriels de justifier leur choix. Il est en effet important de bien calculer une taille d'échantillon avant la conduite d'une étude afin d'avoir une forte chance de mettre en évidence le résultat recherché, de manière statistiquement significative. C'est ce qu'on appelle en statistique, la puissance. Une taille d'échantillon inadaptée (en général trop petite) peut avoir des conséquences sur la significativité des résultats statistiques, et donc sur les conclusions de l'étude.

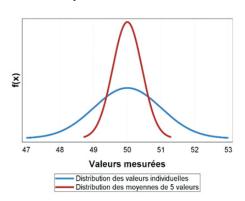
La qualité de l'étude dépend donc directement du nombre d'échantillons testés (ou du nombre de tests à faire). D'autres paramètres entre également en compte : le risque d'erreur et la valeur ou différence attendue sur le critère mesuré. C'est pourquoi il n'est pas forcément nécessaire de systématiser des échantillons de grande taille. Dans certains domaines, une grande taille d'échantillon peut aussi fragiliser la faisabilité de l'étude.

## 2.1 La fluctuation d'échantillonnage

Au-delà des contraintes réglementaires évidentes, le choix d'un échantillon de taille adaptée conditionne la qualité de l'étude : plus il y aura de mesures, plus l'étude sera précise. Mais de quel niveau de précision a-t-on vraiment besoin ?

L'analyse d'un échantillon donne une "estimation ponctuelle" des paramètres de la population dont il est issu ; cette estimation va changer lors de l'analyse d'un autre échantillon, mais en fluctuant toujours autour de la même tendance centrale. On appelle cela la "Fluctuation d'échantillonnage". Par exemple, on peut mesurer 5 fois la teneur d'une solution : 50,3 – 51,2 – 50,4 – 49,1 – 48,8 ng/ml, ce qui donne une moyenne de 49,96 ng/ml. Si on effectue à nouveau 5 mesures, celles-ci vont être différentes, par exemple : 50,5 – 49,3 – 50,3 – 51,4 – 52,2 ng/mL, ce qui donne une moyenne de 50,74. La distribution des moyennes va être moins dispersée que la distribution des valeurs individuelles, et donc plus proche de la "vraie" valeur (bien que cette dernière soit rarement connue).

Le graphique ci-dessous permet d'illustrer la précision d'une moyenne de 5 valeurs (courbe rouge) sélectionnées aléatoirement dans une distribution de valeurs individuelles (courbe bleue = simulation d'une loi normale de moyenne 50 et d'écart-type 1). Ainsi, la moyenne de 5 valeurs sera généralement entre 49 et 51. Cette précision est-elle satisfaisante au vu de l'objectif de l'étude ?



On utilise généralement les intervalles de confiance pour avoir une connaissance a priori de la précision du résultat final. Par exemple, on souhaite estimer le nombre de mesures à faire pour calculer une moyenne; on a mesuré auparavant la variabilité des résultats et l'écart-type est de 0,88. On peut utiliser la formule de l'intervalle de confiance de la moyenne pour estimer la précision en fonction du nombre de mesures :

$$IC_{95\%} = m_0 \pm t_{(1-\alpha/2; n-1)} \times s/\sqrt{n}$$

Avec

m<sub>o</sub>: moyenne de l'échantillon

t: fractile de la loi de Student

α: risque d'erreur

n: taille de l'échantillon

s: écart-type de l'échantillon

Ainsi, si l'on effectue 5 tests, la moyenne fluctuera autour de sa valeur de :

 $\pm t_{(1-\alpha/2; n-1)} \times s/\sqrt{n} = \pm 2,776 \times 0,88/\sqrt{5} = 1,09$  unités, dans 95% des cas (alpha=5%)

Si l'on effectue 10 tests, la moyenne fluctuera autour de sa valeur de :  $\pm t_{(1-\alpha/2;n-1)} \times s/\sqrt{n} = \pm 2,262 \times 0,88/\sqrt{10} = 0,63$  unités, dans 95% des cas (alpha=5%)

Si l'on effectue 20 tests, la moyenne fluctuera autour de sa valeur de :  $\pm t_{(1-\alpha/2;n-1)} \times s/\sqrt{n} = \pm 2,093 \times 0,88/\sqrt{20} = 0,41$  unités, dans 95% des cas (alpha=5%)

Plus le nombre de tests augmente, meilleure est la précision et donc l'intervalle de confiance se resserre ; cependant, le gain de précision n'est pas lié de façon linéaire au nombre de mesures.

Ainsi, l'objectif de l'étude doit clairement formuler les attentes en termes de précision du résultat recherché.

# 2.2 Les risques de se tromper (dit "risque d'erreur")

Il est essentiel d'avoir à l'esprit que travailler avec un échantillon induit systématiquement deux risques de se tromper, et deux chances de prendre la bonne décision.

Le tableau suivant permet de visualiser les 4 conclusions possibles :

		Décision prise		
		Pas de différence observée	Différence observée	
Dans la réalité	Différence existante	Conclusion erronée	Conclusion exacte	
	Pas de différence existante	Conclusion exacte	Conclusion erronée	

Ces risques de se tromper font intégralement partie de toute étude basée sur un échantillon ; on cherchera toujours à les limiter.

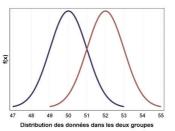
# 2.3 Illustration de la puissance d'un test de comparaison

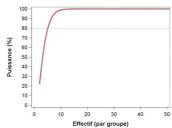
Il est nécessaire de calculer a priori des tailles d'échantillons afin d'obtenir une puissance statistique suffisante. La puissance, c'est la capacité d'un test ou d'un modèle à mettre en évidence la différence recherchée, si elle existe, entre plusieurs populations.

Par exemple, si la puissance d'un plan expérimental choisi est de 50% pour une différence recherchée de 1  $\mu$ g/ml, cela signifie que l'analyse de ce plan permettra de conclure à une différence significative entre les groupes seulement une fois sur deux, si cette différence est réellement de 1  $\mu$ g/ml.

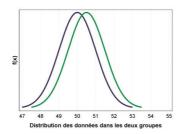
Ainsi, il y a une chance sur deux que le plan ne mette pas en évidence la différence de 1 µg/ml, ce qui engendre une perte de temps, d'argent, et des doutes sur l'efficacité de l'obiet de l'étude.

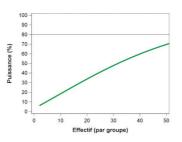
Dans le cadre d'un test de comparaison de 2 populations, un échantillon de petite taille pourra mettre en évidence des différences plutôt marquées entre les deux groupes :





En revanche, pour mettre en évidence des différences très fines entre les deux groupes, il faut nécessairement un échantillon de grande taille. Comme le montre le graphique suivant, en effectuant 50 tests dans chaque groupe, une différence de 0,5 unités ne sera détectée que dans 70% des cas :





Une réflexion s'impose à présent : même en s'affranchissant de tous biais liés à la procédure d'échantillonnage et à la reproductibilité des études, quelle différence est pertinente d'un point de vue scientifique ? Est-il vraiment pertinent d'étudier un si faible effet ?

#### 2.4 Les tests d'équivalence

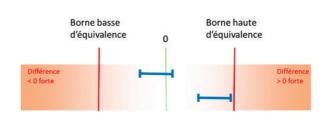
Les tests statistiques ont une utilité répondant à un objectif précis. Ils doivent être utilisés dans leur contexte d'application, et à bon escient. Les tests de comparaison, couramment répandus dans les logiciels, peuvent être utilisés lorsque l'objectif de l'étude est de mettre en évidence des différences de distribution d'une mesure entre plusieurs populations.

Par exemple, lors de la comparaison d'une moyenne sur 2 groupes, et lorsque le test est significatif (par exemple, p-value = 0,01 < 0,05), cela signifie que la différence observée entre les deux moyennes lors de l'étude a 1% de chance d'être observée "par hasard", si les deux groupes étaient issus de la même population initiale. La probabilité étant faible, on en conclut qu'il est préférable de rejeter l'hypothèse d'égalité des moyennes (H0). Lorsque la p-value est élevée, le test est non-concluant, car il ne permet pas de mettre en évidence de différence entre les deux groupes. Mais cela ne signifie pas pour autant qu'il n'y en a pas ! Cela signifie que les mesures effectuées sur cet échantillon n'ont pas permis de détecter de différence (étant données les fluctuations d'échantillonnage, une autre expérience pourrait peut-être permettre d'en détecter une).

En statistique industrielle, il est fréquent de devoir montrer l'absence d'impact d'un changement. Dans ce cas, il faut privilégier les tests d'équivalence. Ces derniers se basent sur la comparaison d'un intervalle de confiance à des bornes d'équivalence fixées.

Par exemple, lors de la comparaison de 2 moyennes, si l'intervalle

de confiance de la différence est compris dans les bornes d'équivalence, il est possible de conclure à l'équivalence :



En revanche, si l'intervalle de confiance de la différence coupe l'une des bornes d'équivalence, l'échantillon ne permettra pas de conclure à l'équivalence :



Mais cela ne signifie pas pour autant qu'il y a une différence! Cela signifie que les mesures effectuées sur cet échantillon n'ont pas permis de mettre en évidence l'équivalence (étant données les fluctuations d'échantillonnage, une autre expérience pourrait peut-être permettre de la démontrer).

La difficulté des tests d'équivalence réside dans le choix de bornes d'équivalence adaptées. Elles sont fondamentales car impactent directement le résultat du test statistique. Elles doivent être fixées au regard de la connaissance que l'industriel a sur ses méthodes, son procédé, ainsi que sur le risque industriel, client et qualité. Comme pour un test de comparaison, le calcul de la puissance du test d'équivalence est fortement recommandé.

#### 2.5 Les autres outils

Dans un objectif exploratoire, il faut se poser la question de la pertinence de l'utilisation systématique des tests statistiques. La "preuve statistique" n'est pas forcément apportée par une p-value; l'expert peut s'appuyer sur des outils descriptifs tels que les Boxplots, ou mesurer la force de l'effet via des mesures d'effect size<sup>(3)</sup>. Ainsi, en combinant les outils statistiques avec son expertise métier et son recul de la situation, il pourra en tirer des conclusions solides, basées sur son expérience et non uniquement sur un échantillon dont les résultats pourraient être remis en cause lors d'une nouvelle expérience (cette fameuse fluctuation d'échantillonnage...).

Enfin, les méthodes bayésiennes remettent également en cause l'utilisation systématique de la p-value, propre à chacune des études. Là où l'approche fréquentiste s'appuie sur une estimation ponctuelle d'un paramètre, l'approche bayésienne consiste à s'appuyer sur un ensemble de connaissances déjà disponible sur l'objet d'étude (issue de la littérature ou d'une étude pilote, chacune restant sujette aux fluctuations d'échantillonnage). Cet ensemble de connaissances

permet d'estimer une distribution a priori des données déjà connues, puis de la combiner aux résultats obtenus de la nouvelle étude menée afin d'obtenir une distribution a posteriori qui sera utilisée pour estimer des probabilités et des intervalles de crédibilité... La difficulté de cette approche consiste à identifier les études de qualité ayant été réalisées auparavant sur le sujet afin de définir la distribution a priori, celle-ci ayant un impact plus ou moins fort sur les résultats finaux.

# 3. Contrôle par attributs : intérêt et limite de la norme ISO 2859-1

Le contrôle par attribut consiste à noter la présence ou l'absence d'une caractéristique pour chaque pièce. Par exemple, la présence de défauts sur des unités conditionnées.

La norme ISO 2859-1<sup>(4)</sup> est alors vue par beaucoup comme une référence en termes d'effectifs d'échantillonnage, mais dans quels cas peut-elle être utilisée ? Quels sont ses apports, mais surtout, quelles sont ses limites ?

# 3.1 Explication de la norme ISO 2859-1

La norme ISO 2859-1<sup>(4)</sup> (ou son équivalent américain ANSI/ASQ Z1.4–2003) s'applique pour contrôler des séries continues de lots. En fonction de la taille du lot, elle indique l'effectif de l'échantillon à contrôler, ainsi que les critères à appliquer.

Mais avant d'appliquer les guidelines de cette norme, il est nécessaire de se positionner sur un certain nombre de points :

- Quel niveau de contrôle choisir ? Le niveau II, souvent utilisé par défaut, ou un autre niveau ?
- Est-ce que l'on souhaite faire un échantillonnage simple, double, multiple ?
- Quel Niveau de Qualité Acceptable (seuil NQA) choisir ?

Le choix du NQA est évidemment l'élément essentiel dans la mise en place d'un contrôle par attribut. Il doit être fixé avec la plus grande vigilance, en fonction du risque client (afin de ne pas libérer à tort des lots qui ne seraient pas acceptables pour le client) mais également en fonction du risque fournisseur (est-on capable de produire avec un très haut niveau de qualité?). Afin de fixer ce NQA, il est indispensable de consulter les risques clients et risques fournisseurs donnés à la fin de la norme. Il est également possible de s'appuyer sur les courbes d'efficacité qui donnent une vision plus dynamique de la performance du plan de contrôle (courbes présentant la probabilité d'acceptation du lot en fonction du pourcentage de défauts dans le lot).

Par exemple, en échantillonnage simple, contrôle normal, pour un échantillon de 125 unités (lettre-code K) et un NQA de 1, le tableau indique qu'il est possible d'accepter jusqu'à 3 défauts. A partir de 4 défauts, le lot doit être refusé. Le tableau des valeurs calculées des courbes d'efficacité pour la lettre-code K indique les informations suivantes:

- Pour une probabilité d'acceptation de 95%, le taux de défaut dans le lot est de 1,1%. Cela signifie qu'un lot présentant 1,1 % de défaut sera accepté dans 95% des cas.
- Pour une probabilité d'acceptation de 50%, le taux de défaut dans le lot est de 2,9%. Cela signifie qu'un lot présentant 2,9 % de défaut sera accepté une fois sur 2.
- Pour une probabilité d'acceptation de 10%, le taux de défaut

CPV / STATISTIQUES

**CPV / STATISTIQUES** 

dans le lot est de 5,3%. Cela signifie qu'un lot présentant 5,3 % de défaut sera accepté dans moins de 10% des cas. Ce chiffre se retrouve également dans le tableau de la Qualité du risque client en contrôle normal.

On ne connait bien évidemment pas la quantité de défauts dans les lots. Mais cette courbe d'efficacité nous renseigne sur des informations essentielles : entre 1,1 et 5,3 % de défauts, il y aura une incertitude sur l'acceptation ou non du lot, et le lot sera généralement refusé s'il présente plus de 5,3% de défauts. Etant donné ces informations, il s'agit de savoir si ces chiffres sont en accord avec les exigences qualité du procédé.

A noter qu'il faut également prendre en compte la sévérité des contrôles. Lorsque les tests en contrôle normal montrent un niveau de qualité insuffisant, il est nécessaire de passer en contrôle renforcé. Les règles de changement de niveaux de sévérité font pleinement partie des procédures d'échantillonnage, et sont obligatoires.

# 3.2 Limites à l'application de cette norme

Lors d'opérations de qualification d'équipements ou de validation de procédés (validation du conditionnement, de la mise sous forme pharmaceutique...), il faut parfois démontrer que l'équipement (ou le procédé) est capable de produire des unités présentant un faible nombre de défauts. Cette norme, pourtant très informative, n'est pas un outil recommandé pour déterminer l'effectif qui permettra de prouver que le niveau de qualité est celui attendu.

La première raison est liée au champ d'utilisation de cette norme : elle spécifie l'échantillonnage pour l'acceptation ou la non-acceptation de lots, lors de contrôles par attributs d'une série continue de lots. Cette norme n'est initialement pas adaptée pour des lots isolés, même s'il est toléré de l'utiliser en consultant les courbes d'efficacités.

De plus, il faut être conscient que la norme "accepte" des défauts : on parle de NQA en tant que Niveau de Qualité *Acceptable*. Parfois, certains industriels font le choix de se positionner au niveau de contrôle "le plus sévère". En pratique, cela se traduit par un contrôle de 2000 échantillons avec un NQA fixé à 0.01 et le refus du lot s'il y a 1 défaut. Si l'industriel fait au contraire le choix d'accepter le lot, cela signifie qu'il juge acceptable d'observer 1 défaut sur 10 000, en moyenne. . Dans le cadre d'une opération de qualification ou de validation, ce positionnement est discutable. Il serait en effet plus pertinent d'estimer la proportion de défauts dans le lot, et de fixer une limite acceptable en fonction des performances du procédé, des exigences qualité, et des attentes internes ou externes.

# 3.3 Alors, que faire ? Mesurer les performances du procédé

L'approche proposée ci-dessous est une approche conservative pouvant être retenue.

Des essais préliminaires sont nécessaires afin de comprendre les variations potentielles sur la mesure de la performance et ainsi juger du niveau de maitrise actuel. Une fois de plus, afin d'évaluer la performance du procédé, il s'agit de déterminer combien d'échantillons seront nécessaires pour juger la performance. Les intervalles de confiance

sont encore un bon outil pour répondre à cet objectif. Il est en effet possible d'utiliser la formule conservative de l'intervalle de confiance de Clopper and Pearson<sup>(5)</sup>

$$\left[\left(1+\frac{(n-x+1)\times F(1-\alpha/2;2n-2x+2;2x)}{x}\right)^{-1}; \left(1+\frac{n-x}{(x+1)\times F(1-\alpha/2;2x+2;2n-2x)}\right)^{-1}\right]$$

Avec:

n: nombre total de valeurs

x: nombre de réponses positives

a: risque d'erreur

F: loi de Fisher

Par exemple, on considère une mireuse automatique avec un taux de détection garanti par le fabricant supérieur à 90%.

Est-ce que 100 échantillons sont suffisants pour tester la machine ? L'intervalle de confiance bilatéral à 95% de 90,0% est [82,4%; 95,1%]. Cela signifie que si l'on effectue plusieurs fois des tests sur 100 échantillons, les proportions seront généralement trouvées entre 82,4% et 95,1%. Si l'on obtient un pourcentage supérieur à 95,1%, cela signifie que le taux de détection est supérieur à 90,0% (au risque de se tromper dans 2,5% des cas). A l'inverse, si l'on obtient un pourcentage inférieur à 82,4%, cela signifie que le taux de détection est inférieur à 90,0% (au risque de se tromper dans 2,5% des cas).

Ainsi, si 100 échantillons défectueux sont testés, le critère d'acceptabilité peut être d'obtenir au moins 96 unités défectueuses détectées, afin de garantir un taux de détection de 90%. Si ce critère parait trop restrictif, il est bien évidemment possible d'augmenter la taille de l'échantillon, car cela diminue l'intervalle de confiance, et rend le critère plus accessible.

#### **Conclusion**

La taille d'échantillon est souvent une question centrale dans les études statistiques; Pour mettre en place une étude pertinente et adaptée, il faut nécessairement formuler clairement l'objectif, puis définir la structure du plan expérimental qui pourra être appliqué. Par la suite, la notion d'effectif pourra être abordée.

Que le paramètre mesuré soit qualitatif ou quantitatif, des outils statistiques (tels que les intervalles de confiance ou la puissance, entre autres) permettent de s'assurer que l'effectif choisi répondra à l'objectif avec un risque connu. Ces outils statistiques doivent être compris pour être utilisés à bon escient. Chaque test statistique a un domaine d'application précis, et doit être utilisé dans ce cadre.

Comme tout outil, pour qu'ils soient utiles et performants, il faut qu'ils soient utilisés

conformément à leurs objectifs et dans le respect de leurs conditions d'application; mais il faut également que la personne qui les utilise apporte son savoir-faire, son expertise et sa connaissance. Ainsi, c'est la combinaison des compétences de l'utilisateur et de l'adéquation de l'outil qui fera la pertinence de l'étude.

Merci à ceux ayant contribué à la rédaction de cet article : Marine Ragot, Marine Dufournet, Françoise Guérillot-Maire, Florian Kroell, Laura Turbatu, François Conesa.

# Bibliographie

- (1) "norme internationale de gestion de la qualité des dispositifs médicaux" ISO 13485, avril 2016
- $\textbf{(2)} \ "Logique et \ Calcul Le \ has ard \ g\'eom\'etrique \ n'existe \ pas \ !" \ Pour \ la \ science n° \ 341 \ mars \ 2006$
- (3) "Pvalues, the 'gold standard' of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume"

  Nature, 13 février 2014
- (4) "Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs" NF ISO 2859-1, avril 2000
- (5) "Statistical Intervals A Guide for Practitioners" Gérald J. HAHN and William Q. MEEKER, 1991



Internally funded initiative.

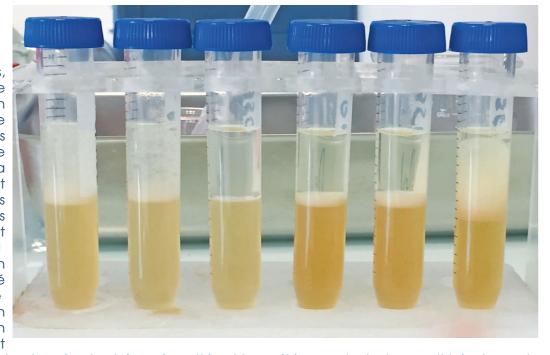
Focuses on supporting fisheries worldwide and ensuring the genetic diversity of the horseshoe crab.



# Exploiter la donnée pour optimiser le pilotage d'un procédé.

Par Yann TUDAL - SANOFI yann.tudal@sanofi.com

e plus en plus d'outils, d'équipements, capteurs... sont en générer de pour la donnée. Ces permettent de créer de l'information et de la connaissance, sont extrêmement riches et bénéfiques pour les entreprises qui se donnent les moyens de les exploiter! Un projet d'exploitation des données a été mené par Sanofi afin d'affiner le procédé de fabrication d'un antibiotique dans lequel un phénomène d'émulsion est



observé. Grâce à l'analyse des données, le phénomène d'émulsion a été compris et mieux maîtrisé, et un gain de productivité a été constaté. Cet exemple est une belle illustration d'amélioration continue, qui a été visible et bénéfique pour tous les acteurs du projet.

# 1. Présentation du site et du projet

Le site SANOFI de Saint-Aubin-Lès-Elbeuf est spécialisé dans la production de molécules par voie de fermentation en grand volume à destination de clients interne (antibiotique, milieu enzymatique) et externe (vitamine) des industries de Santé.

Deux grands secteurs se distinguent sur ce site : la fermentation, en charge de la production des molécules d'intérêt ; l'extraction, en charge de l'isolement et de la purification de ces molécules à partir des mouts de fermentation. Les équipements (hors Utilités) sont dédiés par produit. Chaque atelier pilote ses procédés avec des systèmes de supervision centralisés dont les données sont historisées. Les ateliers et leurs fournisseurs internes sont coordonnés mais indépendants, leurs données sont donc captées sur différents supports.

Dans le cas de l'antibiotique, les molécules d'intérêt sont produites par fermentation dans un atelier, puis le mout est transféré dans l'atelier suivant pour isoler les molécules d'intérêt de la matrice de fermentation. Le produit d'abord filtré subit une extraction liquide-liquide pour migrer les molécules de la phase aqueuse vers une phase organique. Une fois en phase organique, il est aisé de concentrer puis de cristalliser le produit avant de le transférer vers d'autres étapes de traitement. •••

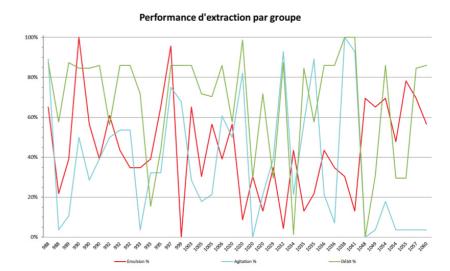


Figure 1: Performance d'extraction par groupe

Lors de la mise en contact avec le solvant, il se forme une émulsion un peu comme une mayonnaise. Une partie de cette émulsion est entrainée dans les étapes en aval avant d'être éliminée, cela provoque une perte de productivité par encrassement et une perte de rendement par l'élimination de l'émulsion contenant du produit. C'est un phénomène connu, intrinsèque au procédé et celui-ci est conçu pour être piloté en tenant compte de cette émulsion. Cependant, dans une recherche d'amélioration continue et de performance accrue, cette émulsion est devenue une vraie problématique et un projet a été lancé afin de comprendre ce phénomène et de le maitriser au mieux.

# 2. Démarche

Pour étudier le phénomène d'émulsion, la démarche a débuté par la cartographie du procédé avec l'aide des principaux référents de ce produit et notre expert en analyse multivariée. L'ensemble des éléments entrants a été répertorié ainsi que l'ensemble des variables captées par les différents processus. Chaque donnée a été catégorisée selon sa nature et sa source.

Le recueil des données et la constitution de la base de données a été une étape essentielle du projet et certainement la plus chronophage. Les données sont générées et captées sous des formats multiples, et nécessite souvent l'implication de plusieurs acteurs.

En parallèle, la méthodologie à dérouler a été choisie, sous le regard éclairé de notre référent en statistique. L'approche retenue consiste à effectuer une première analyse en ACP (Analyse en Composantes Principales) permettant de décrire les données, suivie d'une PLS (Part Least Square ou régression des moindres carrés) permettant de d'étudier la correspondance entre les données (x) et une réponse choisie (y).

Le choix des réponses est une étape importante qui conditionne la durée nécessaire au traitement des données. En effet, chaque réponse est étudiée dans une analyse distincte afin d'identifier les paramètres influents qui lui sont propres. Bien sûr, les premières réponses identifiées sont celles qui présentent une spécification (teneur, rendement, volume, etc...) et viennent ensuite les réponses qui correspondent au confort de pilotage (valeur d'émulsion, temps

de séjour de certaines étapes,...). Les réponses répondant à des spécifications sont souvent très resserrées sur une valeur dans un souci de fiabilité et reproductibilité et, de ce fait présentent une variabilité très limitée. La seconde population de réponses peut être plus intéressante car moins centrée sur une valeur cible et donc avec une variabilité permettant d'observer plus de nuances.

#### 3. Constitution de la base de données

Le choix de la période sur laquelle les données ont été captées a été fait par rapport aux évolutions du procédé afin de garantir une homogénéité dans le pilotage de celui-ci. Comme on cherche à identifier des sources de variabilité, autant éliminer les variations déjà connues

Une première problématique a été de redonner de la signification à des réponses dont les valeurs sont influencées par le pilotage de certaines étapes. Dans notre cas, l'émulsion est subie, sa valeur est utilisée pour piloter l'étape d'extraction liquide-liquide. Une valeur de 5 permet une bonne mise en contact des phases à cette étape; mais la limitation de cette valeur est nécessaire pour éviter des phénomènes d'engorgement de la colonne et les aspects négatifs évoqués ci-avant. Cette limitation est réalisée en agissant sur les débits d'alimentation et la vitesse d'agitation. Ainsi, un jour où il y a plus d'émulsion, on observera une émulsion à 5 avec une agitation à 2 et une alimentation à 3. Et, a contrario, un jour avec moins d'émulsion, on aura une valeur à 5 mais avec une agitation à 8 et une alimentation à 9 (cf figure 1).

Bien sûr, il y a aussi des cas extrêmes où la valeur d'émulsion est audelà de ce que le pilotage corrige et où on aura des valeurs de 2 ou de 8 mais ces cas sont trop rares pour ne baser l'étude que sur eux. Il a donc fallu créer un indicateur qui soit la résultante de ces trois paramètres et qui permette de coter le régime de fonctionnement de cette étape (cf figure2).

Une première liste des opérations de production a pu être établie avec une cotation du régime de fonctionnement, et ainsi déterminer les pires et les meilleurs cas sur la période d'étude. Quatre "bonnes" opérations et quatre "mauvaises" ont été choisies pour réaliser un premier jeu de données, tester nos méthodes de récupération de ....

# 

Figure 2: Productions ordonnés par performance d'extraction

données et mesurer le temps nécessaire à ce captage.

Cet exercice de récupération a permis de juger de la facilité de récupération des données, de leur qualité, et du temps estimé pour les regrouper. En effet, l'exercice est très différent lorsqu'elles sont stockées informatiquement ou lorsqu'elles sont archivées dans une fiche de travail dans un registre de suivi.

De plus, un certain nombre de données est enregistré de façon dynamique, comme un profil de température ou de pression durant le cycle de fermentation. Une réflexion a été menée sur comment réduire ces flux de données à quelques valeurs caractéristiques et pertinentes qui résument correctement le déroulé d'un cycle et qui permettent de comparer des cycles aux autres. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce n'est pas un exercice évident, car l'habitude est de comparer des valeurs "résultats" comme un poids de produit ou une concentration mais rarement de synthétiser une courbe de tendance à une ou deux valeurs. Cet exercice nous a également obligés à repenser les valeurs suivies en cours de production : devait-on utiliser une valeur de transfert de gaz à un jalon de temps, ou relever l'âge d'atteinte de cette valeur, ou calculer la pente de sa courbe, etc... Dans certains cas, des outils ont dû être créés afin de traiter les données brutes et isoler de façon fiable et répétable les paramètres retenus pour l'étude.

Une fois cette première base de données réalisée, le temps nécessaire par unité (1 ligne de la base) a pu être quantifié. La taille de l'étude

à mener a été déterminée avec les décideurs selon les effectifs disponibles et la date cible de rendu de l'étude.

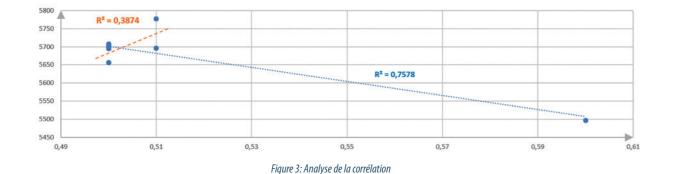
Finalement, une base de données a été constituée regroupant 151 mesures d'émulsion avec 140 paramètres, après 4 mois de recueil d'information.

La base ainsi constituée était trop importante pour être analysée en une passe. Les projections graphiques des données étaient surchargées et donc il était donc difficile de prendre du recul vis à vis des valeurs mathématiques. La base a donc été scindée en trois reprenant les principaux groupes de données : une avec les données continues de fermentation, une avec les données discrètes de fermentation et la dernière avec les données d'extraction. Chacune de ces bases utilise les mêmes données de réponses préalablement choisies.

#### 4. Analyses des bases

Les méthodes ACP et PLS permettent de révéler des corrélations dans des jeux de données qui n'en présentent pas toujours de façon évidente. Il est important, avant d'exploiter les bases, de contrôler que les données utilisées ne présentent ni de valeur atypique susceptible de forcer une corrélation, ni de corrélation déjà établie qui fausserait l'importance de paramètres.

Ci-dessous, des données illustrent ce concept : dans le graphique suivant *(cf. figure 3)*, la présence d'une valeur atypique peut donner l'impression d'une très bonne corrélation (régression en bleu) et d'un



Base de données globale

BDD USP Marqueurs Dynamiques

BDD DSP

BDD DSP

Figure 4: exemple de PLS

lien fort entre deux paramètres. Or, le retrait de cette valeur atypique modifie le sens et la force de cette corrélation (régression orange).

Sur chaque variable, une analyse univariée est lancée et un control de cohérence est effectué par le biais de boite à moustache (boxplot). Cet outil permet de visualiser les valeurs atypiques et de vérifier pour chacune s'il s'agit : d'une erreur de saisie, d'une valeur réelle mais correspondant à des conditions aberrantes de production ou s'il s'agit d'une valeur atypique mais pouvant être caractéristique d'une production en condition de routine.

Sur chaque base vérifiée, une analyse bi-variée est ensuite déroulée afin de contrôler les corrélations suspectées entre les variables deux à deux. C'est un moment important de l'étude, car au-delà de l'aspect préparatoire aux outils plus complexes, cette analyse permet de confirmer ou infirmer des relations pressenties par les équipes de production. C'est donc le moment de vérifier les a priori avec des données chiffrées et vérifiables, et de faire une première communication vers les opérationnels. L'intérêt de cette communication est aussi de présenter la différence entre des relations de causalité et des évènements concourants liés au rythme de production.

Après ces contrôles, l'analyse en composantes principales (ACP) peut être lancée. Elle permet de visualiser les corrélations entre les paramètres, mais également de refaire une évaluation des valeurs atypiques ; en effet, des valeurs peuvent se distinguer lors de l'ACP alors qu'elles n'étaient pas particulièrement mises en évidence lors des analyses univariées. Le but de l'ACP est de construire les axes d'un repère qui représentent au mieux les variations des données. En étudiant les axes, on évalue les liens entre les paramètres et on quantifie leurs importances. Le tri des VIP (Variable Importance in Projection) permet d'identifier les paramètres influents et ceux dont la variation n'a pas d'incidence sur les données.

A cette étape, il est possible d'identifier les relations de causalités entre les paramètres, au-delà de la problématique ciblée. En effet, l'analyse statistique permet de mettre en évidence la corrélation entre des paramètres. Cependant, cette corrélation peut avoir plusieurs raisons, et c'est en discutant avec les experts du procédé que l'on peut identifier les relations de "cause à effet" entre les paramètres corrélés.

L'ACP est donc une méthode descriptive permettant de visualiser la dispersion "naturelle" des données. Par la suite, une PLS est effectuée : la PLS est une méthode explicative permettant d'identifier les paramètres qui expliquent au mieux une réponse Y que l'on étudie, toujours à partir de nouveaux axes construits pour l'étude. Une première modélisation est lancée avec tous les paramètres : elle permet d'identifier les paramètres dont l'influence est négligeable sur la dispersion des données et qui peuvent être sortis de l'étude. Cette étape de tri permet de revoir la véracité de certaines idées reçues sur les influences des paramètres avec une réponse étudiée. Une fois la base réduite à ces paramètres influents essentiels, leur importance dans le procédé est mesurée.

(cf. figure 4)

Cette démarche a été appliquée aux 3 bases, et pour chaque réponse. Ainsi, nous avons pu resserrer le domaine d'investigation sur quelques paramètres qui ont été rassemblés dans une base de données de synthèse (une pour chaque réponse). L'analyse de ces bases de synthèse ont permis de redonner une pondération entre les éléments retenus précédemment et d'évaluer quels paramètres sont, in fine, les plus pertinents, et comment ils influent sur chaque réponse.

#### 5. Valorisation des résultats

Il n'y a pas de magie dans ces méthodes, la qualité des résultats obtenus dépend directement des données qui composent l'étude et parfois la vérité est ailleurs. En effet, certaines réponses ayant -----------------------

28 | La Vague N° 62 | Juillet 2019 | La Vague N° 62 | Juillet 2019

des spécifications n'ont pas été étudiées car elles étaient maîtrisées et donc peu variables... Or, certains paramètres de l'étude peuvent bien entendu les impacter. Il était important de mettre en évidence dans les conclusions de l'étude que l'ajustement de certains paramètres pour améliorer une réponse ne doit pas se faire au détriment d'une autre.

Dans notre cas, nous avons constaté également que les données sélectionnées dans cette étude n'expliquaient qu'une part limitée des phénomènes d'émulsion étudiés. Pour approfondir l'analyse, il faudrait donc replonger dans la définition des données à capter et s'interroger sur ce dont nous avons besoin mais que nous n'avons pas identifié à ce jour.

En revanche, sur la part expliquée de ces phénomènes, les leviers les plus influents ont été identifiés et ainsi des adaptations de modes de pilotage ont pu être proposées avec un argumentaire et des données quantifiées. En réinjectant les paramètres retenus en fin d'étude comme réponse dans les bases intermédiaires, nous avons pu constater les conséquences positives de leur modification et la qualité du pouvoir prédictif du modèle.

Par exemple, dans notre cas, l'habitude de pilotage était de réduire l'alimentation avant de réduire l'agitation pour limiter l'engorgement de la colonne en cas de poussée d'émulsion. L'étude nous a permis de démontrer qu'il fallait inverser cette pratique et que la perte de rendement (baisse d'agitation) était moins pénalisante que la perte de rythme (baisse du débit) sur la productivité globale de l'atelier.

#### **Conclusion**

Cette étude nous a apporté bien plus que de simples réponses à la problématique d'émulsion. Bien sûr, la mesure de l'influence des paramètres de pilotage sur ce phénomène a permis une meilleure réactivité dans les périodes de dérives. Mais, l'analyse des corrélations et l'identification de la non-influence d'autres paramètres nous ont également apportées un recul sur la connaissance que nous avions sur le procédé, ce qui participe grandement à sa maitrise.

Personnellement, je venais de rejoindre le site et l'équipe lorsque l'on m'a proposé de participer à ce chantier. Les questionnements, les recherches d'information et la visualisation des phénomènes liant les paramètres et les réponses m'ont permis d'avoir une connaissance du procédé et des acteurs du site avec lesquels j'aurai peut-être mis des années à acquérir dans une activité plus routinière. Je garde une satisfaction intacte de pouvoir continuer à appliquer ces méthodes en complément de l'analyse des procédés. Je reste prudent sur l'utilisation de ces méthodes et j'ai d'ailleurs une célèbre phrase du professeur et statisticien américain Aaron Levenstein affichée dans mon bureau : "Statistics are like a bikini. What they reveal is suggestive, but what they conceal is vital"

Il faut toujours garder un esprit critique et être guidé par le bon sens. Les chiffres seuls ne sont rien, leur interprétation éclairée est essentielle, et certaines analyses ne peuvent se faire qu'avec une bonne connaissance du domaine, une compréhension du sujet et du contexte de l'étude.

#### **Acronymes**

ACP: Analyse en Composantes Principales
PLS: Part Least Square

# Statistical modeling: The need for a reliable approach to improve process knowledge and understanding.

By Mannaig MACUMI- AKTEHOM mannaig.macumi@aktehom.com

ecause the production of biopharmaceutical products and the use of materials from mammalian origin for their manufacture carries a potential risk of presence of virus, viral safety is an factor in the manufacture of these products. Viral safety of biologics is an essential requirement for regulatory authorities, and to ensure the safety of the drug, inactivation and virus removal methods are required for production



The European Pharmacopoeia<sup>(1)</sup> and the United States Pharmacopoeia<sup>(2)</sup> define the requirements for viral safety of biological or biotechnology-based medicinal products from animal or human materials. The various analyses carried out on the raw materials, the intermediates and the finished product do not make it possible to guarantee by themselves the absence of contamination and for this reason, as defined in ICH Q5A (R1)<sup>(3)</sup> it is essential to assess the capacity of the production processes to clear infectious viruses in order to guarantee the safety of the product.

The different international regulations require that manufacturing processes be designed and controlled to assure that in-process materials and the finished product meet predetermined quality requirements. And so, it is required for specific process steps to demonstrate the achievement of viral safety obtained by inactivation or virus removal methods.

This predetermined quality requirement shall be ensured consistently and reliably. What better way to demonstrate control of viral safety than building a predictive process modeling of the inactivation step, which results in a product meeting this attribute.

The way of demonstration consists of four major stages, illustrated in the opposite figure.

Juillet 2019 | **La Vague** N°62 | **31** 

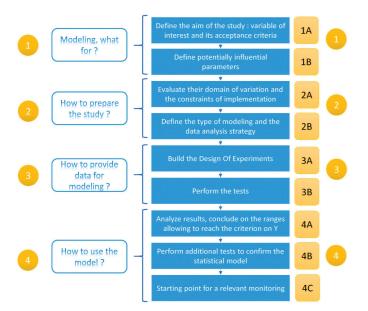


Fig 1: Steps for modeling

# 1. Modeling, what for?

# 1.1 Define the aim of the study: variable of interest and its acceptance criteria

Mathematical modeling must make sense in an industrial point of view, or for process understanding. To make sense, the first prerequisite is to define clearly the aim of the study:

- Process understanding: Identification of process parameters having an impact on product quality or process performance, and identify their level of impact (screening study) or knowing the rupture/failure points of the process
- Process optimization: The aim is to optimize the response to achieve process robustness. Acceptance criteria for the response is defined. The aim of this study is to find the best combination of acceptable ranges for the process parameters to obtain the desired response (e.g. CQA in its acceptance criteria).

Modeling is also interesting for existing process. Indeed, a predictive model can be implemented on a specifically step which must be under control, such as inactivation or virus removal methods.

The case study presented here shows the modeling of a viral inactivation step. Our goal was to find the process conditions for which the viral load was destroyed at the end of the stage. Indeed, the viral load is a Critical Quality Attribute in the inactivation process. In connection with the Subject Matter Experts, acceptance criteria on viral load was defined, guaranteeing the quality of the downstream stages. Acceptance criteria on the variable of interest is a key element to drive the study and the interpretation of results

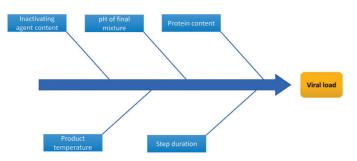


Fig 2: Ishikawa diagram for critical process parameters

# **1.2 Define potentially influential parameters**

The first step on the construction of a Design of Experiment is the definition of the relevant parameters interesting to study. This step is crucial and should be done by a working group led by Subject Matter Experts and based on knowledge from literature or previous studies. Depending of the aim of the study (quality of performance), different tools can be used for the selection of relevant parameters.

The process risk analysis is a useful tool for this step. In our case, we selected the critical process parameters highlighted by the risk analysis. It shows five parameters contributing to the viral load reduction, as:

- $\bullet$  the inactivating agent content,
- · the protein content,
- the product temperature,
- the pH of final mixture
- the inactivation duration.

Other parameters, like conductivity, microbial load or density, were not identified as key for modeling so they will be maintained at their nominal level.

(cf. table)

Parameter	Туре	Range	Acceptable range	Risk	Impacted attribute	Rationale	Conclus
Inactivating agent content	Process Parameter	0.9% (w/w)	0.85 - 0.95%	Homogeneity not reached	Virus load	Homogeneity in the mixture after inactivating agent introduction shall be ensured for the efficacy of viral inactivation at all points in the product	СРР
Protein content	Material attribute	1.5 ± 0.5 g/l	1.0 - 2,5 g/l	Concentration too high bringing a potential viral load too high for inactivation efficiency	Virus load	Ineffective viral inactivation	CMA
Product temperature	Process Parameter	26°C ± 0,5°C	25°C < T ≤ 27°C	Lower or higher temperature	Virus load Impurities	Out of specification of inactivation temperature may impact product stability and inactivation efficiency	СРР
pH of final	Process Parameter	3.5 ± 0.2	3.2 - 3.8	pH above required value for efficacy viral inactivation	Virus load	The pH needs to be reached to ensure the effectiveness of the inactivation	СРР
mixture Farameter		pH too low	Impurities	A low pH may lead to a risk of degradation of the protein			
Inactivation kinetics	Process Parameter	1 hour	> 15 min Inactivation is complete after 15 min of low pH contact	Duration too low not ensuring good kinetics	Virus load	Too short time may impact the effectiveness of inactivation	СРР

Table: Example of Process Risk Analysis for viral inactivation step

# 2. How to prepare the study?

# 2.1 Evaluate their domain of variation and the constraints of implementation

When relevant parameters have been selected, the next step is the definition of their variation domain. The other parameters, not relevant to study, are set at their normal operating set point. Modeling will provide information specially within the experimental domain tested. From this perspective, the definition of experimental domain beyond the Normal Operating Range is primordial to acquire knowledge about edge of failure.

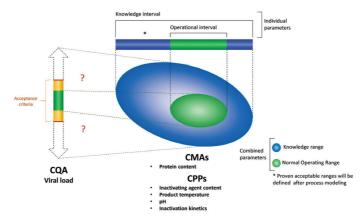


Fig 3: Knowledge interval target

Generate variability on process parameters or material attributes is necessary to understand how the CQA Viral load is evolving. Indeed, when only data generated from SPC tools (historical data) are taken into account to build a model, the information will be reduced and some critical parameters would not be highlighted because of the process control. Figure 4 below illustrates data generated among the monitoring: it seems that there is no link between the viral load and the inactivating agent content. In this case, the statistical model will not help to bring out effects of process parameters and quality of statistical model (part of explained variability by the model) will be poor. But if the variation domain is considered in a larger way, that is beyond the NOR, the relationship between viral load and inactivating agent content parameter can be brought out, as shown in the second figure. Data generated beyond the NOR enables to identify ranges in where process meet the quality and to increase statistical estimations of parameter effects within the NOR. Modeling requires to generate specific data beyond the Normal Operating Range of process, to

identify feasibility limits of the process.

How is defined how far the study should go outside the Normal Operating Range? The exploratory domain beyond the NOR is defined with the Subject Matter Experts. Some limits are already known and this process knowledge helps to focus the study.

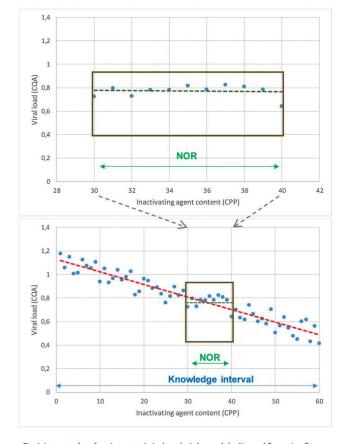
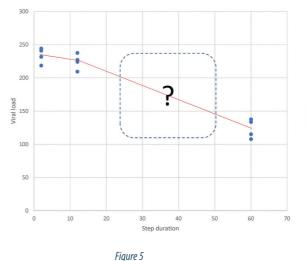


Fig 4: Interest of performing a statistical analysis beyond the Normal Operating Range

Another point to consider is the position of intermediate points of process parameters inside the boundaries of experimental range. Indeed, a balanced position within the experimental domain can prevent generating grey zones. Figure 5 below shows a model where modalities are not balanced in the experimental domain. Here, the parameter step duration has a positive impact on the viral load reduction: the longer the step lasts, the lower the viral load is. But a large part of the domain is interpolated without data and let a doubt



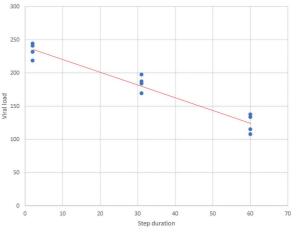
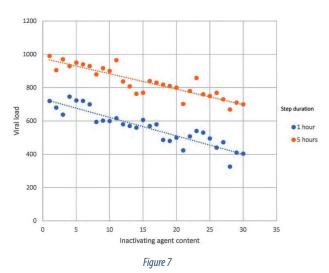


Figure 6

32 | La Vague N° 62 | Juillet 2019 | La Vague N° 62 | 33

**CPV / STATISTIQUES CPV / STATISTIQUES** 



about how the relationship occurs. In Figure 6 the experiences are wellbalanced, and the potential errors brought out by the model is equally distributed. Moreover, central points can also indicate if the relationship is linear or not. (cf. figure 5 & 6)

Finally, the intermediate points generated between the boundaries should be well balanced in the domain, even if this point does not represent the production target. In this case, adding a supplementary experience at the production target seems to be a better option than including it as a modality in the experimental design.

As far as possible quantitative parameters must be considered in experimental design rather than qualitative parameters. For example, studying the type of raw material (qualitative parameter) is less meaningful than studying a specific attribute of raw material (i.e. With: conductivity of a buffer, composition of the material, etc.). Sometimes it is not possible to identify a quantitative variable and qualitative parameters can be addressed thanks to the data analysis: in the case of qualitative parameters with fixed effect (e.g. Type of equipment, factor where all modalities can be tested exhaustively) the effect of each modality on the responses will be described in data analysis.

The final step to prepare the study is to evaluate the potential interactions between process parameters on the response. An interaction is a situation where the effect of one parameter on the response depends of the level of another parameter. Figure 7 illustrates a situation without interaction, the impact of the inactivating agent on the viral load is the same regardless of the step duration level: an increase of inactivating agent content leads to the same decrease of viral load. Parallel lines are the representation of a situation without interactions. On the other hand, Figure 8 shows a situation where the effect of the inactivating agent on viral load is depending of step duration level: an increase of inactivating agent engaged in the process leads to a more important decrease of viral load if the step lasts 5 hours than if it lasts 1 hour. (cf. figure 7 & 8)

The number of relevant parameters, their types (quantitative or qualitative), their number of levels, their potential interactions are prerequisite elements to fix the number N of experiences to carry out in the Design of Experiment.

It appears that the best way to carrying out a process model is to generate data from a scale-down model. Implement a scale-down process is the only way to generate data out of parameter ranges quickly. Before carrying out modeling, the representativeness of the scale-down model regarding the industrial manufacturing process should be demonstrated.

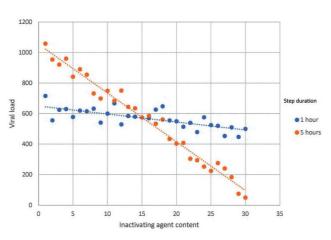


Figure 8

# 2.2 Define the type of modelling and the data analysis strategy

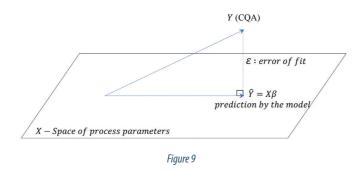
The next step in the implementation of a process modeling is the definition of the type of modeling.

A model is an equation that links different process parameters or factors to a process response. An equation is a mathematical formula that can be expressed as follows:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i$$
,  $i = 1, \dots, n$  et  $j = 1, \dots, p$ 

- i: the number of experiments,
- j: the number of parameters,
- Y: vector of n experimental results, here the viral loads obtained with the experiment,
- X: a matrix of size n x p, which is the experimental design matrix of values (n) for process parameters (p), or explanatory variables.
- $\beta$ : vector of p coefficients estimated with the statistical modelling for each process parameters,
- $\varepsilon$ : vector of n errors between the model prediction and the true value observed.

The model is a projection of the viral load (Y responses) into the space of process parameters (X). The projection is done so that the error  $\epsilon$  is minimized. Figure 9 below illustrates the projection:



The equation below gives details about the algebraic form of equation 1:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1p} \\ 1 & x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2p} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{np} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \dots \\ \beta_p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \dots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}$$

- x: are the known values of each explanatory variable (protein content, step duration, inactivating agent content, pH, ...),
- $\beta$ : are the coefficients that should be estimated,
- ε: is the error between the observed value y and the prediction of the model.

The equation 1 can be reduced from an arithmetic form to an algebraic form as below:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$
Fauation 3

The equation 1 may include a lot of cases of relationships such as interaction (4), polynomial expression (5), of variable transformations [6]. See example with  $\beta$ , below:

$$y_i=\beta_0+\beta_1x_{i1}+\beta_2x_{i2}+\pmb{\beta}_3x_{i1}x_{i2}+\cdots+\beta_px_{ip}+\varepsilon_i\ , \qquad \qquad i=1,\dots,n$$
 Equation 4

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_3 (x_{i1})^2 + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i$$
,  $i = 1, \dots, n$ 

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_3 LOG(x_{i1}) + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i , \qquad i = 1, \dots, n$$
Equation 6

For quantitative parameters, the potential relationship with the response should be assessed regarding literature in order to provide the statistical model with quadratic or other polynomial coefficients.

In our case study, the equation took the following form:

 $Viral\ load_i = \beta_0 + \beta_1 \times Inactivating\ agent\ content + \beta_2 \times pH + \beta_3 \times Protein\ content +$  $\beta_4 \times Temperature + \beta_5 \times Step duration + \beta_6 \times Inactivating agent content \times$ Step duration  $+ \varepsilon_i$ 

> $i=1,\dots,n$ **Equation 7**

The aims of a modelling are to:

- Give a good estimation of  $\beta$ , coefficients for the explanation of how the process parameters impacts the viral load (Y),
- Bring a good level of information to explain the variability observed on the viral load,
- Give a relevant equation based on *n* observations for the prediction of a new response based on new values of process parameters that have not be used for the estimation of the model.

# 3. How to provide data for modelling? 3.1 Build the Design of Experiments

For classical case study, the number of experiments (N) must be strictly superior to the number of parameters (p) of the model that must be estimated. The higher N is, the higher degree of freedom (Df) is, and the more powerful the model will be.

Note that if N is equal to p (that is Df = 0) the model will be in an overfitting situation (statistical terminology): that means estimation of model coefficients ( $\beta$ ) is possible, but significance evaluation of the model is not possible. Then, the study will be only descriptive and will lose its predictive goals for unknown future situations.

In case where the number of experiences N can be upper than the parameters to estimate (p), the question "what is the target for N?" can be assessed by Design Of Experiment methodology. This kind of approach enables to select relevant experiences to lead, avoiding the "one of factor a time" methodology which is expensive and may be without interest in the data analysis. The power of DOE approach is to provide the minimum of experiences leading to a model which will bring out the maximum of information on the study. Figure below shows the contribution of a DOE approach versus a one-factor-at-time methodology in the exploration of the knowledge domain.

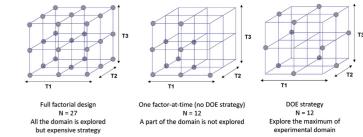


Fig 10: Contribution of a DOE strategy

A lot of type of DOE exists (Box-Behnken, Taguchi, Doehlert, D-optimal...) and it depends of the aim of the study and the type of data. Several statistical software contains automatic modules that enable to generate easily a lot of kind of experimental design. Nevertheless, this operation should be achieved jointly between the statistician and the subject matter expert to guarantee a relevant choice of experimental design. Then the statistical power of the experimental design should be evaluated, that means the probability of the plan to bring out real effect of parameters.

Carrying out a DOE approach permits to browse experimental domain in an optimized way and lead to a robust model. Indeed, the confidence level on the coefficients ( $\beta$ ) estimated on data from a DOE approach will be better. DOE approach leads to construct a model which minimize the error on prediction.

# 3.2 Perform the tests

The feasibility of the experimental design built with statistical tool should be challenged by one or more experts. Sometimes, one factor can be difficult to change from an experience to another. In usual case, the factor protein content is the most difficult variable to vary. The experimental design is organized to consider this constraint, regrouping the experiment by level of protein content.

When carrying out the experiments, every change or notable points should be precisely recorded for an eventual help in the data interpretation.

# 4. How to use the model?

# 4.1 Analyse results, conclude on the ranges allowing to reach the criterion on Y

When all the data planned in the DOE are collected from the scale down process, the statistical data analysis can start. The first step must always be descriptive analysis. Despite the simple aspect, this step is very important to ensure global coherence of data and to eventually highlight outliers. Graphic representation may be helpful to assess this part.

The first thing to do when the model is built is to verify the global quality of the model. This can be assessed with statistical indicators (coefficient of determination  $R^2$ , predictive validity coefficient  $Q^2$ , residuals analysis...) and traduce the part of Y variability that the model can explain. If the quality is good, it means that a large part of variability observed on the response can be explained with the identified parameters and material attributes, and then the analyst can go further. If this criterion is not met, this can be due to a missing parameter which has not been identified in the first step. That is why, the selection of parameters and material attributes with multidisciplinary is primordial step: it conditions all the analysis.

When the validity and the quality of model has been verified, the analysis can start, parameter by parameter. Depending on the number of parameters involved, this part can be realized with iterative method (such as Stepwise) to select parameters that have a statistically significant impact on the response. It is recommended to keep involved the Subject Matter Experts during this part and to proceed manually if needed, specially in case of interactions.

For each parameter or material attribute, the impact on the response can be identified and the degree of the impact (positive, negative, strong, low...) can be quantified.

The prediction equation will be composed of all significant parameters with the estimated coefficients. With this equation, intervals of predictions can be built for the evaluation of new values of process parameters. Then, the criteria defined on the viral load during the study preparation step enable to define a theoretical space on process parameters, that ensure the quality of the variable of interest. That means, acceptance intervals can be defined on step duration, inactivating agent content, protein content, pH of mixture and product temperature and predicts a theorical acceptable viral load at the end of the step. Figure below illustrates this step.

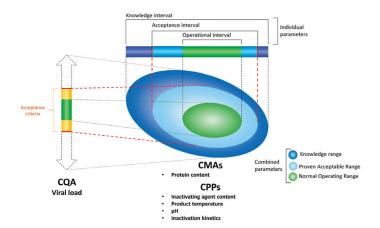


Fig 11: Acceptance interval representation

# **4.2 Perform additional tests to confirm the statistical model**

Before using the model for prediction, a confirmation study (also called scale-down model qualification) is necessaryto confirm that conclusions observed on the scale-down process are transposable to the industrial process. Intervals of prediction may be useful on this part for example by collecting data on industrial process and compare the process responses observed to the intervals of predictions of the model.

Modelling is very useful to justify the number of batches for initial process validation (the famous "three batches"). If model is available, then few validation batches are enough to provide a good level of confidence that the process will run consistently in commercial production phases.

# 4.3 Starting point for a relevant monitoring

In the way of process understanding, modeling can be a starting point to acquire knowledge on product and process and to combine a predictive approach with a control approach.

The equation resulting from the model is not frozen in time and can be alimented by the data collected with the establishment of a monitoring. It could also be a key tool in case of a process transposition on a new site: the advantage is to be able to evolve the process in terms of control of the studied parameters.

Finally, modeling opens the way to a continuous process verification (e.g. innovative approach of process validation). It will be possible to envisage the implementation of an optimized approach of validation of the process during changes. This new validation approach allows, under the guise of a reinforced monitoring (monitoring of critical parameters and attributes relevant qualities as a function of time, but also in multivariate), not to restrict itself to the first batches of validation but to release continuously batches as they are implemented and analyzed.

This is a powerful tool for process understanding in the future and a leading opportunity to combinate multidisciplinary knowledges and competences.

### Acronymes

DOE: Design Of Experiments

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

Pharmaceuticals for Human Use

**USP:** United States Pharmacopeia

**SME:** Subject Matter Experts

NOR: Normal Operating Range

**CQA:** Critical Quality Attribute

CMA: Critical Material Attribute

**CPP:** Critical Process Parameter

**SPC:** Statistical Process Control **Df:** Degree of freedom

# References

(1) Eur. Ph 5.1.7 — Viral Safety

(2) USP 1050

(3) ICH Q5A(R1) 1999 - Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin

Guidance for Industry – Process Validation – 2011

Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-

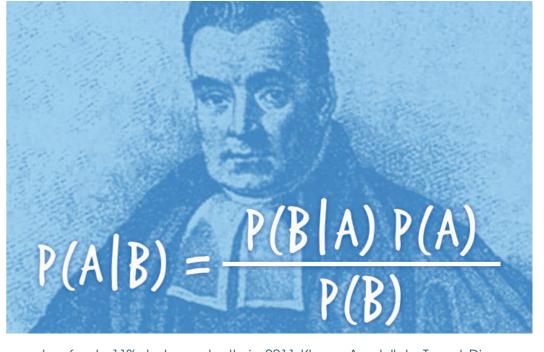
derived active substances – 2016 - EMA/CHMP/BWP/187338/2014

Régression Théorie et applications, Pierre-André Cornillon Éric Matzner-Løber, Springer

Plans d'expérience : constructions et analyses statistiques, Mathématiques et Applications, W. Tinsson, Springer 2010 Bayesian approach in cosmetical research: Application to a meta-analysis on the anti-pigmenting effect of vitamin C.

Par Philippe BASTIEN & Charles GOMES & Romain DE DORMAEL - L'OREAL Philippe, bastien@rd, loreal.com

n 2005, John Ioannidis, a researcher at Stanford University School Medicine in Palo Alto, California. asked scientific community about the problem of false positives in research<sup>(1)</sup>. This article was somewhat premonitory. A few years later in 2012, cancer researchers Glenn Begley and Lee Ellis reveal that scientists at biotechnology company Amgen were unable to replicate the vast majority of published preclinical research studies. Only 6 of 53 notable cancer studies



could be replicated, a success rate of only 11%. Independently in 2011 Khusru Asadullah, Target Discovery Manager at Bayer and his colleagues, reviewed 67 goal validation projects, covering the majority of Bayer's work in oncology, women's health, and cardiovascular medicine over the last 4 years. They managed to find the results published in only 14 projects, less than 21% of cases, with very contradictory results for the other 43.

### 1. The roots of evil

In 2014, Regina Nuzzo, a statistician and science journalist published in Nature an article entitled "Scientific method: statistical errors" which has since become one of the most read articles of the journal. She describes the genesis of the p-value by leading British statistician Sir Ronald Fisher in the 1920s, its incompatibility with the theory of decision making introduced by Mathematicians and Statisticians Jerzy Neyman & Eagon Pearson in the late 1920s, as well as the current practice resulting from a hybrid approach, NHST (Null Hypothesis Significance Testing), combining both theories and bearing in it the seeds of the current reproducibility problems. Since then many scientific institutions such as the US Academy of Sciences, the FDA, or publishers of major scientific journals have echoed this problem.

## 2. ASA statement and some proposals

In particular, in 2016, the American Statistical Association (ASA) published a statement on "Statistical Significance and p-values" (3) with six principles that underlie the correct use and interpretation of p-values. The publication of the article was followed by a congress dedicated to this theme ...

a few months later in Bethesda. Since then, several propositions have been done.

A first proposition was a purely frequentist solutions such as a change from the 5% default threshold to 5 per 1000, in order to limit the false discovery rate to values closed to  $5\%^{(4)}$ .

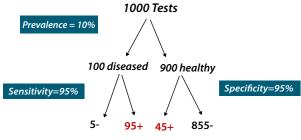
A second proposition was to remove the significance thresholds<sup>(5)</sup> to allow a quantitative, non-binary, interpretation of the p-value. This quantitative interpretation was already suggested by Ronald Fisher who in his latest edition of "Statistical methods for research workers" wrote "strength of evidence against the hypothesis" to describe the p-value. The notion of significance is not as obvious as one might think. Quoting Andrew Gelman from Columbia University, "can we speak of significance when the difference between significant and not significante is not itself statistically significant". Last but not least, rejecting a hypothesis makes sense only to accept another. However, the probability of a credible alternative is often lower than the probability of the null hypothesis that has been rejected.

The third proposition was a purely Bayesian approach suggested among others by Andrew Gelman<sup>(6)</sup> "we think the solution is not to reform p-values or to replace them with some other statistical summary or threshold, but rather to move towards a greater acceptance of uncertainty and embracement of variation".

# 3. Prevalence and False discovery rate

In an article entitled "An investigation of the false discovery rate and the misinterpretation of p-values, David Coquhoun, a researcher in the Department of Neuroscience at University College London, shows<sup>(7)</sup> using an analogy between diagnostic tests and clinical trials, the importance of prevalence, a factor not taken into account in the calculation of the p-value and which partly conditions the false discovery rate.

Figure 1 describes the case of a diagnostic test with a very good sensitivity (probability that the test is positive if the subject is non-healthy) and a very good sensitivity (probability that the test is negative if the subject is healthy). A prevalence of 10% of the disease is assumed in the study population. Out of 1000 subjects tested, we therefore have 900 healthy subjects and 100 non-healthy subjects. Among the 100 non-healthy subjects the test will be positive 95 times (true positive) and among the 900 healthy subjects the test will be negative 855 times (true negative), so positive 45 times (false positives). The percentage of false positives is therefore 45 / (95 + 45) = 32%. As a result, even with a very good test, in the case of a rare disease, the false positive rate can be surprisingly high.



32% of healthy people among the positive tests



Fig 1: Diagnostic test

David Coquhoun proposes in his article to apply this reasoning by analogy to clinical tests. Figure 2 depicts the case of 100 clinical trials with a prevalence of 10% for the effectiveness of a tested asset class. This percentage can be estimated if we look at the percentage of molecules that will finally be validated at the end of the research process. The same logic as above can be applied by replacing the sensitivity by the power and the specificity by 1-alpha, with alpha the type I error, conventionally fixed at 5%. There are 8 true positives and 5 false positives corresponding to 5/(8+5) = 38% false positives. Let's note that this figure is much higher than the 5% generally wrongly assumed. Note that this false positive or discovery rate can strongly increase if the prevalence and / or the power decreases, in case of multiple comparisons or potential biases in the design of the study.

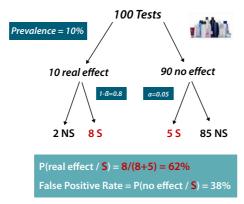


Fig 2: Diagnostic test: analogy to clinical trial (significant result in red)

# 4. Supplement the p-value

Conscious for many years of this problem in the decision-making related to the p-value which is probably more to be seen as a descriptive statistic than a formal quantification of the evidence provided by the data, L'Oréal has sought to supplement the p-value by other indicators. These indicators are both descriptive: boxplots, effect size, confidence or credibility intervals. The goal is to give more importance to the estimation, but also to make a paradigm shift towards a Bayesian approach for a better consideration of sources of variability and sources of information, both internally and externally, potentially through elicitation. Probabilities of performance classes for the assets, previously defined in coordination with the clinicians, can be derived from the analysis. This Bayesian formalism allows risk calculations for future studies through probabilities of success.

Encouraged by the pioneering work of Novartis, this paradigm shift today affects the entire pharmaceutical industry and should then extend to the cosmetic field. Illustrating the growing importance of these approaches in statistics at L'Oréal, a Bayesian meta-analysis on the anti-pigmenting effect of vitamin C is presented below<sup>(8)</sup>.

# 5. Bayesian meta-analysis on the antipigmenting effect of vitamin C

We describe a meta-analysis of 31 randomized controlled clinical trials with more than 700 volunteers, assessing vitamin C on healthy skin in volunteers under UV daylight (UVDL)-simulated pigmentation in a standard protocol. A Bayesian meta-analysis of the skin-lightening potential of vitamin C was performed by dose and skin type population.

This meta-analysis is based on the difference in Delta E between the vehicle and vitamin C at Day 12, the time point when the vehicle presents the higher pigmentation level. This corresponds to the maximum effect observed for vitamin C.

The efficacy of the vitamin C on UV-induced skin pigmentation was assessed based on the difference in Delta E between vitamin \*\*\*

C and its vehicle, with Delta E, a distance in the CIELAB color space, defined as Delta  $E=\sqrt{(\Delta L^2+\Delta a^2+\Delta b^2)}$ , where  $\Delta$  represents the difference between exposed and unexposed treated areas.

The aim of the Bayesian approach for the meta-analysis was to estimate the probabilities of belonging to performance classes for the vitamin C. Based on the correlation between Delta E and visual score of pigmentation on a 14-point scale, three performance classes have been defined by the clinicians: the non-perceptible effect, or "weak class", (Delta E less than 0.7); the perceptible effect for a trained assessor or expert, or "moderate class" (Delta E between 0.7 and 1.2); the perceptible effect for a consumer, or "strong class" (Delta E >1.2).

# 6. Methodology

The interest of using a Bayesian meta-analysis compared to a frequentist one is to explicitly use probability distributions as a way to quantify uncertainties on the parameters. Let  $\Delta\Delta E_{j0}$  represents the difference in Delta E between vehicle and vitamin C for subject j in study i. The model can therefore be written as:  $\Delta\Delta E_{j0}=\theta_i+\epsilon_{j0}$ , where  $\epsilon_{j0}\sim N(0,\xi_i^2)$ . Let's  $\theta_i\sim N(0,\tau^2)$  with vague prior distributions for the variance  $\xi_j^2$  and the hyper-parameters  $\theta$  and  $\tau^2$ :  $\xi_i^2\sim IG(0.01,scale=0.01)$ ,  $\theta\sim N(0,1000)$ ,  $\tau^2\sim IG(0.01,scale=0.01)$ . To derive posterior distributions for the parameters, conjugate sampling, when available, or random-walk Metropolis algorithm (Markov chain Monte Carlo method) were used to generate a sequence of draws from the joint posterior distribution. Credibility intervals for  $\theta_i$  were graphically displayed using Forest plots as well as distribution profiles with associate performance classes. The Bayesian meta-analysis was performed using the Proc MCMC procedure from SAS  $^\circ$  9.4 statistical software.

#### 7. Results

The Forest plot (Figure 3) shows estimates of treatment effect by study along with 95-percent credible intervals. We observe a dose dependent relationship with very low effect at 2%, moderate effect from 3% to 7%, and a strong effect at 10%. The probability to belong to performance classes for the 10% concentration is displayed in figure 4, as colored area under the curve (AUC). At the 10% higher concentration, the probability to observe a moderate and strong effect is 0.13 and 0.85 respectively.

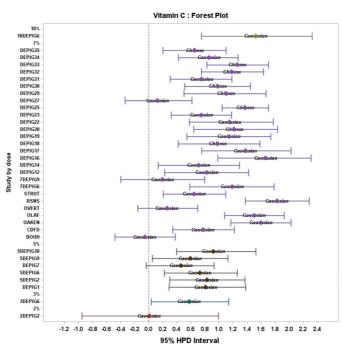


Fig 3: Forest plot

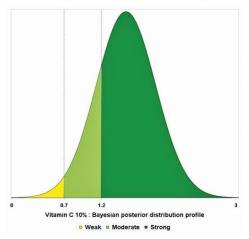


Fig 4: Bayesian posterior distribution profile for Vitamin C 10%

#### Conclusion

Bayesian meta-analysis has gained popularity in the field of evidence synthesis of clinical trials. The Bayesian meta-analysis allowed us both to quantify the uncertainty associated with the estimation of treatment effects, taking into account intra- and inter-study variability, and to respond directly to clinicians' expectations with the probabilities of belonging to performance classes. The Bayesian meta-analysis has shown that Vitamin C was effective in reducing pigmentation induced by UV daylight-simulated expositions in a dose-dependent manner<sup>(8)</sup>.

# Acronymes

NHST: Null Hypothesis Significant Testing

**FDA:** Food and Drug Administration **ASA:** American Statistical Association

CIELAB: Commision Internationale de l'Eclairage LAB

MCMC: Markov Chain Monte Carlo

**AUC:** Area Under the Curve

#### References

- (1) John P.A. Ioannidis (2005), Plos Medicine, 2 (8) 696-701
- (2) Nuzzo, R. (2014), "Scientific Method: statistical errors", Nature, 506, 150-152
- (3) Ronald L. Wasserstein & Nicole A. Lazar (2016), The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. The American Statistician. 70 (2) 129-133.
- (4) Benjamin et al. (2018) Redefine statistical significance Nature Human Behaviour, (2) 6-10
- (5) Amrhein, V., Trafimow, D. & Greenland, S. (2019) Am. Stat.
- (6) Gelman A, Carlin J. (2017), Some natural solutions to the p-value communication problem and why they won't work. *JASA* 112, 899–901
- (7) Colquhoun D. (2014) An investigation of the false discovery rate and the misinterpretation pf p-values. R. Soc open SCi. 1:140216
- **(8)** De Dormael et al. (2019) Vitamin C Prevents Ultraviolet-induced Pigmentation in Healthy Volunteers: Bayesian Meta-analysis Results from 31 Randomized Controlled versus Vehicle Clinical Studies. J Clin Aesthet Dermatol. 12(2): E53–E59.

Réglementaire Réglementaire

# Comparabilité, équivalence, similarité...

Comment les statistiques peuvent nous aider à en faire la démonstration. Et bientôt la fin d'un "blind test" pour les autorités de santé et les industriels.

Par les membres du GIC A3P STATISTIQUES

Meriem Abdennour, Noelle Boussac-Marliere, Sébastien Le Guillou, Caroline Leveder, Mourad Mellal, Marinette Moreau, Alice Raillard, Anne Rigoulot

epuis que l que s années l'industrie pharmaceutique, qui jusque-là très frileuse à cause d'une pression règlementaire stricte peu adaptée à la gestion des changements, régulièrement optimiser et modifier ses procédés de fabrications, rénover ses installations de production ou pour améliorer flexibilité et l'agilité, réaliser des transferts de procédés sur de nouveaux sites de production.





En effet, poussés par les innovations technologiques et par la nécessité d'améliorer la performance et la maitrise des procédés, les industriels s'engagent dans des plans d'amélioration qui vont de facto impacter le statut validé des procédés et les dossiers d'autorisation de mise sur le marché, s'accompagnant parfois d'études cliniques complémentaires et donc de procédures règlementaires longues et complexes.

Les autorités de santé ont également pris conscience de l'intérêt de cette évolution participant de manière très significative à la sécurité et à la disponibilité des médicaments.

C'est pourquoi, la règlementation pharmaceutique évolue régulièrement avec l'émission de guides ou la mise à jour des GMPs intégrant, entre autre, le concept de "cycle de vie du produit", l'évaluation et la gestion des risques, le "Quality by design", la vérification en continu des procédés.

#### On retrouve entre autre:

- ICH Q5E: Note for guidance on biotechnological/biological products subjected to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)
- ICH Q8 : Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/ICH/167068/2004)
- ICH Q9 : Quality Risk Management (EMA/CHMP/ICH/24235/2006)
- ICH Q10: Pharmaceutical quality system (EMA/CHMP/ICH/214732/2007)
- ICH Q11: Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities, EMA/CHMP/ICH/425213/2011.

Plus récemment la guideline ICH Q12 : Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management, qui était en consultation publique jusqu'en décembre 2018 et devant être adoptée fin 2019 concrétise le souhait des autorités de santé de simplifier les procédures de règlementaires en vue de favoriser l'innovation et l'amélioration continue.

Toute modification de procédé intervenant sur un procédé commercialisé doit être soutenue par une étude de validation permettant de démontrer la maitrise et la reproductibilité du procédé modifié mais également complétée par une étude de comparabilité afin de démontrer que la qualité du produit obtenue après modification du procédé est comparable à celle du produit avant modification. Cette comparabilité permettra ainsi de limiter voire d'éviter les études cliniques pour un changement post approbation.

Un des éléments prépondérants pour démontrer cette comparabilité est l'utilisation des statistiques. Encore fautil savoir quels outils statistiques utiliser et concevoir les études de manière appropriée. Taille de l'échantillonnage, nombre de répétitions, niveaux de risques... sont autant de paramètres difficiles à définir pour des non statisticiens.

De plus en plus d'entreprises possèdent aujourd'hui leur propre département "statistiques" ou font appel à des sociétés d'expertise en statistiques. Mais là encore, on assiste souvent à des difficultés liées à des incompréhensions entre deux expertises différentes : les experts procédé/produits et les statisticiens. Il n'est pas facile pour le demandeur de l'étude d'exprimer clairement ses besoins. Face à une expression du besoin floue, le statisticien ne peut pas fournir une réponse adaptée sans comprendre de facon approfondie la problématique. On assistera alors à une analyse statistique conduisant au mieux à des résultats ininterprétables ou au pire à une interprétation erronée comme par exemple, la non comparabilité des résultats alors que les résultats sont comparables ou

C'est pourquoi, un réel travail collaboratif entre les 2 entités et une compréhension mutuelle des besoins et contraintes sont primordiaux. On observe également au niveau de l'inspectorat ou des évaluateurs des divergences d'approches, des incompréhensions et un langage ou vocabulaire hétérogène.

On peut imaginer aisément les situations difficiles en inspection pour présenter de telles études si chaque partie ne possède pas un langage commun et une expertise du sujet. Bien évidemment les impacts seront inversement proportionnels au niveau d'incompréhension ou d'expertise entre les différents acteurs.

C'est pourquoi, en mars 2017, l'EMA a publié un draft nommé : "Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development". Ce draft a été en consultation publique pendant 1 an pour permettre aux industries d'interagir avec l'EMA au travers du comité scientifique SAWP (Scientific Advice Working Party) sur le contenu mais aussi pour pouvoir proposer des méthodes alternatives non présentées dans ce document. A l'issue de cette période de consultation, l'EMA a organisé, en mai 2018, un workshop avec les industriels afin de partager sur le contenu et ses implications dans l'industrie.

En 2017, A3P a créé un **GIC "Statistiques"** afin, dans un premier temps, de commenter ce draft puis ensuite de préparer un guide. Début 2018, les membres du GIC ont soumis leurs commentaires puis en mai 2018, un représentant du GIC a participé au nom d'A3P au workshop organisé par l'EMA.

Cet article a pour objectif de faire une synthèse des points importants du draft (en cours de discussion à l'EMA avec une sortie définitive prévue fin 2019), des commentaires soumis par A3P et terminera par une conclusion incluant la suite des travaux du GIC statistiques.

# 1. Résumé du draft "Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development"

La comparaison des données des attributs qualité du produit est incontournable que ce soit pendant les phases de développement d'un nouveau produit ou tout au long du cycle de vie d'un médicament commercialisé. Le souhait des autorités de santé, au travers de ce document, est d'établir un langage commun et de renforcer la compréhension au sein des différents experts intervenant dans les études de comparaison des attributs qualité.

Ce document a donc pour objectif de présenter des approches statistiques permettant de comparer des données liées à la qualité du produit ou en d'autres termes les caractéristiques produit dans les 3 cas suivants :

- changements de procédé et/ou de méthode analytique portant sur un produit commercialisé,
- · comparaison d'un candidat biosimilaire

- à un médicament de référence
- comparaison d'un générique à un médicament de référence.

Dans le cadre de cet article, la synthèse porte principalement sur le premier cas : changement de procédé portant sur un produit commercialisé. En effet, les membres du GIC n'ayant pas suffisamment d'expertise liée aux biosimilaires et génériques nous ne nous sommes pas permis d'analyser et commenter ces parties.

L'objectif d'une étude de comparaison est de démontrer que deux produits sont comparables ou que deux profils de contrôle peuvent être considérés comme similaires.

Une des difficultés rencontrées lorsqu'on veut comparer deux populations est la définition des critères d'acceptation puisque la taille de l'échantillon à évaluer est faible. En effet, que ce soit pendant les phases de développement ou dans le cadre d'un changement de procédé, le nombre de lots servant à l'étude de comparabilité (lots de validation ou lots de développement) est limité. Pour avoir un échantillon représentatif, il faudrait produire à minima une dizaine de lots tout en intégrant la variabilité intrinsèque des procédés (effets campagnes, variabilité des matières premières...). Pour les industriels, le coût et le temps nécessaire à une telle étude est impossible à assumer puisque ce sont des lots à échelle industrielle et la plupart du temps non commercialisables. Les autorités de santé en ont conscience et ne requièrent donc pas un nombre de lot minimum car ce serait un frein à l'innovation, l'amélioration continue renforçant la sécurité des produits et à la mise à disposition des médicaments. C'est pourquoi, ce document insiste beaucoup sur les approches statistiques basées sur les petits échantillons.

# 1.1. Comparaison de données dans le cadre d'un changement de procédé commercialisé

La comparaison des attributs qualité du produit est très courante lors de la modification d'une étape de procédé, changement d'une matière première, scale up, transferts de technologie/procédé dans un nouveau bâtiment ou sur un nouveau site...

Comme précisé en introduction, il existe pour les produits biologiques la guideline ICHQ5E: "note for guidance biotechnological/biological products subjected to changes in their manufacturing process" dont l'objectif est de donner les lignes directrices et principes permettant de démontrer la ""

40 | La Vague N° 62 | Juillet 2019 | La Vague N° 62 | Juillet 2019

Réglementaire

comparabilité de la qualité produit dans le cadre de modifications de procédés. Cette guideline permet de comprendre l'intérêt et la force de ces études car elles vont permettre de démontrer que l'efficacité, la pureté et l'innocuité du produit, au travers d'attributs qualité du produit (profil de control standard et caractéristiques additionnelles), ne sont pas impactées par la modification. Elles doivent être suffisamment puissantes pour pouvoir justifier de ne pas réaliser d'études cliniques.

Parfois, la modification peut avoir comme objectif d'améliorer la qualité du produit comme par exemple sa pureté et l'étude de comparaison devra alors reposer sur une analyse statistique adaptée.

Contrairement aux biosimilaires, dans le cas des modifications de procédés commercialisés, le critère d'acceptabilité de la référence peut être définit sur un nombre d'échantillons important puisque l'historique de production pour les attributs qualité standards pourra être utilisé. Ceci permettra d'appréhender les sources de variabilité procédé et les taux d'excursions. Par contre, le nombre de lot post modification restera toujours limité. Ainsi, la difficulté de ces études portera sur le choix de l'outil statistique adapté permettant de comparer un critère basé sur un grand nombre de lots de référence à des données obtenues sur un faible nombre de lots.

Il est important de souligner que le document rappelle bien que la comparabilité doit se faire sur plusieurs caractéristiques et que l'approche statistique doit être adaptée à chaque type de caractéristique.

# 1.2. Les différentes approches statistiques et leurs limites 1.2-1. Choix des caractéristiques à comparer et objectifs

Pour chaque attribut qualité sélectionné, l'objectif est de comparer les résultats des 2 procédés de fabrication.

L'approche statistique doit être fonction du type de donnée : continue ou discrète.

Pour les données continues une des options est de comparer la moyenne des distributions qui peut être complétée par la comparaison de l'écart ou de la variance des distributions.

D'une manière plus générale, la comparaison de données est la plupart du temps basée sur les options suivantes :

• Conformité à des limites de spécifications Cette approche permet de comparer chaque caractéristique d'un lot à une spécification prédéfinie qui peut être unilatérale ou bilatérale.

Dans ce cas, il est important de vérifier comment et quand ces intervalles ont été définis et de s'assurer de leur pertinence par rapport à l'objectif de l'étude mais aussi de s'assurer que le procédé en place au moment de la définition des spécifications est toujours représentatif du procédé actuel qui servira de référence

#### • Comparaison de non infériorité

Dans ce cas, on compare deux séries de lots avec comme objectif de démontrer que l'un des 2 procédés ne génère pas un produit de qualité inférieure à l'autre mesuré par des caractéristiques produits appropriées.

En statistique cela correspond à un test statistique unilatéral. Une des approches classiques est de faire une investigation de non infériorité via une comparaison des données à un intervalle unilatéral dérivé d'un échantillonnage réel à un intervalle défini à priori.

## Comparaison à un intervalle bilatéral de similarité / équivalence

Dans ce cas, on recherche plutôt à démontrer que la qualité du produit des 2 procédés est équivalente c'est-à-dire que les deux procédés génèrent des produits de qualité équivalente.

Une des approches est de définir un intervalle de confiance bilatéral et de comparer cet intervalle à une marge d'équivalence prédéfinie.

Cette approche implique l'hypothèse de procédés reproductibles.

# 1.2-2. Comprendre les sources de variabilité des données qualité

Au travers de ce paragraphe, les autorités de santé ont souhaité insister sur l'importance de prendre en compte le fait que les études de comparaison vont être réalisées à partir de données qualité produit provenant de différents lots et que de ce fait la variabilité du procédé et des méthodes analytiques va entrer en jeu dans la comparabilité. Il est donc important au préalable d'une étude de bien comprendre le procédé et sa variabilité mais également de connaître la variabilité des méthodes analytiques. Il est donc conseillé d'avoir réduit au maximum les sources de variabilité assignables afin de ne garder que les sources de variabilité intrinsèques du procédé.

Différentes sources de variabilité ont été listées à titre d'exemple sans être revendiquées exhaustives :

- Variabilité inter lots
- Variabilité intra lots
- Variabilité intra échantillons
- Variabilité analytique

Ce point est important car plus le procédé de référence sera variable, plus le critère de comparabilité sera étendu et donc plus la pertinence de l'étude sera réduite. La taille de l'échantillon sera également dépendante de la variabilité globale.

# 1.2-3. Randomisation des échantillons / approche expérimentale

Comme cela a déjà été abordé plusieurs fois, les données à analyser doivent être représentatives du procédé en évaluer. L'idéal serait d'avoir une approche d'échantillonnage par randomisation. Mais cette approche implique que chaque unité doit avoir la même chance d'être sélectionnée. Dans le cadre d'attributs qualité produit, cette approche n'est pas vraiment applicable puisqu'en général le nombre de lots post modification est limité et que les lots sont fabriqués consécutivement.

Dans ce cas, encore une fois, il est important de connaitre la variabilité du procédé de manière à définir un plan d'échantillonnage représentatif et éviter un échantillonnage trop restrictif ne permettant pas de faire une analyse comparative pertinente. Si le plan d'échantillonnage n'est pas représentatif, alors quel que soit le modèle statistique mis en œuvre, l'interprétation en découlant ne sera pas robuste.

Dans certains cas, un échantillonnage pseudo-randomisé peut être mis en place afin de choisir délibérément des lots représentatifs de certaines conditions.

# 1.2-4. Les moyens de mesure pour décrire les différences entre deux procédés

Une fois que les paramètres d'intérêt ont été sélectionnés, l'étape suivante est d'identifier les moyens de mesure permettant de décrire les différences entre les paramètres pour les deux distributions de données. Par exemple, pour une analyse comparative de moyennes, le moyen de mesure correspond à la différence des moyennes ou le ratio des

La définition de ces moyens de mesure permettant de décrire la différence entre deux distributions de données inconnues revient à calculer la différence existant entre ces deux distributions et donc de simplifier l'analyse.

# 1.2-5. Intervalles statistiques intégrant la quantification des incertitudes

Le calcul de certains intervalles statistiques peut permettre dans certains cas de quantifier l'incertitude liée au fait qu'une

conclusion va être faite sur la base d'un échantillonnage et quelle est applicable à l'ensemble des lots qui seront fabriqués avec ce procédé

De manière à utiliser au maximum les propriétés des intervalles statistiques dans la définition des critères de comparabilité, il est essentiel que l'objectif de la comparaison ainsi que les moyens de mesure permettant de caractériser les différences soient choisis consciencieusement.

# 1.2-5-1 approches de comparabilité basées sur les intervalles communément rencontrés

Il est rappelé qu'une distinction claire doit être faite entre la quantification des incertitudes utilisant les intervalles statistiques et la définition des critères de comparabilité.

En pratique, les intervalles ou critères de comparabilité sont fréquemment basés sur un intervalle statistique, comme par exemple : min/max ou intervalle de tolérance calculé pour une caractéristique du produit de référence.

## Approche Min/Max

L'approche Min/Max décrit l'étendue des données pour un échantillonnage mais ne prend pas en compte l'incertitude liée à la distribution des données.

L'approche Min/Max est plutôt conseillée pour comparer des attributs qualité produits de deux séries de lots avant et après modification. L'analyse va donc consister à vérifier que pour chaque attribut qualité produit sélectionné, la valeur min et la valeur max obtenue sur l'ensemble des lots post modification est bien contenue dans la l'encadrement Min/Max définit sur un échantillonnage représentatif du procédé de référence avant modification.

Cette approche a ses limites et est peu discriminante car plus le nombre de lot post modification est faible plus les chances de rentrer dans l'intervalle Min/max de référence sont importantes et donc de revendiquer une fausse comparabilité.

# • Intervalle de tolérance & approches x-sigma

Un intervalle de tolérance est généralement calculé pour estimer l'étendue des données pour une proportion (p) de la population couverte avec un degré de confiance (c) de x%.

Alors que l'intervalle de tolérance est conceptuellement approprié pour décrire le niveau d'incertitude lié à une distribution de données inconnue, son utilisation requière une attention particulière:

- Vérification de la normalité de la distribution

des données

- Le choix des valeurs des paramètres p et c

Et nécessite un nombre de lot important afin de compenser les limites de ces approches.

1.2-5-2 principes de calcul des intervalles statistiques pour la comparaison des attributs qualité

#### • Intervalles de prédiction

Les intervalles de prédictions permettent de décrire un intervalle prédictif intégrant des données qui seront générées dans le futur. Ils peuvent être calculés pour une seule future observation ou plusieurs (k) observations.

#### Intervalles de confiances

Ils sont le plus souvent utilisés dans le cas des études de non infériorité lors des études cliniques.

# 1.3. Les spécificités pour les études de comparabilité dans le cadre d'une modification de procédé

La nécessité d'avoir un échantillonnage représentatif des unités produites est un des facteurs limitants. Car même s'îl est facile d'avoir un échantillonnage représentatif du procédé avant modification, il est difficile de faire l'analyse avec un échantillonnage représentatif du procédé après modification. Aucun nombre minimum de lot post modification n'est demandé par les autorités. Mais le nombre de lots devra être défini sur la base de la reproductibilité et variabilité du procédé.

Enfin les autorités demandent que les méthodes statistiques et la taille de l'échantillonnage soient justifiées en tenant compte de la variabilité du procédé.

En synthèse, on observe dans ce document que le sujet lié aux études de comparabilités et d'analyses statistiques associées reste encore confus de par sa complexité et du niveau d'expertise requis. En effet, il manque dans ce document, une différenciation entre les analyses statistiques à mettre en œuvre pour les biosimilaires, pour les modifications ou transferts de procédés / méthodes analytiques post approbation et pour les procédés en phase de développement. Dans ces 3 cas, les objectifs et les conditions sont très différentes et les outils statistiques doivent donc être appropriés. C'est pourquoi, les commentaires généraux résumés dans le paragraphe suivant sont principalement orientées sur des définitions plus précises, une réorganisation du document afin de séparer les 3 grands thèmes : biosimilaires, modifications ou transferts de procédés et méthodes post approbation et procédés en phase de développement/études cliniques.

# 2.Synthèse des commentaires issus du GIC soumis à l'EMA

Les membres du GIC n'ayant pas d'expérience sur les biosimilaires, cette partie du guide n'a pas été commentée. Les commentaires sont donc principalement orientés sur les modifications ou transferts de procédés et méthodes analytiques post approbation.

- Dissocier les 3 grands domaines : modifications post approbation, biosimilaires et développement des génériques.
- Pour les modifications post approbation :
  - Prendre en compte les contraintes industrielles car il n'est pas possible d'avoir 10 lots ou plus post modification pour faire la comparaison
  - Prendre en compte les sources de variabilité du procédé
- Renforcer l'étude en considérant les données qui seront générées au travers de la vérification en continue du procédé (CPV)
- Ne pas rejeter l'approche des intervalles (prédiction, x-sigma, intervalle de tolérance...
- Ne pas imposer le test d'équivalence applicable surtout pour les études de comparaison réalisées pendant les études cliniques
- Associer poids et taille d'échantillon dans le calcul et la marge d'équivalence
- Afin d'aligner les industriels et les autorités, nous avons demandé à ce que les termes similarité, équivalence et comparabilité soient définis de manière précise. Par exemple, la similarité doit être réservée aux études pour les biosimilaires et comparabilité aux autres produits.
- Des statisticiens non spécialisés en analyses statistiques pour études cliniques participent également à ce document afin de ne pas traiter les études de comparabilités post approbation selon une approche étude clinique.
- Pour les études de comparabilité utilisant l'approche des intervalles, la taille de l'échantillon (le nombre de lots disponibles pour l'étude) doit être en cohérence avec l'étude et restreinte aux études de comparabilités utilisés dans le cadre d'un changement de procédé ou méthode post approbation.
- Une partie du guide doit traiter les approches d'équivalence dans le cadre de changements appliqués aux méthodes analytiques.
- La méthode Bayesian doit pouvoir être utilisée pour les petites tailles ....

Réglementaire

	Propos	ed Document structure	
Section 1: Introduction			
Sections 2: Legal basis & relevant guidelines			
Section 3: Definitions & delineations			
Section 4: Settings where	4.1: Pre & Post manufacturing changes		
	4.2: Biosimilars developments		
	4.3: Others and Generic Development		
Section 5: Approaching the comparison task	5.1: General	5.1.1 (§ 6.2) understanding sources of variability in quality	
from the statistical perspective and		data and "the unit of observation"	
associated obstacles: should be divided in 3		540/55000	
parts		5.1.2 (§6.3) Random sampling / Experimental approach	
	5.2: Equivalence approaches	5.2.1 (§6.1) The choice of characteristics to be compared	5.2.1.1 (§611): within specification claim
		and related comparison objectives	5.2.1.2 (§612): one sidded comparison
			5.2.1.3 (§613): two sidded comparison
		5.2.2 (§6.4) Finding a metric to describe the differences	
		between two manufacturing processes	
		5.2.3 (§ 6.6): Definition/ Justification of an equivalence	
		similarity / criterion/ acceptance range	
		5.2.4 (§ 6.7): Defining an overall "success criterion" to	
		claim equivalence / similarity in presence of a large	
		number of QAs	
	5.3: Intervals approach (§ 6.6:	5.3.1 (§ 6.6.1) comparison approaches based on intervals	
	statistical intervals to quantify	commonly seen	
	uncertainty of claims based on sample	5.3.2 (§ 6.6.2) guiding principles for the use / computation	
	data)	of statistical intervals for QA data comparison	
Section 6: reflexion of issues raised	6.1: specific issues for the pre/post		
implication for planning and assessment	manufacturing change setting		
	6.2: specific issues for biosimilar		
	setting		
	6.3: specific issues for generic / Hybrid		
	developments & dissolution		
	comparison		
Section 7: Appendix			

d'échantillons et un paragraphe spécifique a été recommandé afin de détailler cette méthode avec ses limites et son champ d'application.

- Dans le cas d'étude comparative impliquant peu de lots pour des changements post approbation et ou si l'approche d'équivalence n'est pas applicable, alors l'approche Xsigma renforcé par un suivi complémentaire doit pouvoir être utilisée. Ainsi, l'étape 3 de la validation des procédés dénommée CPV (Continued Process Verification ou vérification en continu des procédés) doit pouvoir être utilisée pour renforcer la démonstration de la comparabilité sur le long terme.
- Pour certains produits comme les vaccins ou produits biologiques manufacturés par campagne, on observe parfois un effet campagne provenant par exemple de la variabilité des matières premières faisant ainsi partie intégrante des causes communes de variabilité du procédé. C'est pourquoi, cette spécificité doit être prise en compte pour les études de comparabilité et adressée dans le document.
- Une méthode non paramétrique ou "Min/Max" peut être utilisée lorsqu'il n'y a pas suffisamment de données ou si la normalité de la distribution n'est pas démontrée.
- Nous avons également suggéré que l'analyse statistique ne doit pas être le seul élément supportant la comparabilité. Des éléments complémentaires tels que les données cliniques doivent venir confirmer les résultats de l'étude statistique et que la comparabilité doit être statuée sur l'ensemble des éléments : données statistiques, données cliniques et l'expertise procédé / produit.
- Contrairement au document proposant que les critères de comparabilité soient définis uniquement en fonction de la variabilité des données qualité du produit, les membres du GIC ont proposé 2 approches pour définir les critères de comparabilité : soit basé sur la connaissance scientifique et l'expertise produit & clinique soit basé sur l'impact potentiel sur la capabilité du procédé afin de prendre en compte la moyenne et la variabilité des résultats.

• Enfin, nous avons suggéré la refonte du document afin de bien dissocier les différentes approches et les 3 grands domaines : changements post approbation, biosimilaires et développement de génériques, selon la structure ci-dessous.

# 3. Synthèse du workshop organisé par l'EMA à Londres les 3 et 4 mai 2018 suite à la période de consultation publique

Une soixantaine de participants à ce workshop composé d'environ 30 personnes représentant les autorités de santé et 30 personnes issues de l'industrie pharmaceutique ou d'associations pour l'industrie pharmaceutique.

5 sessions ouvertes avec les industriels et pour chaque session, présentation de cas d'études par des industriels ou des représentants des autorités avec en fin de session une partie discussions/échanges.

#### • Identification de la situation et des challenges :

- discussion sur la nécessité et la pertinence d'appliquer les même critères pour les biosimilaires et pour les modifications post approbation.

## • Cas d'études sur les modifications post approbation :

- Focus sur la variabilité inhérente des produits et procédés biologiques mais les approches peuvent être communes avec les produits pharmaceutiques standards.
- L'importance de la taille de l'échantillon, de la sélection des lots, la pertinence des caractéristiques produit à comparer, les approches d'intervalles de tolérances (intervalles de prédiction, intervalles de tolérances ou Min/Max) ont été discutées.

## · Cas d'études sur les biosimilaires

- Caractéristiques fréquemment utilisées pour établir les critères de similarité
- · Nouvelles stratégies et méthodes alternatives.

En conclusion du workshop, il a été reconnu que :

- · Les différentes approches et domaines doivent être dissociés et séparés dans le document.
- Les approches de définition des critères de similarité pour les biosimilaires doivent être adaptés et plus strictes que dans le cas de changements post approbation.
- Il était difficile de recommander une approche optimale pour définir un critère et que l'alternative possible serait plutôt de focaliser sur la compréhension commune de l'importance d'avoir un critère d'acceptation en place et adapté au cas.

#### Conclusion

On voit au travers de ce draft que les terminologies et approches doivent être précisées en fonction des domaines et que de nouvelles méthodes statistiques doivent être intégrées.

Néanmoins, il est indéniable que sans les statistiques nous ne pouvons pas faire d'études de comparaison robustes et pertinentes mais tous les intervenants doivent avoir une bonne connaissance et compréhension des procédés, des méthodes statistiques et les besoins doivent être clairement identifiés.

Enfin, comme énoncé en introduction, ce document, s'inscrit parfaitement dans l'évolution des approches de validation des procédés mais aussi de la guideline ICH Q12. La finalité étant de favoriser l'innovation, renforcer la qualité des produits et sécuriser la mise à disposition des médicaments.

Pendant les phases de développement d'un procédé, la connaissance et la compréhension du procédé /produit au travers du "Quality by design" va poser les bases nécessaires à de futures études de comparabilité. La validation du procédé permettra de démontrer un procédé industriel reproductible et sa variabilité intrinsèque. Tout changement intervenant post approbation devra en plus de la validation démontrer la comparabilité du produit et le CPV permettra de renforcer les études de comparabilité. Cette approche globale permettra ainsi de mettre sur le marché des produits surs et efficaces avec des procédés maitrisés et reproductibles.



C'est pourquoi A3P a initié 4 GIC sur ces thèmes.

- GIC A3P ICH Q12 qui a commenté le draft pendant la phase de consultation publique et va organiser 1 journée dédiée au thème le 19 septembre 2019 à Lyon.
- GIC A3P QbD qui vient de démarrer pour travailler sur un guide.
- GIC A3P CPV qui est en train de finaliser un guide.
- GIC A3P Statistiques qui après avoir commenté et participé au workshop de l'EMA est en train de rédiger un guide complet sur les différentes approches statistiques pouvant être appliquées dans le cadre des modifications de procédés et de méthodes analytiques, qui sera disponible début 2020.



ICH Q5E: Note for guidance on biotechnological/biological products subjected to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)

ICH Q8: Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/ICH/167068/2004)

ICH Q9: Quality Risk Management (EMA/CHMP/ICH/24235/2006)

ICH Q10: Pharmaceutical quality system (EMA/CHMP/ICH/214732/2007)

ICH Q11: Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities, EMA/CHMP/ICH/425213/2011.

ICHQ12: Draft: Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management,

#### Glossaire

GIC: Groupe d'interêt commun

ICH: International Council for Harmonisation

**EMA:** European Medecines Agency

**GMP**: Good Manufacturing Practices

**CPV**: Continued Process Verification

**44 | La Vague** N° 62 | **Juillet** 2019 | **La Vague** N° 62 | **45** 

# Le maintien du statut validé, une étape du cycle de validation.

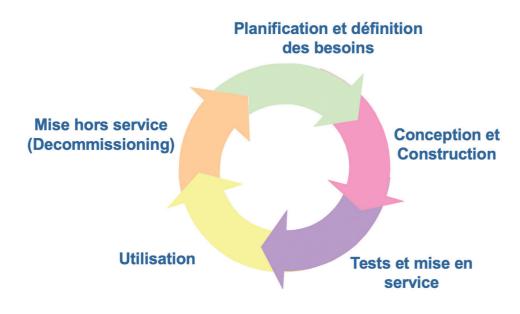
Par Sabrina GALLAY - ASPEN sgallay@fr.aspenpharma.com

a validation est découpée en cinq grandes phases qui sont :

- la planification et définition des besoins
- la définition des spécifications et de la configuration
- la vérification
- l'exploitation
- la mise hors service.

Le processus de validation peut être schématisé selon le cycle de vie en boucle représenté ci-contre.

**46 | La Vague** N° 62 | Juillet 2019



Après les phases de définition des besoins, de conception et de qualification (tests et mise en service), intervient la phase d'utilisation sur laquelle le maintien du statut validé doit être vérifié. Cette étape, généralement la plus étendue dans le temps, a pour objectif de prouver que l'élément considéré est maintenu dans un état validé permanent tout au long de son utilisation.

# Ce que disent les textes réglementaires

- Eudralex<sup>(1)</sup>, volume 4, Annexe 15, paragraph 4 (mars 2015):
- "Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control".
- BPF<sup>(2)</sup>, Annexe 15, paragraphe 4:
- "Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle".
- le guide FDA<sup>(3)</sup>, Guidance validation : General principles and practices, paragraph 4– January 2011, défini le cycle de validation en 3 étapes :

# **En pratique**

Afin de répondre aux différentes exigences réglementaires et garantir le maintien du statut validé, il est nécessaire de mettre en place différents processus de façon robuste.



"The goal of the third validation stage is continual assurance that the process remains in a state of control (the validated state) during commercial manufacture".

- Les procédures d'utilisation doivent être claires et détaillées afin de faciliter la compréhension de celle-ci par toutes personnes pouvant les utiliser et ainsi permettre une reproductibilité lors de la réalisation des différentes tâches. Il est nécessaire que les paramètres critiques du procédé, définit lors de l'étape de qualification, soient décrits et identifiés dans les procédures.
- Chaque personne réalisant ou supervisant les opérations de fabrication de médicament doit être soumise au processus de formation du personnel mis en place dans l'entreprise. Ce processus doit être clair, détaillé et rigoureux. Dans le cas de certaines activités critiques, il est nécessaire de réaliser une habilitation comme par exemple les habilitations au mirage manuel pour les personnes réalisant des contrôles en cours de production, les habilitations par media fill (MFT) pour les opérations réalisées en milieu aseptique. Ces habitations doivent être réévaluées périodiquement afin de de s'assurer de l'absence de dérive.
- Le système de gestion des modifications en place doit permettre de maitriser l'impact des modifications apportées aux équipements, aux systèmes ou aux procédés validés. Le processus de gestion des changements doit décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant d'un produit, d'un équipement de production, de tout ou partie d'un système informatisé, de l'environnement de fabrication, de la méthode de production ou d'essai, ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. La maitrise des modifications peut-être assurée au moyen de la réalisation d'une évaluation d'impact pour chaque changement par une équipe pluridisciplinaire (par exemple secteur règlementaire, validation, maintenance, production...).
- Pour les systèmes les plus critiques, une qualification périodique est réglementairement exigée parallèlement à la maintenance préventive (procédé de nettoyage, remplissage, mirage, stérilisation, remplissage aseptique...). On entend par qualification périodique d'un système, l'ensemble des activités qui démontrent que les fonctionnalités critiques telles que définies lors de la phase de conception sont toujours sous contrôle. Dans certains cas, la qualification périodique peut se substituer à certains tests comme :
  - les activités de maintenance préventive et de calibration qui incluent des tests de fonctionnalités critiques (alarmes, systèmes d'éjections ...)
  - les challenges tests principalement pour les opérations de

- conditionnement et les suitability test au laboratoire de contrôle, permettant d'assurer un bon fonctionnement d'un système avant le démarrage des opérations.
- La fréquence des tests doit reposer sur une analyse de risque dans laquelle peuvent être intégrées les résultats des précédentes qualifications, la criticité de l'équipement ou du système.
- L'ensemble des installations, utilités, équipements et systèmes informatisés doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle. Ceci peut être tracé au travers d'une revue périodique de validation. Cette revue doit permettre :
  - de fournir une justification du maintien du statut validé des éléments ayant un impact direct sur la qualité du produit.
  - d'identifier la nécessité de requalifier ou de revalider tout ou une partie de ces éléments.
- La maintenance préventive doit être gérée et mise en place dès l'utilisation d'un équipement. Pour ceci, lors de l'étape de qualification, une analyse des différents organes de cet équipement doit être réalisée. De cette analyse doivent être mise en place les plans de maintenance associés, catégorisés en fonction de la criticité. Ceci afin d'entretenir et contrôler les équipements et ainsi permettre de conserver l'état validé de celui-ci.
- Les revues qualité périodique produit doivent être réalisés à fréquence définie. Lors de cette revue, le suivi des attributs qualité critique et les paramètres critiques Qualité permettent de surveiller la qualité du produit et la performance du procédé et ainsi vérifier la répétabilité du procédé et confirmer le maintien du statut validé.

Pour conclure, la maitrise de la qualification initiale des équipements et le respect des processus cités auparavant durant la phase d'utilisation sont indispensables afin de pouvoir ensuite mettre en place un suivi en continu des procédés (CPV) de manière à détecter les dérives éventuelles; ceci permettant d'agir avant l'apparition d'une non-conformité.

Plusieurs questions se posent concernant la mise en place de CPV. Un groupe de travail (GIC) étudie ce sujet afin de créer un guide permettant l'aide à la mise en place dans les industries de remplissage aseptiques.

## **Bibliographie**

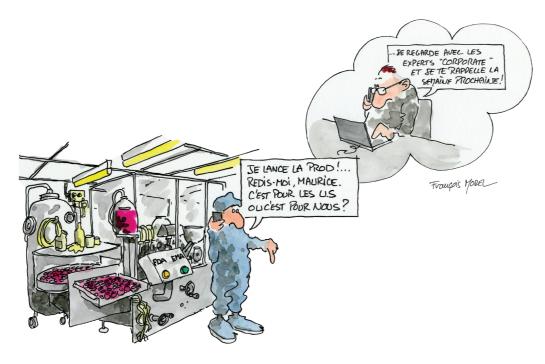
- (1) Eudralex (1), volume 4, Annexe 15, paragraph 4 (mars 2015)
- (2) BPF, Annexe 15, paragraphe 4.
- (3) Guidance validation: General principles and practices, paragraph 4— January 2011

# Stratégie de validation des procédés et mise en application

de l'Annexe 15 des BPF et des guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV).

Par Valérie HÉRON - SANOFI & Marinette MOREAU - VETOQUINOL & Estelle SCHUHLER - LFB Membres du GIC A3P CPV

démarche vérification continue des procédés ou Continued Process Verification (CPV) est un sujet qui suscite des interrogations et cela débute par les définitions. Le groupe de travail GIC A3P CPV s'est penché sur le sujet afin que cet article permette de clarifier les termes qui s'avèrent différents entre la réglementation FDA, BPF, et directives européennes, et de faire part des actions engagées par le groupe sur cette thématique.



# 1. Exigences et attentes réglementaires

# 1.1 Les textes de l'ICH

Les ICHQ8, Q9 et Q10 définissent une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Cette approche est fondée sur une connaissance scientifique approfondie et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié.

L'intégration des concepts de l'ICH dans les guides de validation de l'EMEA, et de la FDA, a entrainé une nouvelle approche en termes de validation des procédés dans l'industrie pharmaceutique.

La validation industrielle traditionnelle s'appliquait généralement à 3 lots consécutifs à échelle industrielle, puis aux lots de revalidation périodique. Les nouvelles directives européennes et américaines renforcent le fait que la validation d'un procédé n'est pas un évènement temporel dans le développement du produit mais plutôt une validation qui dure tout le long de la vie du produit. Le cycle de vie du médicament comprend différentes étapes : la conception et le développement, la fabrication à échelle industrielle, la commercialisation jusqu'à l'arrêt de cette dernière.

Les études conduites lors du développement du procédé doivent permettre de fournir la connaissance scientifique nécessaire permettant la validation du procédé (ICH Q8 et Annexe 15 des PDE)

Les connaissances scientifiques approfondies acquises lors des différentes étapes du développement vont permettre d'approfondir la connaissance du procédé de fabrication et \*\*\*

identifier ainsi les sources de variabilités impactant les attributs de qualité du produit fini et mieux définir ainsi la stratégie de contrôle.

ICH Q8 précise le type d'informations nécessaires dans les dossiers d'enregistrements pour démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit. Cette directive a également, introduit la notion du Quality by Design (QbD) et oriente ainsi vers les approches de validation des procédés fondées sur des aspects scientifiques et de management du risque. Ce dernier est bien détaillé dans l'ICH O9.

L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (ISO) et inclut les exigences réglementaires BPF. Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 "Développement pharmaceutique" et de l'ICH Q9 "Gestion du risque qualité". L'ICH Q10 est un modèle de système qualité pharmaceutique mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit. Une partie de cette directive quide en particulier dans l'amélioration continue de performance des procédés et de la qualité du produit. Cette directive met l'accent sur le maintien de l'état de control du procédé et l'amélioration continue des procédés en développant des systèmes efficaces de contrôle et de surveillance pour la performance des procédés et la qualité des produits. Cette recommandation fait partie intégrante de l'étape 3 de la validation des procédés bien détaillée dans la directive FDA. Cette approche de monitoring des procédés lors de la production de produits en phase de commercialisation intégrant l'analyse de tendance ainsi que les actions correctives et préventives (système CAPA), permet de renforcer les connaissances scientifiques du procédé acquises lors du développement.

Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 devrait faciliter l'amélioration continue et renforcer ainsi le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication. Par conséquent, la recherche, le développement, le transfert technologique, le département de validation, et le département industriel doivent communiquer et travailler ensemble pour assurer la continuité d'informations émanant de chacune des étapes du cycle de vie du produit.

Pharma development: main elements

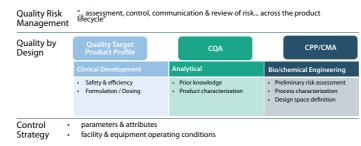


Fig 1 : Les principaux éléments du développement pharmaceutique

Cet article va se focaliser en particulier sur l'étape 3 de la validation.

Cette étape est basée sur la vérification en continu du procédé tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la revue qualité produit, en intégrant l'évaluation des tendances des procédés (Annexe 15 des BPF).

#### 1.2 Les attentes EMEA et FDA

Dans un premier temps, une clarification des termes présentés dans les réglementations FDA, BPF et européennes est présentée ci-dessous.

CPV Defintion

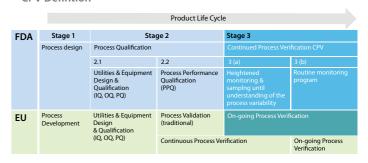


Fig 2 : Définitions du CPV

"Continous process verification" est une approche alternative pour la validation de procédé dans laquelle les performances du procédé sont monitorées et évaluées en continu lors de la fabrication. Cette évaluation continue correspond au PAT : process analytical technology (ICHQ 8).

"Continued Process Verification" correspond à l'étape 3 de la validation des procédés décrite dans les directives FDA (*Guidance for Industry Process Validation: General Principles*) et aussi à l'étape On Going Process Verification décrite dans les directives Européennes.

# 2. Considérations et problématiques rencontrées lors du déploiement de ces nouvelles directives

# 2.1 La démarche CPV pour les produits commercialisés (legacy product) & les nouveaux produits

La démarche CPV est applicable à tous les produits qu'ils soient des produits commercialisés ou des nouveaux produits. Néanmoins, une distinction existe. Les produits commercialisés disposent d'une validation initiale des procédés ancienne et ne disposent pas de toutes les données de développement listant les attributs qualités critiques (CQA) et les paramètres procédé critiques (PPC). Pour les produits commercialisés, il s'avère nécessaire de documenter via une analyse de risque les CQA et PPC afin de justifier la stratégie de contrôle (control strategy), qui fait partie intégrante de la démarche CPV.

**CPV / STATISTIQUES CPV / STATISTIQUES** 

analysées statistiquement afin de confirmer la performance et la robustesse du procédé. Le statut de validation du procédé est confirmé à l'issue de la phase 3A de façon documentaire.

La phase 3B "Programme de monitoring en continue" succède à la phase 3A selon un programme et une documentation à définir. Les données suivies à fréquence périodique permettent d'identifier les dérives du procédé, d'alerter sur le risque de résultats hors spécification ce qui permet d'être proactif dans la mise en place d'actions (système CAPA). Les données collectées en phase 3B peuvent servir de données supportives à la revue périodique pour statuer sur le maintien de l'état validé.

# 2.2 La démarche CPV et la collecte de données, conformément aux attentes data integrity

La collecte de données utilisées dans le cadre de la CPV est un véritable challenge, car elle peut être centralisée ou manuelle, et les méthodes de collectes dépendent souvent des équipements, des ateliers et des sites.

Ces données sont critiques, car elles permettent de documenter le maintien de l'état validé des procédés de fabrication. Il est donc indispensable de s'assurer du respect des règles ALCOA présentées dans la guidance "Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry", de la FDA de Décembre 2018. Les données complètes, cohérentes et exactes doivent être attribuables, lisibles, enregistrées en temps réel, originales ou une copie conforme et exacte.

Ces requis réglementaires peuvent être vérifiés par un processus de collecte des données documenté et validé, qu'il soit manuel ou automatisé. Une analyse de risque coût / bénéfices peut cependant être réalisée pour justifier ou non de l'implémentation d'un système de collecte automatique des données.

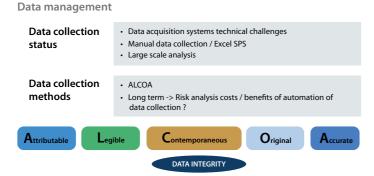


Fig 3 : Collecte des données dans le cadre du CPV

#### 2.3 La démarche CPV et l'intégration dans le système qualité pharmaceutique

La mise en place de la vérification continue des procédés correspond à un profond changement de la notion de validation traditionnelle. La démarche CPV est un outil d'amélioration continue de la qualité, qui doit être intégré dans le système qualité pharmaceutique existant. Le système qualité existant peut être amené à s'adapter pour intégrer la collecte et le monitoring en continu des données.

#### **CPV** and Quality System



Fig 4 : Intégration de la démarche CPV dans le système qualité pharmaceutique

Le CPV ne remplace pas et ne se substitue pas aux processus existants. C'est un outil complémentaire pour le suivi de la maitrise de la qualité du produit, et du procédé de fabrication. Les revues annuelles produits, les processus de gestion des changements, de gestion des déviations et systèmes d'actions correctives et préventives sont des processus parallèles au CPV.

Les livrables CPV, à savoir les analyses de risque et les analyses de tendance, le plus souvent présentées dans les protocoles et rapports,

peuvent être des données d'entrée, ou des Annexes des revues annuelles produit. Un processus de CPV mature peut permettre de documenter l'impact d'un ou plusieurs changements sur le procédé de fabrication. L'efficacité d'un CAPA peut également être documenté par le CPV.

Le système qualité doit être adapté pour la gestion des résultats hors tendance. Deux processus peuvent coexister : le processus de gestion des résultats hors spécification, et le processus de gestion des résultats hors tendance. L'apparition d'un résultat hors tendance doit être investigué, en amont de l'apparition d'un résultat hors critère d'acceptation. C'est un outil d'amélioration continue.

# **CPV & Quality Systems**

Change Management	Prove lack of impact of single & cumulative changes on the manufacturing process
CAPA Management	Confirm CAPA effectiveness
Process validated status	<ul> <li>APR carried out annually</li> <li>CPV carried ou periodically         <ul> <li>CPV scope: manufacturing process</li> <li>Out of CPV scope: Environmental monitoring (viable / non viable)</li> </ul> </li> </ul>
Quality action level	OOT detected during CPV program should lead to actions recorded in the Quality System  Fig. 1 on linear parts (CPV at large than a quality of the purpose parts are).

Fig 5 : Les liens entre CPV et le système qualité pharmaceutique



Un sondage organisé par le groupe de travail GIC A3P CPV concernant l'implémentation du CPV est actuellement en cours.

Les premières réponses indiquent que la démarche est en place pour un tiers des entreprises pharmaceutiques, en cours de déploiement pour un tiers, et en réflexion pour le dernier tiers. Pour la majorité des entreprises, la collecte des données n'est pas centralisée. Le challenge des industries restent la collecte et l'intégrité des données exploitées dans le cadre du CPV. Le CPV est un

outil complémentaire pour documenter le maintien de l'état validé des procédés de fabrication, à travers la revue annuelle produit, ou une revue spécifique annuelle. Vous pouvez d'ores et déjà répondre pour compléter cette enquête concernant le déploiement du CPV

sur le site internet de l'A3P. https://a3p.org/gic-groupes-interet-commun/

Le groupe travaille également sur la rédaction d'un quide en prenant en compte les contraintes des différents types d'industries pharmaceutiques qui sera disponible prochainement.

# Acronymes

OP · Qualification de Performance

OOT · Out of Trend / Hors Tendance

Lisible, Contemporaine, Originale, Exacte

OOS: Out of specification / Hors Specification

**CPV**: Continued process verification **OPV**: On going process verification PAT: Process Analytical Technology BPF: Bonnes pratiques de fabrication FDA: Food and Drug Administration ICH: International Council on Harmonisation **EMEA:** European Medicines Agency CAPA: Corrective and Preventive Actions **CQA:** Critical Quality Attribute CPP / PPC: Critical Process Parameters / Paramètres Procédés Critiques CMA: Critical Material Attribute QI: Qualification Initiale QO: Qualification Opérationnelle

ALCOA: Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate / Attribuable,

#### **Bibliographie**

[ICH Q8] — International Council on Harmonisation - Pharmaceutical Development [ICH Q9] — International Council on Harmonisation - Quality Risk Management [ICH Q10] - International Council on Harmonisation - Pharmaceutical Quality System EU Guidelines for GMP for Medical Products - Annex 15: Qualification & Validation: March, 2015 US FDA, Process Validation: General Principles & Practices; Jan, 2011

US FDA, Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry», Déc. 2018

**50 | La Vague** N° 62 | Juillet 2019

Juillet 2019 | La Vague N°62 | 51



# IF YOU NEED ASEPTIC PACKAGING, BLOW-FILL-SEAL IS THE SOLUTION.

Would you like to process your liquid or semisolid formulation in a more reliable, more economical, and more user-friendly way than is possible with conventional packaging methods? Then it's time for blow-fi II-seal technology from Rommelag. Our bottelpack systems enable aseptic fi lling in application-optimized, tamper evident, break-proof polymer containers, which are directly produced, fi IIed, and sealed by the system. This allows cost-effective manufacturing by avoiding container handling including empty container transport and storage, washing, and sterilization. The BFS process enables unique container designs and even insert of additional components such as valves, applicators or adapters; fi II-volumes range from 0,1 ml to more than 1000 ml.

More information on blow-fill-seal technology and your personal contact partner can be found on our website. www.rommelag.com

