

# La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 78 | Juillet 2023  
Trimestriel

Advanced Data Analysis as an enabler to near real-time Contamination Control Strategy Evaluation.

Démarche de déploiement de la CPV & gains associés, sur un site de production pharmaceutique.

Comment construire une stratégie d'échantillonnage adaptée en fonction des risques !

Intervalles statistiques de tolérance : quelles alternatives en cas de non-normalité ?



**Continued  
Process  
Verification**

**PQR**



# Sommaire

N°78 // Juillet 2023

Édito I .....	3
Ils ont participé à ce numéro I .....	4
Billet d'humeur I .....	5
Actualités A3P I A3P Single Use .....	7
Actualités A3P I Congrès International A3P .....	9
Réglementaire I .....	12
Synthèse événement A3P I A3P Technologie Barrière .....	14
CPV I Continued Process Verification, stratégie de visualisation des données dans le cadre de la CPV...18	
CPV I Démarche de déploiement de la Vérification Continue des Procédés & gains associés, sur un site de production pharmaceutique .....	24
Stats I Intervalles statistiques de tolérance : quelles alternatives en cas de non-normalité ? .....	31
QbD I Comment construire une stratégie d'échantillonnage adaptée en fonction des risques ! .....	36
Prod I Sécurisation des approvisionnements : stratégie & outils pour maîtriser les risques de rupture ..41	
CCS I Advanced Data Analysis as an enabler to near real-time Contamination Control Strategy Evaluation .....	45
AI I L'IA diagnostic. L'analyse d'images .....	51

## La Vague

Revue trimestrielle N° 78 - Juillet 2023  
Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 10€)

• Directeur de la Publication  
Didier MEYER, Vice-Président A3P  
dgastonmeyer@gmail.com

• Rédactrice en chef  
Anne RIGOULOT

• Comité de lecture  
Frédéric BAR, Frédéric ESTASSY, Arnaud HUC, Hervé TASSERY, Lauriane ZUCHUAT

• Coordination & DA-conception  
Sophie TORGUE & Sorian JOSEF  
storgue@a3pservices.com

• Impression  
VL développement  
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

• Editeur  
A3P Association  
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

• Dépôt légal à parution  
N° d'ISSN : 1298-0471

Tous droits réservés. Les articles publiés n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.

Imprimé sur du papier issu de forêts durables.







## Les avantages de l'adhésion A3P

Inscrivez le site\* de votre entreprise &

faites bénéficier de toute la base documentaire, à vos collaborateurs



Faire partie du réseau A3P, recevoir tous les trimestres sur votre bureau la version papier du magazine, et depuis votre espace personnalisé sur le site A3P, bénéficier de tous les contenus techniques, scientifiques et réglementaires, accéder aux annuaires adhérents et sociétés, participer à des événements privilégiés, utiliser l'application mobile, ...

 <p><b>Tout le contenu des événements A3P</b> conférences, ateliers, ...</p>	 <p><b>Réglementaire</b> veille, warning letter, ...</p>	 <p><b>Tous les Guides Techniques &amp; scientifiques</b></p>	 <p><b>Annuaire des membres du réseau</b></p>
---	---	--	--

Toutes les infos sur [www.a3p.org/adhesion/](http://www.a3p.org/adhesion/)

\*La cotisation Site fait référence à une adresse postale d'un laboratoire de production d'une société prestataire / fournisseur ou d'un siège social. Le montant est défini selon le nombre de salariés attachés au site. Cotisation valable 1 an de date à date et dans tous les pays où l'Association A3P est représentée.

## Edito

Anne RIGOULOT - Membre du bureau A3P et rédactrice en chef du magazine

# Mon cher Chroni'Cœur



*Je te dédie ce modeste éditto au regard de ce que tu as apporté à notre association pendant plus de 10 ans en tant qu'administrateur et Chroniqueur de la Vague.*

*Quand on pense à toi, on pense d'abord à l'IMT.*

*Ton mentor fut Philippe Maupas avec lequel tu as démarré la fabuleuse aventure de l'IMT en 1980 qui avait pour objectif de mettre en relation le monde universitaire avec le monde industriel pharmaceutique.*

*Tu en as fait un livre car ce fut ton histoire, ta passion et ton leitmotiv de mettre en relation les personnes mais aussi et surtout de développer leurs compétences techniques et scientifiques ; toujours au service de l'industrie pharmaceutique.*

*Mettre en relation les acteurs de l'industrie pharmaceutique, c'est aussi l'ADN d'A3P et tout naturellement tu nous as rejoint au conseil d'administration en 2011. Ta faculté d'analyse du monde pharmaceutique et de transmettre l'histoire, tes connaissances et ton expérience ont fait de toi le chroniqueur privilégié de notre magazine La Vague.*

*J'étais toujours très impatiente de découvrir la nouvelle chronique et de pouvoir échanger avec toi sur leur thème au préalable de la publication.*

*Nous avons ainsi eu de nombreux échanges enrichissants et particulièrement sur l'intelligence émotionnelle et relationnelle.*

*Tu étais écouté, respecté et aimé car tu étais, grâce à ta générosité, ta bienveillance, ton empathie, ton écoute et ton humanité, dans le partage et la communion.*

*Tu étais un homme de cœur et grâce à ton soutien et à tes précieux conseils nous avons, comme tu l'avais écrit dans une chronique, fait progresser notre association vers un modèle durable et agile basé sur l'humain et la partage.*

*Tu nous as quitté le 6 mai dernier et au travers de cet éditto, je voudrais te remercier du fond du Cœur d'avoir nourri et enrichi notre association et pour tout ce que tu m'as apporté au travers de nos échanges.*

*Tu vas nous manquer mais tu resteras dans nos cœurs.*

*Nous te souhaitons un beau voyage.*



Merci à nos Contributeurs

# Ils ont participé à ce numéro



**Michel HERTSCHUH**  
AKTEHOM

Rédacteur de "Continued Process Verification, stratégie de visualisation des données dans le cadre de la CPV"

Michel Hertschuh a près de 25 ans d'expérience dans l'industrie pharma et des dispositifs médicaux. Son expertise porte sur les opérations aseptiques (expertise technique et réglementaire), le transfert de technologie, l'approche de Quality by Design, la gestion de projet, la validation des procédés dans les procédés aseptiques et en biocontamination, la conformité réglementaire et les revues de conception d'installations. Il est associé et co-fondateur d'AKTEHOM.

**Véronique BRIANTO-GABIER**  
MAAT PHARMA

Rédacteurs de "Démarche de déploiement de la Vérification Continue des Procédés & gains associés, sur un site de production pharmaceutique"

Véronique BRIANTO-GABIER est Spécialiste Industrialisation chez MaaT Pharma avec une expertise de 8 ans dans le déploiement de la CPV en industries pharmaceutique et dispositif médical. Titulaire d'une certification Green Belt Lean Six Sigma et passionnée par l'investigation, elle a mené avec succès des projets d'amélioration continue des procédés identifiés via l'activité CPV.



**Damien BONNET**  
THERMOFISHER SCIENTIFIC

Damien BONNET, responsable de la Vérification Continue des Procédés (CPV) à Thermofisher Scientific, est diplômé du master professionnel CQAQMV (Contrôle Qualité / Assurance Qualité / Méthodes de Validation) de l'UGA (Université Grenoble Alpes) et certifié Black Belt Lean Six Sigma. Fervent défenseur du "data driven" au sein du cycle de vie du médicament, il a tour à tour travaillé en Analyse de Risques Procédé vaccin à Sanofi, en qualification d'équipements de production et contrôle de seringues à Allergan, ainsi qu'en Validation de Procédés pharmaceutiques, puis en Vérification Continue des Procédés à Thermofisher Scientific. Il a supervisé le déploiement et l'amélioration continue du processus CPV depuis 2018, incluant la stratégie documentaire, de gestion et d'analyse statistique des données, ainsi que la démarche de communication autour des aspects de performance, financiers et qualité de l'activité.



**Damien STEFANELLI**  
MEDINCELL

Rédacteur de "Comment construire une stratégie d'échantillonnage adaptée en fonction des risques !"

Project management & technical background (about 20 years) with broad experience in process development and manufacture of sterile drugs, API and medical device (Vascular & orthopaedics grafts). Mainly for the USA and EU markets,

**Catherine TUDAL**  
SOLADIS BY EFORS

Rédacteurs de "Intervalles statistiques de tolérance : quelles alternatives en cas de non-normalité ?"

Catherine TUDAL 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.



**Timothée LECROART**  
SOLADIS BY EFORS



**Pierre-Michel BODSON**, UNIVERCELLS TECH

**Marie-Agnès BOL**, LFB BIOMEDICAMENTS

**Brigitte DELAPLACE**, PHARMASEP

**Aurélié DOWNES**, ASPEN

**Jean-Yves DUVAL**, SANOFI

**Valérie KANDEL**, LILLY FRANCE

**Aurélié LABOURIER**, RECIPHARM

**Katell MIGNOT**, SARTORIUS STEDIM FMT

**Philippe WAGHEMACKER**, SANOFI

**Jean-Philippe MINNE**, PARKER HANNIFIN FRANCE

**Laurent RODRIGUEZ**, ST GOBAIN



**Damien BONNET**, PATHEON THERMOFISHER

**Audrey IMBERT-CLIGNAC**, VETOQUINOL

**Véronique BRIANTO-GABIER**, MAAT PHARMA

**Mohamed KADEM**, SKYEPHARMA

**Stéphane COULEE**, FAREVA PAU

**Alain NONN**, ALPHA PHARMA CONSULTING

**Sabrina GALLAY**, ASPEN NDB

**Sophie METTEIL**, IPSEN

**Michel HERTSCHUH**, AKTEHOM

**Mehdi Olivier DOUBIANI**

EFOR GROUP

Rédacteur de "l'IA diagnostic - L'analyse d'images"

Mehdi Olivier Doubiani, directeur du Laboratoire d'Intelligence Artificielle du groupe Efor, bénéficie d'une solide expertise de plus de 15 ans dans les domaines de la statistique, de la biologie cellulaire et moléculaire, ainsi que de l'informatique. Sa compétence en Data Science et Intelligence Artificielle, fruit de 15 années de formation et d'expérience en traitement informatique des données, renforce sa contribution au sein du lab IA d'Efor Group.



**Walid EL AZAB**  
STERIS



**Shady EL AZAB**  
STERIS

Rédacteurs de "Advanced Data Analysis as an enabler to near real-time Contamination Control Strategy Evaluation.."

Walid El Azab is an Industrial pharmacist, a Qualified Person (QP), a green belt certified and is a Senior Manager Technical Services for STERIS. Walid's responsibilities and experience have also included project management, handling deviations and complaints, releasing raw materials, drug products and investigational medicinal products (IMP), conducting external audits of suppliers, and leading customer and regulatory audits and develop strategy approach for process, cleaning, and system gap analysis. He is an active member of the PDA, ISPE, ECA, and A3P associations with numerous published articles and book chapters on contamination control.

**Vous aussi, vous souhaitez participer aux prochains numéros ? Faites-nous parvenir vos propositions d'articles qui seront étudiées par le comité de lecture pour approbation. => Coordonnées des contacts page 2**



## Billet d'Humeur

Par Sandrine Duclos - Membre du GIC A3P QbD



Quand l'A3P m'a demandé d'écrire le billet d'humeur de cette édition, j'ai été très honorée, j'ai dit oui sans hésiter et j'ai su très vite de quel thème j'allais vous parler : le partage !

Le partage, cette valeur qui m'est chère, si essentielle dans nos vies et qui s'applique aussi bien dans notre vie personnelle que dans notre univers professionnel. Imaginez une société sans partage, c'est inconcevable ! On peut partager tellement de choses : un sourire, une découverte, un moment, notre temps si précieux, une émotion, une expertise, un fou-rire, des valeurs, un savoir, une idée, un simple bonjour, un voyage, une bonne adresse, un merci, ... Partager, c'est échanger... avec sincérité... réciprocity... et ce dans la plus grande diversité. Partager c'est aussi donner... sans rien attendre en retour... et accepter de recevoir.

Le partage a de nombreuses vertus y compris professionnellement, cela favorise l'échange d'informations, améliore la communication, renforce la cohésion d'équipe, insuffle la convivialité... et in fine le bien être au travail. Partager c'est s'ouvrir au monde qui nous entoure et s'enrichir en privilégiant le collectif et non l'individualisme ! Pour moi l'A3P c'est une grande communauté de partage, ce qui en fait sa force.

Lors de mon 1<sup>er</sup> congrès international (cela commence à dater un peu !), j'ai été agréablement surprise par cette envie de partage de tous : un partage technique/scientifique très enrichissant, mais aussi un partage de moments conviviaux et chaleureux ! Depuis, je n'ai eu de cesse de confirmer cette 1<sup>ère</sup> impression et de la renforcer en participant à différents événements et en découvrant la variété de canaux de partage de l'A3P, qui ne font d'ailleurs que de se multiplier !

Les Groupes d'Intérêts Communs (GIC), mis en place il y a quelques années, sont de purs exemples d'un partage en privilégiant le travail en collectif de divers métiers, expertises et entreprises. Après avoir participé au GIC VN, j'ai le plaisir de co-leader le GIC QbD depuis 2019. Quelle satisfaction de voir l'ensemble du groupe partager son expérience, son expertise, sa bonne humeur, sa bienveillance ... dans un intérêt commun. Au-delà des livrables (guides, articles, conférences, ateliers, ...), nous ressortons tous enrichis de nos partages dans le cadre des GIC ! Je finirai donc en remerciant sincèrement l'A3P pour permettre tous ces partages !



## 5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile"



Bonnes Pratiques  
de Fabrication (BPF)



Maîtrise de la  
contamination



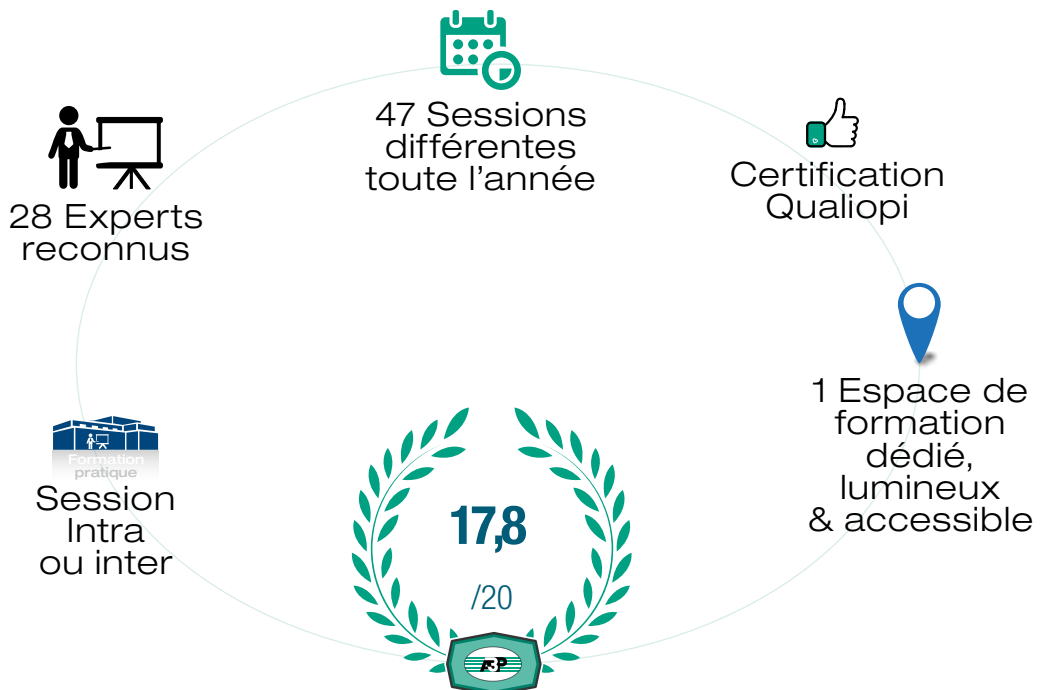
Systèmes  
informatisés



Qualification



Process



*Note moyenne donnée par  
les stagiaires des sessions  
en 2022*

Toutes les infos  
en flashant ce code



Actualité

# A3P Single Use



**Les systèmes à usage unique (SUS : Single Use Systems)** se développent de façon considérable afin de répondre aux besoins de l'industrie : flexibilité, rapidité, coûts d'infrastructures réduits,... **Les experts membres du GIC A3P Single Use Systems souhaitent partager de façon pérenne les résultats de leurs travaux dans le cadre d'un évènement biannuel de référence à destination des professionnels des secteurs Pharmaceutique & Bioproduction.**

En 2021, une restitution dans le cadre du Congrès Annuel A3P aura permis d'apporter des réponses sur les sujets comme les problématiques d'approvisionnement (Supply), de développement durable (Sustainability) et d'initier de nouvelles réflexions pour 2023 autour de l'Annex1 GMP Eu, de l'USP665, l'analyse de risques E&R et la gestion du cycle de vie des produits SUS.

**Ces 2 journées de conférences, d'ateliers partenaires et une exposition de sociétés fournisseurs**, les 20 & 21 septembre à Tours ont pour objectifs de partager **les bonnes pratiques et les points de vigilances sur des sujets stratégiques majeurs comme la gestion de l'intégrité, le "PUPSIT", la stratégie de sécurisation des approvisionnements et la mise en place des politiques éco-responsables.** Au plaisir de vous accueillir nombreux à Tours !

## Conférences

### Aperçu du programme ...

🔗 RRR - Système à usage unique "VERT" une démarche écoresponsable !	<b>Eric DREVETON</b> BOEHRINGER INGELHEIM & <b>Mehdi BOUKAMI</b> MERCK
🔗 Single-use technologies as flexibility enablers in clinical manufacturing	<b>Mareike HARMSEN</b> UCB
🔗 Retour d'expérience Sanofi "Evolutive Facility". Gestion des déchets liés aux Single Use	<b>Estelle DOGER</b> SANOFI
🔗 L'analyse de risque comme outil d'aide à la mise place d'une stratégie de sécurisation : retour d'expérience	<b>Marie-Agnès BOL</b> LFB & <b>Jean-Yves DUVAL</b> SANOFI
🔗 Etude de cas - Standardisation des montages à Henogen (ThermoFisher VWS-EU)	<b>Julien CANON</b> THERMO FISHER SCIENTIFIC
🔗 Sécurisation des approvisionnements par l'interchangeabilité. Quelle approche pour les filtres ?	<b>Membres du</b> GIC A3P Single Use Systems
🔗 Single Use Systems Interchangeable Parts	<b>Hélène VALLETTE</b> SANOFI
🔗 Implémentation des rayons X pour la stérilisation des systèmes à usage unique : état actuel	<b>Lucie DELAUNAY</b> SARTORIUS
🔗 Bioprocess X-ray implement risk assessment – sharing of experience from a Vaccine manufacturer	<b>Charlotte MASY</b> GSK
🔗 Extractibles et Relargables : Approches USP 665 / BPOG et retour d'expérience	<b>Cindy CHAGOT</b> SANOFI & <b>Marine CANNUEL</b> SARTORIUS
🔗 Extractibles & Relargables pour les Fournitures Industrielles à Usage Unique. Evolution de l'approche basée sur le Seuil de Préoccupation Toxicologique (TTC) dans le cadre des Evaluations du Risque appliquées aux Affaires Industrielles Vaccins. SANOFI	<b>Paul DESERT</b> SANOFI
🔗 Contamination Control Strategy (CCS) : stratégies de contrôle de l'intégrité et du niveau de contamination particulière dans les systèmes à usage unique	<b>Patrick EVRARD</b> CYTIVA   PALL
🔗 Maintien de l'intégrité des assemblages à usage unique : bonne pratique de contrôle visuel et partage d'expérience	<b>Membres du</b> GIC A3P Single Use Systems



## Sessions partenaires



Impact of revised Annex 1 from a supplier perspective: sterilizing grade filtration, PUPSIT and Single-use systems



Impact of revised Annex 1 from a supplier perspective: Integrity testing and Validation service. Practical case and hands-on



Single-Use Supply (Supply Chain / X-Ray), how to address risks of tomorrow?



What are your expectation regarding Assemblies qualification / Extractibles & Leachables...?

## Exposition

ALBHADES / CARSO LSEHL / CILYX / CYTIVA | PALL / ENTEGRIS / GETINGE / GROUPE ICARE / GROUPE IMT / HAMILTON BONADUZ / HEX + SAFYR / JCE BIOTECHNOLOGY / MERCK / MK VERSUCHSANLAGEN UND LABORBEDARF / OUAT! / PARKER HANNIFIN FRANCE / PHARMASEP / PROMEPLA / RAUMEDIC / REPLIGEN / RHEO ENGINEERING – LSP / STAXS

Programme & inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



## CONDITIONNEMENT STÉRILISATION DE DISPOSITIFS MÉDICAUX



### CONDITIONNEMENT

Packaging sur mesure,  
Test de vieillissement,  
300 m2 de salle ISO 7.

### STÉRILISATION CHALEUR HUMIDE

3 types de cycle : solide, liquide, air/vapeur,  
Cycle en charge réservée,  
2 stérilisateur de 500 litres,

### DIGITALISATION

L'outil STER-EO pour une traçabilité informatisée de nos processus et de vos produits,  
Possibilité de passer commande, directement sur la plateforme STER-EO avec références de rapport personnalisé,  
Accès aux données et rapports microbiologiques,  
Traçabilité dès l'expédition avec l'impression de l'étiquette de votre commande,  
Traçabilité des palettes / colis par code barre.

### STÉRILISATION OE

11 stérilisateur de 1 palette à 16 palettes industrielles,  
Cycle en charge réservée,  
5 salles de désorption.

Actualité

# Congrès International A3P



**congrès**  
international

Biarritz // France  
October 10, 11 & 12

Process Control: QbD, CPV, Analytical & Statistics

Annex1 GMP Eu: Implementation

Environmental Performance

## Conférences

### Maitrise des procédés et cycle de vie du produit

🔗 Une démarche intégrée pour la maîtrise du cycle de vie du produit  
Par les représentants des GIC A3P : Qbd - CPV & Analytique & Statistique

**Elodie KEROMNES**,  
STALLERGENES  
**Sandrine DUCLOS**, VIRBAC  
**Alain NONN**, HUMANIM  
**Gérald DEFONTENAY**, TERANGA  
CEBIPHAR  
**Catherine TUDAL**, SOLADIS

🔗 Différences et interactions entre CPV et APR

**Véronique BRIANTO-GABIER**  
MAAT PHARMA  
& **Michel HERTSCHUH**  
AKTEHOM

🔗 Quality by Design - A US FDA Perspective

**Karyn CAMPBELL**  
ABBVIE

🔗 Analytical Method Life Cycle Driven by Ruggedness Study

**Mourad MELLAL**  
CATALENT

🔗 Digital QbD-Based Process Development and Control Strategy: Methodologies and Implementation

**Ane QUESADA GANUZA**  
VIRALGEN VECTOR CORE  
& **Yash SABHARWAL**  
QBDVISION

🔗 Comparabilités en méthodes analytiques, retour d'expérience méthode d'équivalence

### Annex1

🔗 A South African journey to Annex 1 realisation: shared perspective from two aseptic manufacturing companies

**Wien PIETERS**  
ASPEN / BIOVAC

🔗 La gestion des APS selon la nouvelle Annexe 1 - Mise sous Control ou Monitoring du Procédé Aseptique

**Jérôme WEISZ**  
NOVO NORDISK &  
**Pierre DEVAUX**  
THERAXEL

🔗 Retour d'expérience sterilization indirect contact parts

**Patrizia MUSCAS**  
LILLY

🔗 Contraintes techniques du prélèvement de particules dans l'air. Apport scientifique de l'ISO TR 14644-21 pour répondre à la nouvelle exigence de l'EU GMP Annexe 1 (Point 5.9). Illustration et REX de l'évaluation des performances d'une configuration de monitoring en continu pour une ligne de remplissage sous isolateur

**John HARGREAVES**  
JHAC &  
**Olivier BROUSTE**  
AEROLAB

🔗 Echanges autour de la nouvelle Annexe 1 GMP Eu. Point à date sur le processus d'implémentation en France. Discussions autour de plusieurs points d'intérêts recueillis par l'A3P et rencontrés en inspection

**Lu-Jie FERRE**  
ANSM

🔗 Annexe 1 GMP Eu


**Matt DAVIS**  
TGA

# Congrès International A3P

## Performance environnementale

 Comment l'usine pharmaceutique diminue son empreinte carbone

**Eric PACHNER**  
ETHYPHARM &  
**Jean Pierre BOVEE**  
AXYS NETWORK

 Réduction de l'empreinte eau sur un site de production d'injectables

**Xavier ROQUES**  
& **Robinson Luiz MORAIS**  
NOVO NORDISK

 Carbon Net zero commitment and Zero waste ambition, GSK case study


**Ilaria Lo PRESTI**  
GSK

## 17 Ateliers

 #1 Contamination Control Strategy : quelles évolutions après plusieurs mois de développement du concept et d'utilisation des guides et template ?

 #2 Aseptic Process Simulation vs attentes de l'EU GMP Annex 1 : défi d'interprétation et d'implémentation

 #3 Prevention of contamination during aseptic or sterile production: practical case studies 

 #4 Mise en compliance des procédés de décontamination appliqués aux surfaces à l'intérieur de nos Technologies Barrières en contact indirect avec le produit


 #5 Annexe 1 et Maitrise de la Contamination en ZAC. Comment faire le lien entre son programme de Bionettoyage et le Monitoring Environnemental des zones ?

 #6 Déploiement de la démarche CPV pour un atelier de répartition aseptique – Spécificités associées aux fabrications internalisées ou sous-traitées

 #7 Mise en place d'une rétro QbD : challenges, risques ou opportunités ?  
Comment les identifier, les maîtriser en relation avec la vérification de procédé en continue (CPV) ?

 #8 Comment aborder un changement d'échelle en utilisant l'approche QbD ?

 #9 Sensibilisation aux plans d'expériences (Doe) comme outils efficace pour le QbD

 #10 AQbD : pour une mise en place pratique et pragmatique

 #11 La voix vers Zéro Emissions Carbone. Comment l'industrie pharmaceutique peut faire face au défi ?


 #12 Investigations des non conformités microbiologiques avérées ou supposées en production pharmaceutique

 #13 CSV efficace et efficiente : méthodes et outils

 #14 Les eaux pharmaceutiques : Etat de l'art et enjeux futurs

 #15 Mobiliser ses équipes et ainsi développer l'attractivité et le positionnement de son entreprise dans un contexte tendu

 #16 LEAN management. Pas de problème = pas d'amélioration. Les outils Lean, l'état d'esprit LEAN et des solutions concrètes pour augmenter les performances

 #17 Atelier étudiant. Une journée d'immersion dans l'industrie pharmaceutique : l'eau EPPI, l'environnement et ZAC, le contrôle et la qualité, le réglementaire, production et mise sous forme pharmaceutique



**+ de 120 exposants**

ABC TRANSFER / AEROMETRIK / AKTEHOM / ALBHADES / AMPHENOL ADVANCED SENSORS – KAYE / AMSONIC FRANCE / ASSOCIATES OF CAPE COD / ATRYON / AVN / AZBIL TELSTAR FRANCE / BACCINEX / BATIMPRO / BAUSCH+STRÖBEL / BD / BECKMAN COULTER FRANCE / BIOMÉRIEUX / BIOPHARMA TECHNOLOGIE FRANCE / BWT FRANCE / CARBOGEN AMCIS INNOVATIONS / CARSO LSEHL / CCIT / CHARGEPOINT TECHNOLOGY / CHARLES RIVER LABORATORIES / CHRISTEYNS / CONFORMAT / CONTEC / CPHACLEAN / DEVEA / ECOLAB / ELIS SERVICES / ELLAB / ENDRESS+HAUSER / EREA / EUROFINS BPT FRANCE / FPS FOOD AND PHARMA SYSTEMS / GASPOROX / GETINGE FRANCE / GIVE & TECH / GOMETROLOGIE / GROUPE PRODUCTLIFE / HEX + SAFYR / HOF SONDERANLAGENBAU / HONEYWELL PROCESS SOLUTIONS FRANCE / ILC DOVER / IMA FRANCE / INITIAL / INTERSCIENCE / INTERTEK FRANCE / JBT BOURSIER / JCE BIOTECHNOLOGY / KHUNER / KÖRBER PHARMA / LABORATOIRE HUCKERT'S INTERNATIONAL / LABORATOIRE ICARE / LAPORTE EURO / LIVES INTERNATIONAL / LONZA / LSB LA SALLE BLANCHE / LUCISBIO / MARCHESINI / MERCK / MESA FRANCE / NEOCERAM / NEOVIX BIOSCIENCES / NORDTEST / NOVATEK INTERNATIONAL / OPTIMA PHARMA / ORION LIFE SCIENCES / OXY'PHARM / PALL – CYTIVA / PARKER HANNIFIN FRANCE / PARTICLE MEASURING SYSTEMS / PEMFLOW / PFEIFFER VACUUM / PHARMAPLAN / PHARMASEP / PHARMTEC / PMT FRANCE / PQE FRANCE / PROSYS ISOLATOR & CONTAINMENT SYSTEMS / RAPID MICRO BIOSYSTEMS / RAUMEDIC / REALCO / ROMACO FRANCE / ROMMELAG / RT2I / SALAMANDERU / SARTORIUS STEDIM BIOTECH / SCHOTT PHARMA / SCHREINER GROUP / SCHÜLKE FRANCE / SGD PHARMA / SGS FRANCE / SIDJI / SKAN / SOFAST / SOLIDFOG TECHNOLOGIES / SPC GROUP / STÄUBLI / STAXS / STERILINE / STERIS LIFE SCIENCES / SWAN / SYMBIOSE ENVIRONNEMENT / SYNEXIN / SYNTEGON TECHNOLOGY / TECHNIP ENERGIES FRANCE / TECHNOCHIM / TECNIPLAST FRANCE / TEG / TERANGA GROUPE / THERAXEL / TISELAB / VALTRIA / VEOLIA WATER TECHNOLOGIES / WARANET SOLUTIONS / WILCO

Lancement le 10 octobre  
à Biarritz !

Ring

Programme & inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



## 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.*

## Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Publication de Pharmeduropa 35.2</b>		
EDQM	<i>Tous les nouveaux textes et les textes révisés pour des raisons techniques sont publiés dans Pharmeduropa pour enquête publique. Parmi les projets de textes publiés, on trouve notamment les chapitres généraux 2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules, 5.31. Substances actives et médicaments pour usage humain ou vétérinaire utilisés en phagothérapie et 5.34. Informations complémentaires sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain.</i>	Draft	03/01/2023
	<b>[1031] The Biocompatibility of Pharmaceutical Packaging Systems and Their Materials of Construction</b>		
USP	<i>Proposition de mise à jour du chapitre général □ 1031 □ qui élargit le périmètre d'application pour englober les matériaux plastiques de construction et les composants en plastique et les élastomères pour les systèmes d'emballage et d'administration de produits pharmaceutiques ainsi que pour l'emballage des produits combinés.</i>	Draft	01/03/2023

## Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Concept Paper on the development of a Guideline on the quality aspects of mRNA vaccines</b>		
EMA	<i>Les vaccins à ARNm contre les maladies infectieuses doivent s'aligner sur les directives générales pour les vaccins humains, mais la nouvelle technologie n'est pas entièrement prise en compte dans les directives existantes. Il est donc proposé d'établir une ligne directrice traitant des aspects spécifiques concernant le processus de fabrication, la caractérisation, les spécifications et le contrôle analytique ainsi que la définition de la substance active et du produit fini pour les vaccins à ARNm pour la prévention des maladies infectieuses.</i>	Concept Paper	23/06/2023
	<b>Using Artificial Intelligence and Machine Learning in the Development of Drug and Biological Products</b>		
FDA	<i>Ce document de discussion, qui considère l'application de l'IA/ML dans le contexte général du processus de développement de médicaments, est une communication initiale avec les parties prenantes, qui vise à promouvoir la discussion et la compréhension mutuelle du sujet. 3 sujets principaux sont abordés : -Panorama des utilisations actuelles et potentielles de l'IA/ML -Considérations relatives à l'utilisation de l'IA/ML -Prochaines étapes et engagement des parties prenantes.</i>	Discussion Paper	11/05/2023

## Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Extension of the MDR Transitional Period and Removal of the 'Sell Off' Periods</b>		
EC	<i>Q&amp;A sur les aspects pratiques liés à la mise en œuvre du règlement (UE) 2023/607 en ce qui concerne les dispositions transitoires pour certains dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro</i>	Q/A	28/03/2023

## Réglementaire

**Fabrication – Manufacturing**

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Bonnes Pratiques de Fabrication : Annexe 1 - Fabrication de médicaments stériles</b>		
ANSM	<i>Consultation publique sur la traduction française du projet de transposition en droit français de l'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication européennes – consultation ouverte jusqu'au 4 septembre 2023</i>	Draft	08/06/2023
	<b>Bonnes Pratiques de Fabrication : Annexe 13 - Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux</b>		
ANSM	<i>Mise à jour du guide des BPF pour intégrer l'annexe 13 « Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux », alignée sur les lignes directrices des BPF européennes de décembre 2017, en lieu et place de la ligne directrice 13 « . Fabrication des médicaments expérimentaux »</i>	Final	01/02/2023

**Inspection – Inspection**

Origine	Titre	Type	Date
	<b>GMP Guide PE 009-17</b>		
PIC/S	<i>Mise à jour du guide GMP du PIC/S pour y intégrer la révision de l'annexe 1 relative à la fabrication des médicaments stériles. Le nouveau guide GMP PE 009-17 entrera en vigueur le 25-AUG-2023</i>	Final	01/06/2023

**Système Qualité - Quality**

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Révision de la législation pharmaceutique de l'UE</b>		
EC	<i>Proposition de révision de la législation pharmaceutique proposée par la commission européenne. Cette révision a pour objectif de rendre les médicaments plus disponibles, plus accessibles et plus abordables, et de soutenir l'innovation.</i>	Draft	26/04/2023
	<b>Quality Risk Management – Q9 (R1) Q9(R1) Introductory Training Presentation</b>		
ICH	<i>La directive ICH Q9(R1) sur la gestion du risque qualité a atteint l'étape 4 du processus ICH en janvier 2023. Suite à l'adoption de cette ligne directrice, une présentation du guide a été élaborée par le groupe de travail d'experts Q9(R1).</i>	Final	20/03/2023

**Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution**

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Good practices for industry for the prevention of human medicinal product shortages</b>		
EMA	<i>Ce document propose des bonnes pratiques aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché, grossistes, distributeurs et fabricants sur la prévention des pénuries de médicaments à usage humain, pour réduire la probabilité que des pénuries se produisent.</i>	Final	17/05/2023



# Synthèse Évènement

L'essentiel des prises de position exposées (scientifiques, techniques, méthodologiques)



## Technologie Barrière



2 jours



162 participants



69% Congressistes

31% Fournisseurs

79 sociétés



/4\*



\* Enquête de satisfaction réalisée d...9% répondants

Les technologies barrières ont pour objectif principal de réduire les interactions directes entre les sources de contaminations et les process aseptiques. Avec l'**Annexe 1 des GMP européennes** fraîchement révisée, et opposable à partir d'août 2023, les « Barrier Technologies » ont désormais leur propre section et sont devenues un des piliers de notre industrie. Les experts membres du GIC A3P Technologie Barrière avaient élaboré le programme de ces journées, articulées autour de conférences portant sur des retours d'expérience d'utilisateurs et d'ateliers fournisseurs. Les futurs défis de notre industrie à travers des sujets technico-réglementaires ont été abordés et des réponses apportées par des applications pratiques :

- Focus sur l'**Annexe 1** révisée, particularités RABS versus isolateurs, exigences et réponses opérationnelles
- **Gestion de points de fragilité** : VHP, ergonomie, gestion des gants et point sur l'étude microbiologique de trous dans les gants
- Optimisation de la **performance industrielle et Innovations Technologiques** : entrée des composants RTU, isolateur sans gant, real time monitoring Biotrak, NTT (No Touch transfer) sur ligne haute cadence, réalité augmentée, utilisation de caméras dans les technologies barrières.

Durant 12 conférences, A3P a fait découvrir des cas de mise en œuvre et des retours d'expérience uniques et concrets.

Accès aux présentations ➔ [www.a3p.org/supports-conferences-ateliers/](http://www.a3p.org/supports-conferences-ateliers/)

## Analyse des exigences de l'Annexe 1 révisée pour les chapitres consacrés aux Technologies barrières

par **Marc BESSON, AXYS NETWORK**

L'annexe 1 a clarifié les attentes, distingué les technologies d'isolateur et de RABS et expliqué les requis pour les RABS & Isolateurs. Cette mise à jour s'accompagne de nouvelles exigences pour la mise en place de ces 2 technologies.

=> **Quelles sont les exigences pouvant impacter les lignes actuelles et les subtilités à ne pas loucher dans cette nouvelle version ?**

Quelques exemples ont été mis en évidence tels que la considération des systèmes de transfert pour prévenir la contamination, les classes des environnements, le nettoyage et la bio-décontamination des zones aseptiques ou encore la vérification de l'intégrité des gants RABS en plus de ceux de l'isolateur. Ces exigences applicables en août 2023 nécessitent une transition vers la mise en place de technologies barrière ou de maintenir à distance les opérateurs de la zone aseptique. Les problématiques discutées ont permis de mettre en évidence de réels défis quant à l'application de certaines de ces exigences telles que la mise en conformité des lignes conventionnelles et la stérilisation des pièces en contact produit indirect.

### 1. Des systèmes de transfert robustes pour prévenir la contamination

#### **Dans le cadre d'un revamping, mise en place d'une solution de convoyage et d'aiguillage sous RABS de flacons entre une nouvelle ligne de remplissage et un lyophilisateur existant en conformité avec les prescriptions de l'Annexe 1 nouvelle version**

par **Paul MARNAT, SANOFI & Yoann VANEL, AVN**

Pour les technologies barrière, la mise en conformité des lignes actuelles avec les nouveaux requis de l'annexe 1 est un véritable défi pour les industriels. Retour d'expérience sur la modification d'une ligne existante permettant la connexion d'anciens équipements et de nouveaux équipements tout en répondant aux nouvelles contraintes réglementaires. Présentation des difficultés rencontrées (système de convoyage multiflux, espace de travail limité, interface entre les équipements) et des solutions techniques mises en place (système de convoyage du matériel, convoyeur rétractable sous RABS).

#### **No Touch Transfer Technology : avantages, inconvénients, design et requis utilisateur**

par **Guillaume MOLLANDIN, LONZA BIOLOGICS**

Introduction au concept des technologies NTT pour une ligne de remplissage haute cadence d'articles de conditionnement "ready to use". Lors de cette présentation, le principe et les requis pour le design d'une ligne de production avec les étapes de "de-lidding", "de-lining", "Filling/Denesting" ont été détaillés. Ces lignes nécessitent une maîtrise des articles de conditionnement depuis la conception à l'utilisation en production pour garantir la maîtrise de la contamination. Une comparaison entre une technologie NTT et un design avec eBeam est détaillée dans la présentation de Guillaume MOLLANDIN.

## 2. Les gants et les robots, des moyens dans la maîtrise de l'environnement aseptique

### **In-Use Barrier Integrity: what's the microbial incidence of glove's pin holes on production isolators?**

par [Julien TRIQUET, CSL BEHRING & Vincent ROCHETTE, LABORATOIRE ICARE](#)

Dans le cadre de RABS et d'isolateurs, les gants sont utilisés pour les interventions humaines en cours de production. Ils peuvent constituer une brèche (en cas de trous) et présentent donc un risque de contamination du produit et de l'environnement aseptique. L'annexe 1 exige de réaliser au minimum un test d'intégrité des gants au début et à la fin de la production d'un lot ou d'une campagne sous isolateur ainsi qu'une inspection visuelle lors de chaque manipulation. Cette pratique doit permettre de détecter rapidement les trous dans les gants et ainsi le risque de contamination. La présence de trous dans les gants reste néanmoins une réalité. On peut alors se demander quel est le niveau de contamination en fonction de la taille du trou dans un gant ? Pour répondre à cette question, et après une levée de fonds, une étude a été menée par le GIC Technologie Barrière et ICARE pour mieux comprendre le risque réel de contamination lorsqu'il y a une détection de trou dans les gants. L'étude a consisté à quantifier la contamination microbiologique en fonction de la taille de trou (0,3, 0,5, 1,0 et 1,5 mm). Une limite de taille a été identifiée et comparée à la sensibilité des tests d'intégrité et du contrôle visuel.

### **Gestion des trous dans les gants sous isolateurs / détection et innovations techniques**

par [Cécile MAURIN, BOEHRINGER INGELHEIM & Antoine TOUSSAINT, GSK & Franck ARETHUSE, PIERCAN](#)

Les gants sont une des barrières entre les opérateurs et l'environnement aseptique. Le bon choix des gants est essentiel pour éviter la génération de trous en fonction de l'usage prévu. Il faut prendre en compte les requis de l'annexe 1 en complément des besoins utilisateur. La présentation énumère une checklist exhaustive des points à traiter pour choisir le bon design de gants, à savoir les étapes clés dans le choix du fournisseur, la qualification des gants et des bonnes pratiques d'utilisation. La vérification visuelle d'intégrité des gants avant et après utilisation est requise par l'annexe 1 mais elle présente des limites humaines par rapport à la taille des trous. Des industriels tels que Boehringer Ingelheim travaillent sur le développement de techniques pour réduire le temps nécessaire pour réaliser une vérification et améliorer l'acuité visuelle.

### **Benefits of robotics in a CDMO environment. A case study at PSM GmbH about using a gloveless robotic filling**

**system** par [Thorsten HAEFNER, PSM GMBH](#)

Afin de limiter au maximum le risque de contamination l'annexe 1 a identifié les moyens technologiques à mettre en œuvre tels que les RABS, les isolateurs, les méthodes de monitoring en continu et les robots. Ces derniers peuvent réaliser toutes les opérations, du montage de la ligne au bouchage en passant par la mise en place des géloses. La présence de plus en plus fréquente des robots sur les lignes de production permet de réduire (voire éliminer) le nombre d'interventions humaines et donc de limiter le risque sur les opérations critiques. Le design des robots peut être adapté pour maintenir le flux d'air au-dessus des zones critiques sans perturbation par leur mouvement. La présentation de Thorsten HAEFNER contient des vidéos de manipulations assurées par des robots en lieu et place d'interventions humaines.

### **Annex 1 considerations for a closed robotic aseptic filling system**

par [Jérôme DETREILLE, PCI PHARMA & Brent LIEFFERS, CYTIVA](#)

Les interventions humaines dans l'environnement aseptique est la source principale de contamination. L'augmentation d'éléments single use, la suppression des surfaces en contact indirect et l'intégration de robots sur les lignes de production sont quelques solutions pour avoir une ligne 100% automatisée pour les phases cliniques. PCI Pharma propose des lignes automatisées compatibles avec un grand nombre de fournisseurs d'articles de conditionnement et permettent un gain de temps significatif entre les lots..

## 3. Une optimisation des plannings de production est-elle possible ?

### **Transformation d'une ligne de remplissage temps pression. Comment améliorer la performance industrielle d'une ligne RABS en passant d'un circuit produit CIP/SIP à COP/SOP ?**

par [Etienne HEMBERT, LILLY](#)

Une ligne de production composée d'une étape de formulation et d'un remplissage aseptique était nettoyée et stérilisée en place (CIP/SIP) à l'aide d'un skid et d'un circuit de distribution fixe. Le CIP/SIP de cette ligne nécessitait jusqu'à 10h d'arrêt de production entre 2 lots. Dans le contexte du Covid, la ligne a dû être adaptée dans un temps très court pour permettre la distribution d'un nouveau produit. Afin de réduire les délais de validation nettoyage et d'améliorer la performance de la ligne, celle-ci a été modifiée pour que le nettoyage et la stérilisation soient réalisées en dehors de la ligne de production (COP/SOP). Cela a été rendu possible grâce à l'utilisation d'éléments à usage unique, l'adaptation d'équipements et d'une revue de la stratégie de montage après stérilisation en autoclave.

### **Développement d'un cycle VHP pour un isolateur de production. Cas pratique**

par [Patrick VANHECKE, VHP CONSULTING SCOM](#)

Cas pratique sur le développement d'un cycle de décontamination à l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> d'un isolateur avec un tour d'horizon des différents designs pour la génération d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et la description des différentes étapes du développement de cycle. Entre la qualité des indicateurs biologiques, l'identification des zones critiques et l'hétérogénéité potentielle dans la distribution de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vaporisé, de nombreux défis techniques doivent être relevés pour permettre une décontamination totale et efficace des isolateurs. La qualité des indicateurs biologiques peut par exemple induire des différences dans les résultats et amener des questions quant à la cible pendant un développement de cycle : Est-ce qu'il est nécessaire en développement de cibler une réduction de 6 log ou une réduction de 10 log pour assurer un "total kill" ?

**Improving efficiency of the filling isolator by replacing the agar plates with a rapid EM method (biofluorescent particle counting – BioTrak)** par *Caroline DREYER, NOVONORDISK*

Et s'il était possible de s'affranchir du monitoring traditionnel qui requière de changer de boîtes toutes les 4h, et ainsi éviter d'arrêter les lignes de production ? C'est la proposition qui est faite aujourd'hui avec la fluorescence induite par laser. Cette technique permet de mesurer en continu le nombre de particules, de cellules viables et de cellules viables mais non cultivables (VBNC) sans avoir besoin d'intervenir. Son unité est le AFU (Auto-Fluorescent Unit). Ce système de mesure permet la collecte d'un grand nombre de données pour faciliter les investigations et avoir une méthode plus sensible que la méthode traditionnelle. La présentation détaille les gains attendus en termes de productivité / OEE. L'intégration des technologies de vision en support de vos productions aseptiques.

4. L'intégration des technologies de vision en support de vos productions aseptiques

**Construire vous-même une formation aux technologies barrières en réalité virtuelle ? Une option dorénavant à la portée de tous** par *Romain JORCIN, BOEHRINGER INGELHEIM*

La réalité virtuelle peut apporter un plus à la formation des équipes et à la présentation de vos lignes de production pour des nouveaux collaborateurs ou lors d'audits. Deux formats sont possibles : - La génération à l'aide de photo/vidéo 360° permettant de visiter les zones de production, de visualiser un process ou de capitaliser la connaissance process. et - La simulation de zone à l'aide de modèle 3D pouvant permettre de voir un déroulement de procédé pour appréhender ses manipulations. C'est un outil pour la formation des collaborateurs permettant la simulation des gestes en dehors de la zone de production. La présentation détaille les étapes de construction de vos productions en réalité virtuelle.

**Comment les caméras peuvent aider aux investigations ? Retour d'expérience sur une ligne de remplissage aseptique équipée d'un dispositif d'enregistrement vidéo** par *Laurent DIETMANN, OCTAPHARMA*

L'installation de caméras sur les lignes de remplissage est un véritable outil de performance qui facilite la communication et représente un réel gain de temps. Le visionnage des activités de production peut être utilisé dans de nombreux cas : l'identification des améliorations techniques ou des root causes suite à un problème technique, la formation des utilisateurs et la communication avec les fournisseurs pour un support technique. Octapharma a identifié des solutions viables pour garantir la protection des données, impliquer les équipes dans l'utilisation des caméras et définir le rôle de la vidéo au niveau GMP. Retour d'expérience sur 5 années d'utilisation sur une ligne de remplissage liquide et présentation des conditions pour l'installation des caméras.



**SOLUTIONS PERSONNALISÉES  
POUR  
ISOLATEURS & RABS**

**GST®  
GLOVE & SLEEVE TESTER**

**Testez l'intégrité de vos gants et manchettes.**

- Vérification de l'intégrité : adapté aux exigences spécifiques de détection
- Traçabilité des résultats : enregistrement des données de test et génération automatique de rapport en format électronique
- Simplicité de fonctionnement : interface intuitif avec deux écrans tactiles
- Ergonomie optimale

**Spécifications**

- Détection de trou : à partir de 100 µm
- Batterie : lithium-ion grande capacité > 50 tests
- Pression d'épreuve : de 1000 à 3000 Pa
- Configuration : rond ou ovoïde



**JCE BIOTECHNOLOGY**

ZA Bioparc - Rue Michel Renaud - 03270 Hauterive - France  
Tél. : 33 (0)4 70 59 51 40 - Fax : +33 (0)4 70 59 51 41  
contact@jcebiotechnology.com





## Une vérification continue des procédés pour des produits fiables et performants

*Genomic Vision est une société de biotechnologie cotée sur Euronext développant des produits et des services pour la caractérisation précise des séquences d'ADN.*

Chez Genomic Vision, la production est un processus méticuleux où le contrôle qualité permanent occupe une place centrale. En respectant un cahier des charges strict entre Genomic Vision et ses prestataires externes, ainsi que les spécificités réglementaires, l'entreprise s'engage à maintenir des standards de prestation élevés tout au long du cycle de production.

Afin de garantir la cohérence et la conformité des produits, un cahier des charges détaillé précise les spécifications de conception, les références des matières premières validées, les exigences de stockage et d'emballage, les méthodes et moyens de contrôle. Cette approche assure une mise en œuvre homogène et invariable des directives de fabrication et prévient toute altération du produit final.

Genomic Vision s'engage à maintenir un contrôle qualité permanent et rigoureux dans la fabrication de ses produits. Cette approche contribue à la position de Genomic Vision en tant que leader dans le domaine de l'analyse génomique, et à sa capacité à fournir des produits résolument fiables et performants pour ses clients.

Chaque produit qui arrive ou quitte les installations de Genomic Vision de nature chimique, biologique, plastique, ou électronique fait l'objet d'un contrôle qualité rigoureux pour garantir leur fiabilité.

De même, l'ensemble des équipements utilisés en production mais aussi en contrôle qualité font l'objet de vérifications métrologiques et de maintenances périodiques afin d'assurer des conditions optimales de fabrication. Ces contrôles permettent de sécuriser le processus de fabrication des produits chez Genomic Vision.

Également, un contrôle qualité est réalisé sur toutes les matières premières critiques utilisées en contrôle qualité ou pour les prestations de services. Cette surveillance rigoureuse de la

conformité des matières premières est essentielle pour garantir la qualité du contrôle qualité et des services clients.

Lors du développement de nouveaux produits, Genomic Vision réalise systématiquement trois lots pilotes pour chaque production. Ces essais pilotes permettent de vérifier la conformité des produits aux spécifications requises et d'effectuer les ajustements nécessaires. Cette approche proactive garantit que les produits finaux répondent aux attentes des clients et aux normes de qualité établies du cahier des charges. Des études de stabilité sont réalisées pour maîtriser la péremption des produits et proposer des produits de performance garantie à ses clients.



Genomic Vision respecte une politique de gestion du changement proactive : dans le cas où une référence de conception doit être modifiée, par exemple en raison de l'épuisement d'un composant, Genomic Vision procède à des tests d'équivalence approfondis.

Ces tests visent à confirmer que le nouveau composant choisi n'altère pas la conception et la performance du produit final, ni sa stabilité initiale. Cette validation préalable garantit la continuité de la qualité et la satisfaction des clients.

# Continued Process Verification, stratégie de visualisation des données dans le cadre de la CPV.

GIC CPVA3P - Michel HERTSCHUH, AKTEHOM



Le GIC A3P CPV a repris du service pour faire évoluer le guide Volume 6 sur la Continued Process Verification, notamment pour exemplifier les différentes notions et y intégrer plusieurs arbres décisionnels. Une nouvelle version du guide sera bientôt disponible. Au travers des deux articles suivants, le GIC souhaite illustrer deux aspects de la CPV.

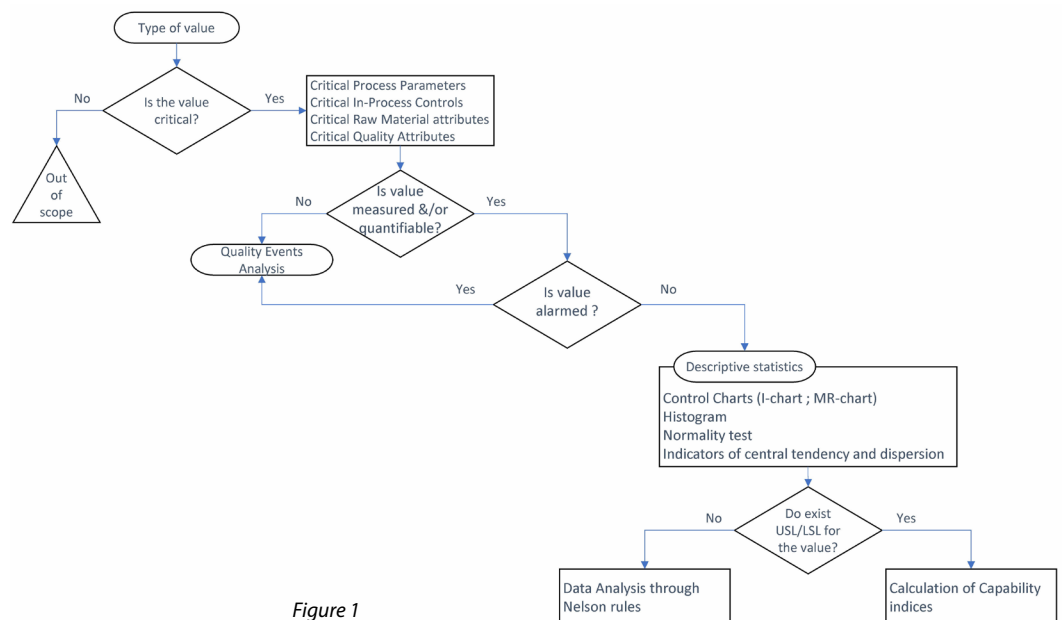


Figure 1

L'ongoing Process Verification (OPV - EU)<sup>(1)</sup> ou la Continued Process Verification (CPV - US)<sup>(2)</sup> est un système qualité de surveillance de l'état validé du procédé tout au long de son cycle de vie. La CPV est construite à partir des études de caractérisation et des éléments de la validation initiale afin de garantir une acquisition pertinente de connaissances sur le produit et le procédé. Elle est complémentaire et contributive pour les systèmes qualité existants (e.g. *Change Management, APR/PQR, ...*). A terme, la CPV a pour finalité d'accélérer le processus de libération des lots en facilitant les investigations.

Dans le prolongement de la Process Validation (Process Performance Qualification- US<sup>(2)</sup>), la CPV se doit d'évaluer la maîtrise du procédé sur un nombre de lots plus élevé que celui mis en œuvre à l'initial. Le programme de CPV doit donc considérer les conclusions de la Validation du procédé pour l'établissement des indicateurs à suivre, de la fréquence et de la méthodologie d'analyse des données.

Dans le programme CPV, il est requis d'établir la méthodologie permettant de mesurer la performance du procédé et ses variabilités. Il s'agit de démontrer la maîtrise de la transformation de la matière tout au long du procédé d'obtention du produit. Pour cela, la stratégie de CPV doit fixer le choix des éléments à suivre parmi les Critical Process Parameters (à défaut les Critical Equipment Parameters), les contrôles en cours de procédé critiques (les Critical In-Process Controls), les Critical Material Attributes, les Critical Quality Attributes, considérés comme tout indicateur contribuant directement à la Qualité du produit.

→



La sélection des indicateurs et la manière de les analyser conditionnent l'acquisition progressive de la connaissance. L'arbre décisionnel en Figure 1 explique le processus de mise en place d'une stratégie de visualisation des données.

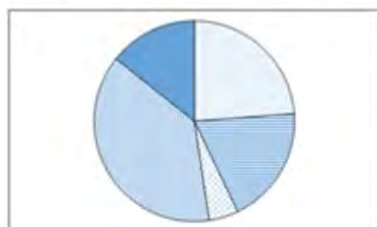
Dans la logique de sélection des bonnes valeurs à suivre en CPV, il s'agit d'évaluer si la valeur des Critical Process Parameters, des Critical In-Process Controls, des Critical Material Attributes ou des Critical Quality Attributes est une valeur mesurable et/ou quantifiable. Si nous avons à faire à des données quantitatives, nous disposons alors de variables pouvant se traduire par des valeurs numériques ; pour chaque individu, la valeur d'une variable représente une quantité. Avec des séries de valeurs quantitatives, il est possible de s'appuyer sur des statistiques descriptives, fournissant ainsi un récapitulatif concis des données sous forme numérique ou graphique.

Si la valeur des données suivies est de nature qualitative, il s'agit de faire une analyse spécifique de ces données en fonction de leur catégorie (i.e. nominale, ordinale, binaire<sup>(3)</sup>). Dans le contexte de la CPV, les valeurs qualitatives peuvent être des informations provenant des événements qualité tels que les OOS/OOT, déviations, réclamations en lien avec les valeurs critiques. Ce sont des indicateurs complémentaires qui doivent être intégrés au programme de CPV au fil de l'apparition d'occurrences relatives à ces événements. Il peut également s'agir des sources d'une matière première ou de plusieurs équipements différents utilisés tour à tour sur un même procédé/produit, nécessitant une comparaison de performance.

**Le diagramme circulaire, communément appelé "camembert"** (figure 2), permet de représenter des séries dont le caractère est qualitatif. Les parts du diagramme sont des surfaces qui sont proportionnelles au nombre de chaque modalité.

Figure 2

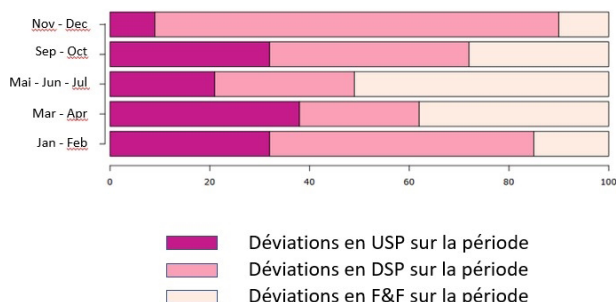
**Le diagramme circulaire**



Pour caractère qualitatif. Aires des secteurs proportionnelles aux effectifs

Les données du diagramme circulaire peuvent également être représentées sous formes de colonnes empilées. Cette dernière représentation graphique a un certain intérêt pour mieux visualiser des évolutions entre deux études des données qualitatives (Figure 3).

Figure 3



Pour cibler l'effort des statistiques descriptives, il est primordial de vérifier si les données quantitatives sont alarmées ou pas. Dans le cas où les données proviennent d'un système doté des moyens d'avertir

d'une potentielle dérive ou d'un dépassement des seuils autorisés, le suivi des dites données n'est pas requis. Le maintien des critères tout au long du cycle de vie est alors garanti par le système. Pour utiliser un dispositif d'avertissement, il est requis de le qualifier, d'éprouver sa robustesse, sa fiabilité. Des valeurs qui sont alarmées en cas de sortie des spécifications sont soumises au processus de gestion des déviations, déviations qui font alors partie des données qualitatives évoquées précédemment.

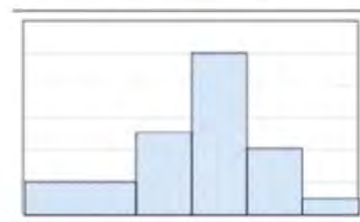
La première étape des statistiques descriptives consiste à mettre sous forme graphique les séries de données.

En présence d'une multitude de données, souvent sous forme de liste ou de tableau, nous avons beaucoup de mal à en dégager une tendance et/ou apprécier une dispersion des données. Avec une représentation visuelle, tout s'éclaire ; un graphique est une représentation de données statistiques mettant en lumière le comportement de la série étudiée. Et s'il existe plusieurs types de données, il y a aussi différents types de graphiques pour chercher la meilleure visualisation de données possible.

Il faut savoir qu'un panel de graphiques différents sont à disposition pour illustrer la distribution des valeurs. Ceux-ci ne sont pas interchangeables mais complémentaires.

**Dans un exercice de CPV, les graphiques "stars" sont l'histogramme, les cartes de contrôle et la boîte à moustaches.**<sup>(4)</sup>

Figure 4  
**L'histogramme**



Pour caractère continu. Aires des rectangles proportionnelles aux effectifs

**L'histogramme** permet de visualiser une série dont le caractère est quantitatif et continu. Il est formé de rectangles mitoyens dont les aires sont proportionnelles aux effectifs. On le construit à partir de classes de valeurs. L'utilisation de logiciels statistiques permettent la construction automatique de tels graphiques.

Les données représentées sous forme d'histogramme sont généralement issues d'une série de valeurs très nombreuses permettant ainsi de dégager une forme de distribution prépondérante. De cette manière, il est possible d'apprécier si nous sommes face à une distribution aléatoire des données issues du procédé (se rapprochant d'une distribution normale) ou à une forme de distribution ayant une causalité du comportement.

Les figures 5 sont des exemples de volumes de remplissage de seringues (Figure 5a) et de taux d'humidité résiduelle dans des lyophilisats (Figure 5b).

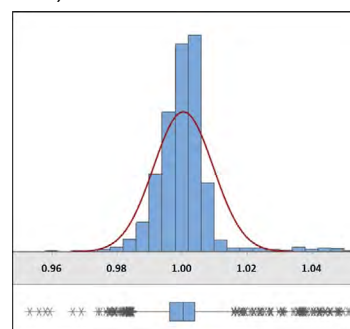


Figure 5a

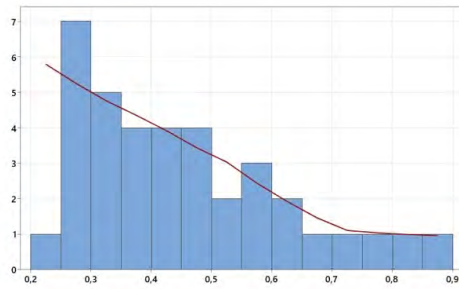
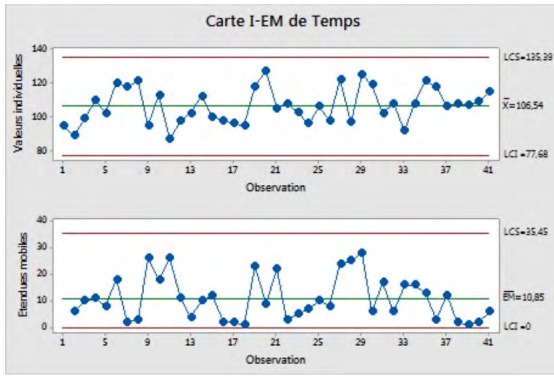


Figure 5b

**Les cartes de contrôle** sont des graphiques qui tracent des données quantitatives continues/discrètes de procédé en séquences ordonnées chronologiquement. La plupart des cartes de contrôle incluent une ligne centrale, une limite de contrôle supérieure et une limite de contrôle inférieure. La ligne centrale représente la moyenne du procédé  $\mu$ . Les limites de contrôle représentent la variation du procédé. Les cartes de contrôle peuvent également inclure les limites de spécification inférieure et supérieure.

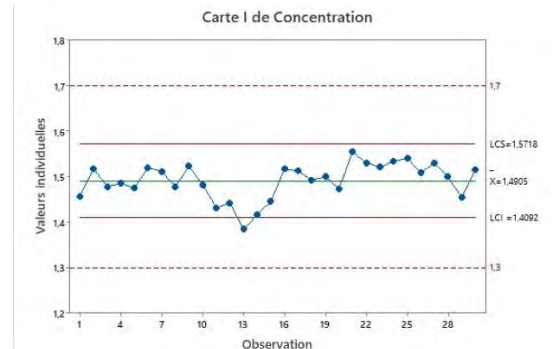
Figure 6



En règle générale, une carte de contrôle montre l'évolution lot à lot d'une caractéristique des lots produits. Pour chaque lot, plusieurs cartes de contrôle sont établies pour apprécier la robustesse d'un procédé donné au travers de la constance de la qualité du produit. Comme recommandé dans le *Guidance for Industry of the Process Validation of 2011*<sup>[2]</sup>, la collecte et l'évaluation de données sur les performances du procédé permettront de détecter la variabilité indésirable du procédé dans le cadre du processus CPV. **La carte de contrôle est le moyen incontournable pour représenter et décrire la variabilité potentielle inter-lot.**

La figure 7 représente le relevé de concentration d'un traceur une cuve de formulation pour une cible de 1,5 mg/L. La carte de contrôle indique la moyenne obtenue sur les 30 premiers lots de production. A partir de la moyenne ainsi que l'écart-type les limites de contrôle inférieure (LCI) et supérieure (LCS) ont pu être calculées.

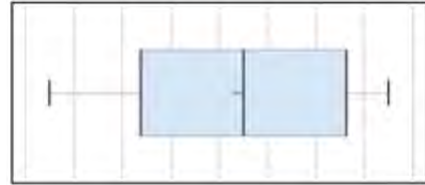
Figure 7



**La boîte à moustaches** (figure 8) présente une synthèse de la dispersion d'une série statistique. Sa représentation et la symbolique utilisée en font un graphisme délicat à interpréter. L'intérêt de ce type de graphe est surtout de comparer entre elles plusieurs populations (ou échantillons) dans un contexte de statistiques inférentielles<sup>[5]</sup>.

Figure 8

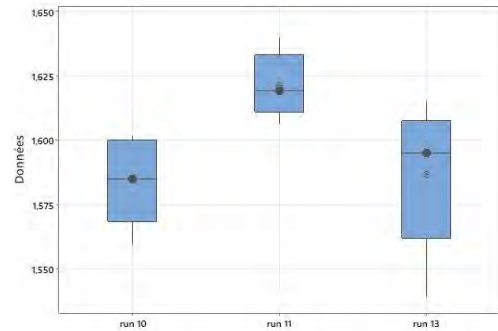
**La boîte à moustaches**



Pour lecture directe de l'étendue, des quartiles et de la médiane

La figure 9 représente le relevé de concentration d'un traceur dans des produits finis et met en évidence une dispersion de cette concentration sur 3 runs de production.

Figure 9



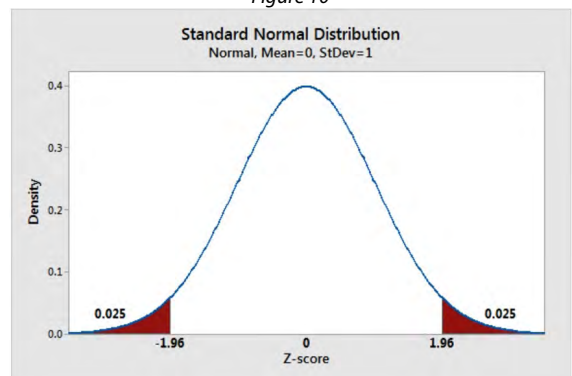
Cette différence dans l'utilisation des indicateurs descriptifs est rarement prise en compte par les personnes en charge des exercices de CPV. Souvent la moyenne et l'écart-type restent les indicateurs des analyses descriptives sans que la normalité soit prouvée.

**Est-ce abusif ? Est-ce-que cela pourrait avoir un impact sur les conclusions obtenues ?** La littérature souligne que certains tests sont robustes à l'hypothèse de normalité et d'autres non<sup>[6]</sup>.

En règle générale, les tests d'hypothèse robustes à la normalité sont des tests basés sur les moyennes. Il est admis dans un cas de non-normalité, d'approcher par une loi normale avec les outils adaptés (forme de la courbe, coefficient d'asymétrie et d'aplatissement de la courbe, droite de Henry, présence ou non de valeurs aberrantes...).

A noter que pour les tests basés sur des valeurs individuelles ou sur l'analyse des queues de distribution (figure 10 représentant les queues de chaque côté de la distribution), la normalité devient vraiment critique. Ce qui veut dire, que l'analyse de la capacité pour déterminer les Cpk et Ppk ou le calcul des Intervalles de tolérance sont sensibles à la normalité des distributions car les calculs réalisés pour ces analyses sont basés sur l'écart-type. La détermination de ces indices est alors à faire selon des équations spécifiques.

Figure 10



Les figures 11 sont des exemples de distribution normale (figure 11a) et de distribution non normale (figure 11b). Il s'agit de valeurs de volume de remplissage dans deux configurations de réglage des deux pompes. Les volumes suivent, dans un cas, une loi normale en raison d'une superposition des distributions des deux pompes et dans le second cas, les volumes sont issus de deux distributions non alignées en raison d'un décalage de réglage des pompes.

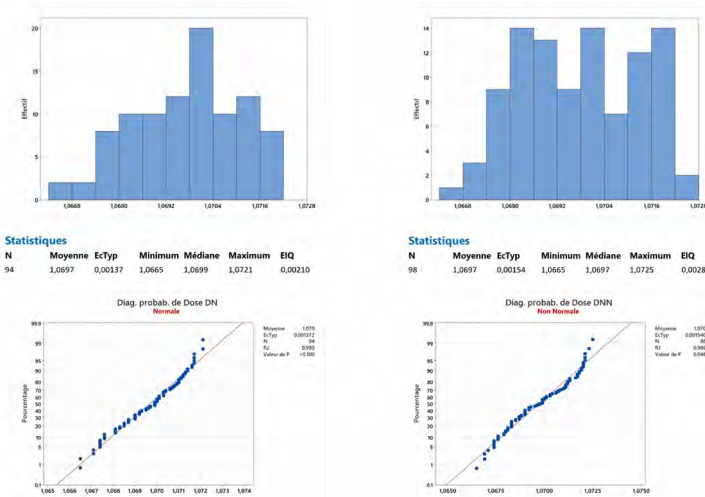


Figure 11a

Figure 11b

Une fois les statistiques descriptives attendues pour l'ensemble des indicateurs retenus pour le programme CPV sont mises en œuvre, l'étape suivante de l'arbre décisionnel de la figure 1 prévoit une analyse fine des cartes de contrôles et/ou un calcul de l'indice de capabilité en fonction de l'existence ou non d'une tolérance acceptable autour de la cible pour l'indicateur CPV.

Ainsi, dans le cas où des limites basses et hautes existent pour des valeurs suivies, il est possible de calculer un niveau de capabilité du procédé ou de la machine à maîtriser, par exemple, un Critical In-Process Control ou un Critical Quality Attribute.

En reprenant les exemples des figures 11a et 11b, des indices de capabilité peuvent être calculés suivant les formules adaptées respectivement à une distribution normale (Cpk et Ppk) ou à une distribution non normale (uniquement Ppk).

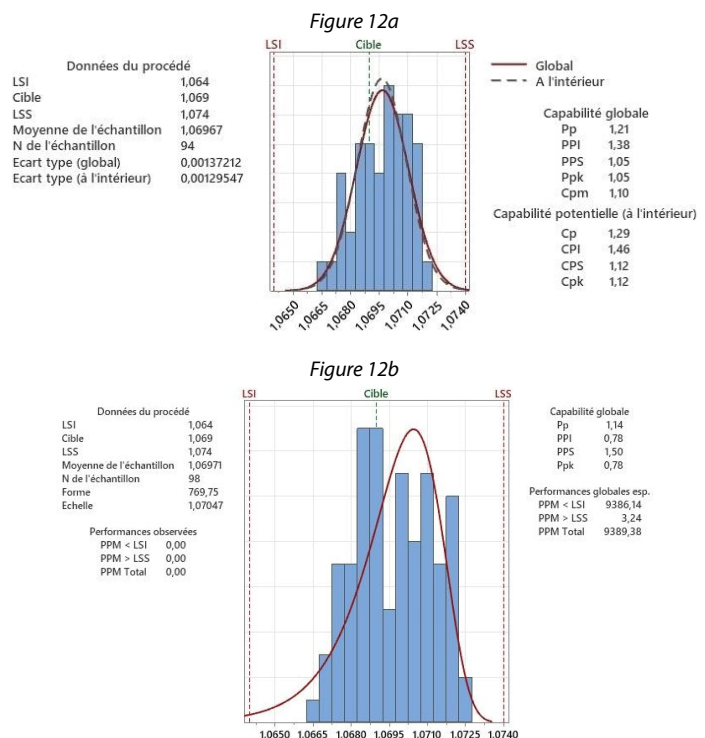


Figure 12a

Figure 12b

Dans le cas où aucune limite basse et haute n'est définie pour des valeurs suivies, l'arbre décisionnel recommande de faire des analyses fines sur les cartes de contrôle établies en appliquant les règles de Nelson. Bien que celles-ci ne sont pertinentes qu'avec des distributions suivant une loi normale, elles permettent de localiser d'éventuelles anomalies dans la succession des valeurs et donc dans la succession des lots de production.

Il est aisé de trouver la littérature détaillée sur les règles de Nelson qui sont au nombre de huit<sup>[8]</sup>. (voir figure 13 page suivante) Les 3 premières règles doivent amener à réagir et à enquêter dans le cadre de la CPV car elles permettent d'apprécier si le procédé est maîtrisé au fil des productions. Quant aux autres règles, il s'agit d'alerter sur un comportement potentiellement non aléatoire du procédé. Le guide CPV détaille l'interprétation des règles dans le cadre du processus CPV.

En reprenant toujours les données précédentes, les cartes de contrôles figures 14 mettent en évidence que certaines positions de données déclenchent la règle 6 à plusieurs reprises.

Y a-t-il un risque de décalage de la valeur centrale du procédé à différents moments sur la période utilisée ?

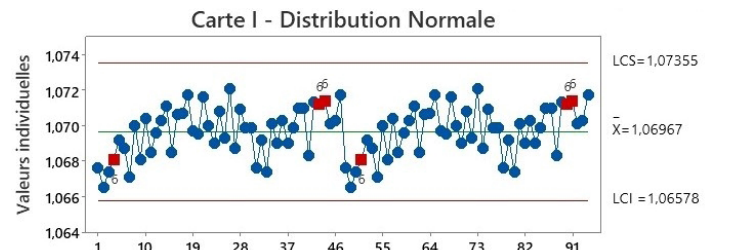


Figure 14a

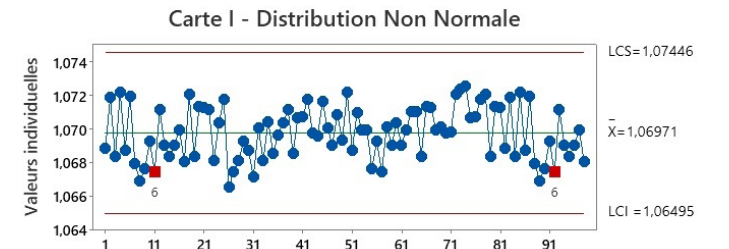


Figure 14b

**Au fil du monitoring, le maintien de l'état validé est jugé selon deux critères, la tenue des critères d'acceptation définie par la CPV et l'absence de dérive significative.**

**Une dérive significative non justifiée par un évènement qualité débouchera la plupart du temps sur un ajustement du programme établi mais pourra dans certains cas, nécessiter des analyses ad hoc pour identifier des nouveaux modèles.**

Dès lors que le procédé et ses variabilités sont sous CPV, plusieurs éléments du Pharmaceutical Quality System (PQS) s'en trouvent facilités. En effet, certaines données supportives entrant en ligne de compte pour, par exemple, établir les APR/PQR ou justifier les modifications, sont déjà compilées et analysées en continu par la CPV.

**L'implémentation de la CPV absorbe donc une part de la charge de travail de ces processus qualité.**



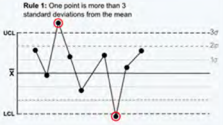
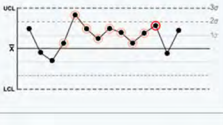
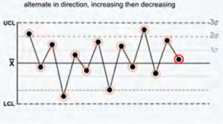
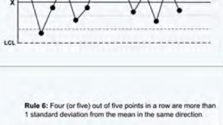


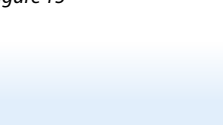
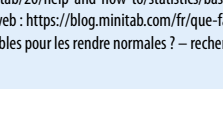
Rule	Description	Chart Example	Problem Indicated
Rule 1	One point is more than 3 standard deviations from the mean.		One sample (two shown in this case) is grossly out of control.
Rule 2	Nine (or more) points in a row are on the same side of the mean.		Some prolonged bias exists.
Rule 3	Six (or more) points in a row are continually increasing (or decreasing).		A trend exists.
Rule 4	Fourteen (or more) points in a row alternate in direction, increasing then decreasing.		This much oscillation is beyond noise. Note that the rule is concerned with directionality only. The position of the mean and the size of the standard deviation have no bearing.
Rule 5	Two (or three) out of three points in a row are more than 2 standard deviations from the mean in the same direction.		There is a medium tendency for samples to be mediumly out of control. The side of the mean for the third point is unspecified.
Rule 6	Four (or five) out of five points in a row are more than 1 standard deviation from the mean in the same direction.		There is a strong tendency for samples to be slightly out of control. The side of the mean for the fifth point is unspecified.
Rule 7	Fifteen points in a row are all within 1 standard deviation of the mean on either side of the mean.		With 1 standard deviation, greater variation would be expected.
Rule 8	Eight points in a row exist, but none within 1 standard deviation of the mean, and the points are in both directions from the mean.		Jumping from above to below while missing the first standard deviation band is rarely random.

Figure 13

Références - Notes

- [1] GMP Volume 4; Annex 15: Qualification and Validation - 2015
- [2] Process Validation: General Principles and Practices, January 2011
- [3] Statistiques de base – recherche bibliographique sur le web : [https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23861/mod\\_resource/content/1/co/Nature\\_enregistrement.html](https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23861/mod_resource/content/1/co/Nature_enregistrement.html)
- [4] Les graphiques statistiques – recherche bibliographique sur le web : <http://www.jybaudot.fr/Stats/graphiques.html>
- [5] Aide-mémoire Minitab – recherche bibliographique sur le web : <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/20/help-and-how-to/statistics/basic-statistics/supporting-topics/basics/what-are-descriptive-and-inferential-statistics/>
- [6] Que faire si mes données ne suivent pas une distribution normale ? – recherche bibliographique sur le web : <https://blog.minitab.com/fr/que-faire-si-mes-donnees-ne-suivent-pas-une-distribution-normale>
- [7] Should I Always Transform My Variables to Make Them Normal? / Dois-je toujours transformer mes variables pour les rendre normales ? – recherche bibliographique sur le web : <https://data.library.virginia.edu/normality-assumption/>
- [8] Nelson Rules – recherche bibliographique sur le web : [https://en.wikipedia.org/wiki/Nelson\\_rules](https://en.wikipedia.org/wiki/Nelson_rules)



**Damien BONNET**, PATHEON THERMOFISHER  
**Audrey IMBERT-CLIGNAC**, VETOQUINOL  
**Véronique BRIANTO-GABIER**, MAAT PHARMA  
**Mohamed KADEM**, SKYEPHARMA  
**Stéphane COULEE**, FAREVA PAU  
**Alain NONN**, ALPHA PHARMA CONSULTING  
**Sabrina GALLAY**, ASPEN NDB  
**Sophie METTEIL**, IPSEN  
**Michel HERTSCHUH**, AKTEHOM

# It's Easy To See



Social support



Deforestation



Working together



Sustainability



Environment



Eco-Awareness



Sustainability



Working together



Environment



Deforestation



Corporate responsibility



Government



Social Ethics

# BET Sustainability

LAL Reagent Comparison Table	Conventional LAL Reagent	ACC's PyroSmart NextGen® (rCR) Reagent	First Generation Competitor (rFC) Reagent
<b>Sustainable Reagent</b> (animal free)	<b>No</b>	✓ <b>Horseshoe Crab Blood Free</b>	✓ <b>Horseshoe Crab Blood Free</b>
Kinetic Assay	Kinetic	✓ Kinetic	✗ No. Endpoint only
Assay Setup	Single step reconstitution	✓ Single step reconstitution	✗ No. rFC requires three reagents in a 1:4:5 ratio and a 10 min. pre-incubation step
Same Standard Plate Reader	Incubating plate or tube reader at 405 nm	✓ Yes. Incubating plate or tube reader at 405 nm	✗ No. Fluorescent reader required
Derived From <i>Limulus</i> Amebocyte Lysate (LAL)	LAL	✓ Yes. rCR is recombinant LAL	✗ No. Based on <i>Carcinoscorpius</i> or <i>Tachypleus</i> Amebocyte Lysate (CAL/TAL)
Multi-step Cascade Pathway	Yes	✓ Yes	✗ No
Endotoxin Specific	No	✓ Endotoxin Specific	✓ Endotoxin Specific



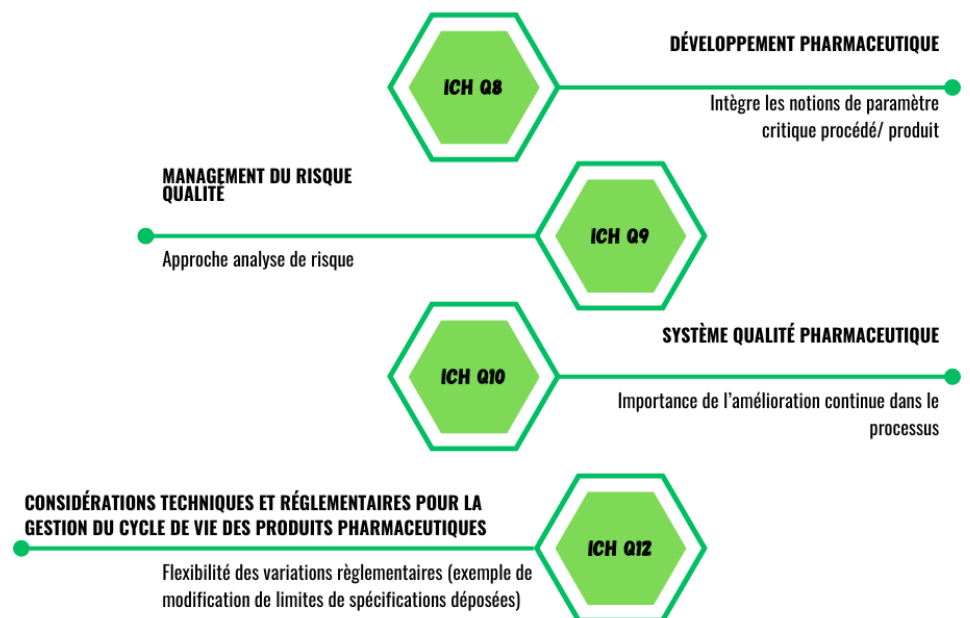
**Associates of Cape Cod Int'l., Inc.**  
Your Endotoxin & Glucan Experts  
www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444  
Associates of Cape Cod, Inc. - a Seikagaku Group Company



# Démarche de déploiement de la Vérification Continue des Procédés & gains associés, sur un site de production pharmaceutique.

GIC CPVA3P - Véronique BRIANTO-GABIER & Damien BONNET

La Vérification Continue des Procédés (CPV) est un processus clé et cyclique, visant à accroître les performances industrielles et à répondre aux objectifs d'Excellence Opérationnelle recherchés par les industries du médicament. Bien que l'activité soit réglementaire assurant le maintien du statut validé d'un procédé de fabrication, la CPV constitue surtout une opportunité de faire collaborer les équipes pour détecter précocement, investiguer et corriger les dérives liées aux activités à fortes valeurs ajoutées, mais aussi de gagner en connaissance sur les opérations de terrain.



Un autre aspect important de la surveillance maîtrisée via la CPV est le gain financier conséquent qu'elle génère ou les pertes financières qu'elle permet d'éviter, nous parlons ici de plusieurs milliers à millions d'euros selon le procédé étudié et la valeur ajoutée du produit.

Le déploiement de la démarche CPV dans une industrie pharmaceutique constitue un véritable défi et bouscule généralement l'organisation en place par la forte transversalité de l'activité auprès des équipes supports et opérationnelles.

Il est impératif de prendre en considération que le déploiement de la CPV est une démarche d'amélioration continue de la qualité, qui doit être intégrée dans le système qualité pharmaceutique existant, comme l'évoque l'article La Vague n°62 de juillet 2019.

## 1. Les exigences réglementaires

Le contexte réglementaire ayant déjà été abordé dans un article du numéro 62 de la Vague, il est important de notifier qu'en pratique, ce sont surtout les ICH Q8, Q9, Q10 et Q12 qui seront utilisées comme référentiels pour implémenter le processus CPV. Elles présentent chacune les directives essentielles au bon déroulement de l'activité qui proviennent du guide FDA "Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices" (2011) et du guide EMA "Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions" (2016).

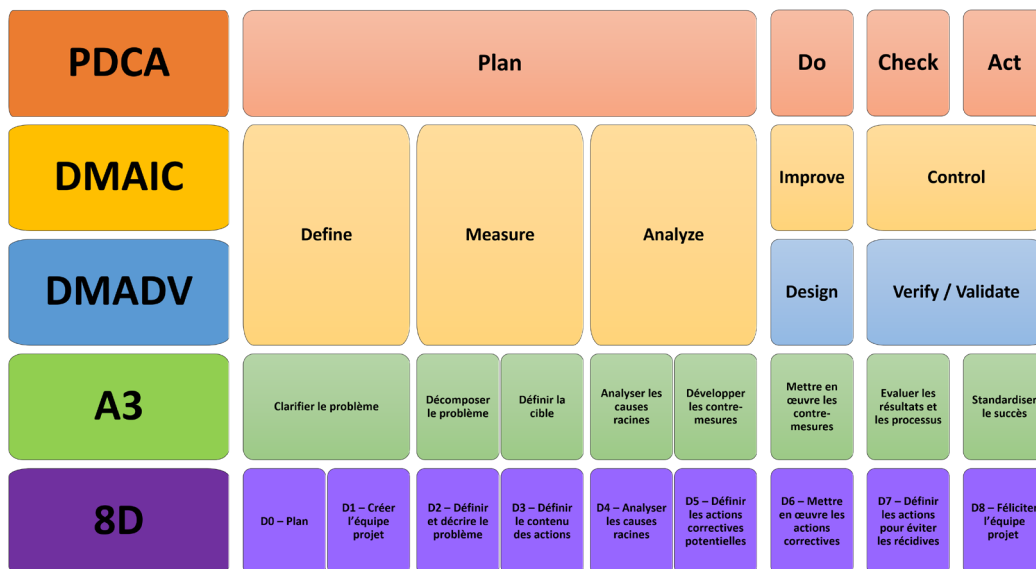


Figure 1 - Méthodes de résolution des problèmes et phases associées

## 2. Le déploiement de la démarche CPV : un projet d'amélioration continue

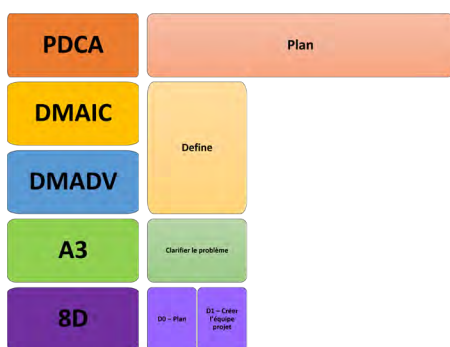
Le déploiement de la CPV via un projet d'amélioration continue avec le support d'une équipe projet multidisciplinaire est un facteur clé de succès. Pour implémenter un programme CPV, il est fortement préconisé d'utiliser **une méthodologie de déploiement scientifique structurée**, afin de :

- Répondre aux exigences réglementaires.
- Répondre aux objectifs de performance / business de l'entreprise.
- Structurer la mise en place de la démarche pas à pas en impliquant toutes les parties prenantes.
- Standardiser le processus.
- Garantir la fluidité, l'efficacité et la pérennité du processus, qui rappelons-le, doit être continu.

### 2.1. Les outils pour un déploiement de la démarche CPV pas à pas

L'utilisation de l'une des méthodes de résolutions de problèmes telles que **PDCA (Plan, Do, Check, Act)**, **DFSS (Design For Six Sigma)** qui s'articule autour des étapes **DMADV (Define, Measure, Analyze, Design, Validation)**, **DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control)**, **A3**, **8D...**, est fortement recommandée pour déployer de façon structurée la démarche CPV (figure 1). Les objectifs des phases de chaque méthode sont identiques, il conviendrait de choisir la démarche appropriée en fonction de la problématique d'implémentation de la CPV au sein de son entreprise. Ici, l'exemple s'appuie sur une méthode DMADV. (figure 1)

### 2.2. Phase Define. Définir le problème et les enjeux



La première étape de la méthodologie consiste à définir la problématique et les enjeux du déploiement de la CPV. Elle permet au travers d'une charte projet, de :

- **Faire l'état des lieux de l'organisation en place** en s'appuyant sur une cartographie simplifiée (ex : SIPOC), de la situation de l'activité CPV dans l'entreprise et de la maturité du site en termes

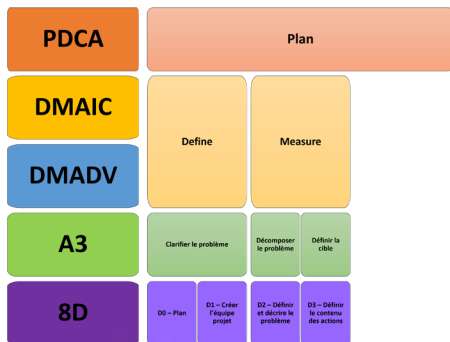
de politique d'amélioration continue.

- **Définir les besoins et attentes** des clients internes et externes vis-à-vis du déploiement de la démarche CPV, en accord avec les objectifs de l'activité.
- **Définir les opportunités de déploiement de l'activité :**
  - l'opportunité qualité (ex : anticipation des non-conformités, élimination des rejets),
  - l'opportunité financière (ex : coût des gains / économies réalisées),
  - l'opportunité de la collaboration entre les départements (ex : investigation multidisciplinaire, fluidification des processus),
  - l'opportunité Intellectuelle (ex : enrichissement de la connaissance des procédés/produits) et,
  - l'opportunité Client (interne/externe). Ex : accélération du temps d'investigation par la mise à disposition immédiate des données).
- **Définir une équipe projet :** Le sponsor du projet est identifié au sein du comité de Direction et est un facilitateur de l'allocation des ressources. L'équipe projet multidisciplinaire est composée des acteurs clés de l'activité, à savoir, sans que ceci soit exhaustif, la Validation / équipe CPV, la Production, l'Engineering, le Laboratoire de contrôle qualité, la Qualité, le service d'Amélioration Continue, le Business/les Finances.
- **Définir les rôles et responsabilités dans le processus CPV :** Le critère primordial est d'attribuer les bonnes compétences aux bonnes fonctions, le RACI pourrait être utilisé en conséquence. En général, les équipes Production, Qualité, CPV, d'amélioration continue (si l'organisation le permet), business supportent le projet dans les fonctions respectives de collecte, intégrité, analyse des données, amélioration des procédés, et d'évaluation des gains et coûts etc.
- **Le planning et le budget associé :** Enfin, comme tout projet d'amélioration continue, un planning est indispensable pour garantir les délais de déploiement qui peuvent être très variables en fonction des organisations et de la maturité du site dans la gestion des données. La durée d'un projet de déploiement de la CPV est, toute proportion gardée, d'un an minimum. Les coûts du projet de déploiement doivent également être définis.

#### Exemple de questions liées l'étape DEFINE

- "Quel est le problème, l'état des lieux de la situation (Voix du business, du client et de l'employé) ?"
- "Quels sont les bénéfices estimés (qualitatifs et quantitatifs) du projet ?"
- "Quels sont les acteurs les plus pertinents pour mener le projet ?"
- "Combien de temps faut-il pour atteindre les objectifs du projet ?"

### 2.3. Phase Measure. Mesurer l'ampleur de la tâche de déploiement et sa faisabilité



Il s'agit d'un état des lieux plus approfondi qui peut s'appuyer sur une cartographie détaillée du processus et sur les données d'entrée de chacun des membres de l'équipe projet, afin d'estimer la faisabilité du projet. L'analyse de déroulement est un outil efficace pour réaliser cette étape. Ainsi, l'équipe projet identifie et décrit :

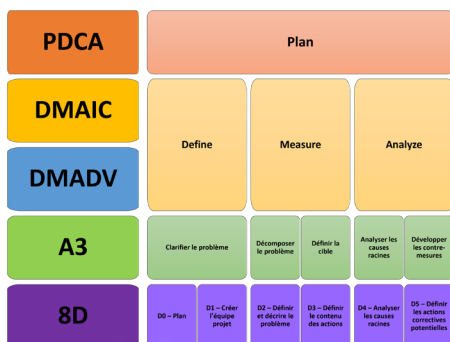
- L'organisation des ressources, les outils disponibles ou manquants et indispensables au déploiement du processus CPV
- Les "goulots d'étranglement", les étapes critiques, pouvant faire dysfonctionner le processus.

L'application de la technique du GEMBA WALK en équipe sur l'ensemble du processus cartographié est fortement recommandée, afin d'être le plus exhaustif possible. Ainsi, il peut être mis l'accent sur les exigences "Must Have" et les souhaits "Nice to have" du processus CPV.

#### Exemple de questions liées l'étape MEASURE

- "Est-ce que l'organisation ainsi que les outils en place permettent de déployer un programme CPV ?"
- "Que faut-il et que manque-t-il pour déployer un programme CPV sur les produits commerciaux (en termes de documentation, de ressources etc...) ?"
- "Est-ce que le système en vigueur permet de suivre les données de manière continue ?"
- "Est-ce que le système en place est fluide et efficace pour alerter en temps réel ?"
- "Qui est responsable de la collecte des données, de la double-vérification, des alertes et de l'analyse statistique des données ?"

### 2.4. Phase Analyze. Analyser le problème pour concevoir une solution



L'étape d'analyse du problème permet d'investiguer de manière approfondie sur les goulots d'étranglement du processus, afin de proposer des solutions qui répondront aux exigences et aux souhaits de déploiement du processus CPV.

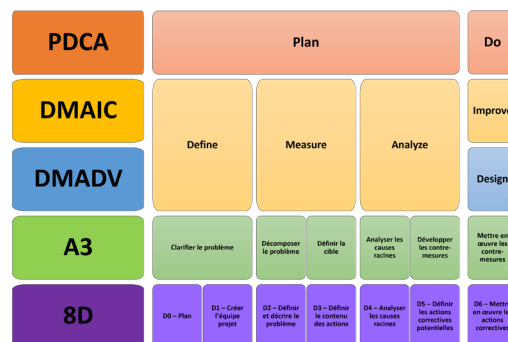
Les techniques tels que le Pareto / 5 Pourquoi / brainstorming permettent de capturer un flux d'idées avant de prendre les décisions sur les points les plus critiques et bloquants pour le déploiement. Les besoins financiers et les investissements potentiels doivent également être révélés dans cette phase (investissement dans

un logiciel de collecte automatique de données, engagement du personnel pour mener l'activité CPV etc..).

#### Exemple de questions liées l'étape ANALYZE

- "Quels outils manquent ou quelle organisation d'équipe effectuer pour mettre en place ou pour mener l'activité ?"
- "Comment centraliser la collecte des données qui seront la base de l'activité ?"
- "Y-a-t-il des formations nécessaires pour mener à bien les activités dont chacun est responsable ?"
- "Comment utiliser les ressources et outils disponibles pour l'activité CPV ?"
- "Comment inclure l'implémentation d'un programme CPV dans le système Qualité en place ?"

### 2.5. Phase Design. Conception de la démarche CPV



La phase "Design" répond aux problématiques ciblées en troisième phase en proposant un ensemble de solutions dont la priorisation sera réalisée en fonction du rapport gains / efforts de mise en place. L'objectif de cette phase de conception est de générer des solutions afin de réduire considérablement, voire éliminer, les goulots d'étranglement, ou les origines du problème lié à un potentiel échec antérieur du déploiement.

Cette phase permet notamment de redistribuer de manière optimale la valeur ajoutée en fonction des compétences / objectifs des acteurs de l'activité vis-à-vis de leur fonction au sein de leur propre service.

#### Par exemple :

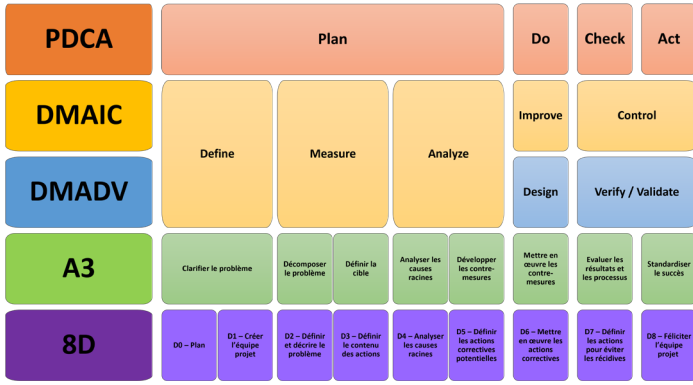
- Les étapes de collecte et de revue en temps réel des tendances sont attribuées aux propriétaires des données pour expliquer les tendances.
- L'étape de la re-vérification des données sera gérée par l'Assurance Qualité, lors de la revue Qualité des dossiers de lots.

Cette phase de conception vise à tester un déploiement pilote avec l'ensemble des solutions sélectionnées, elle passe donc par une phase intensive de formation du personnel, de partage des connaissances acquises lors du projet, de création de la documentation maître (procédure, trames de documentation techniques, outils statistiques, fichiers de suivi d'indicateurs de performances...) afin d'implémenter un processus fluide et performant.

#### Exemple de questions liées l'étape DESIGN

- "Est-ce que la/les solution(s) sélectionnée(s) est/sont en adéquation avec le ou les facteur(s) prédominant(s) ?"
- "Est-ce que la/les solution(s) sélectionnée(s) apporte(nt) les résultats escomptés ?"
- "Est-ce que la/les solution(s) sélectionnée(s) répond(ent) aux objectifs business / conformité de l'activité ?"
- "Est-ce que la documentation maître de l'activité est créée ?"
- "Est-ce que le personnel est nouvellement formé à la procédure CPV ?"

## 2.6. Phase Verify. Vérification du déploiement de la démarche CPV au sein de l'entreprise



Dans la phase de Vérification, le déploiement de la démarche CPV est terminé, testé et officialisé dans l'entreprise auprès des clients internes et externes. Elle a pour but de vérifier que les solutions identifiées en phase "Design" sont efficaces et durables. Des corrections devront être apportées le cas échéant.

La surveillance des performances du nouveau processus de déploiement de la CPV est donc indispensable pour corriger les dysfonctionnements potentiels d'organisation des équipes ou des outils, qui n'ont pas été révélés lors des phases Analyse et Design. Le suivi est important pour comprendre si tous les bénéfices attendus ont réellement été atteints.

Enfin, le processus est remis au propriétaire, en général, le service Assurance qualité ou Industrialisation.

**Exemple de questions liées l'étape VERIFY**

- "Est-ce que le déploiement de l'activité CPV selon la méthode est efficace dans le temps ?"
- "Existe-t-il de nouveaux goulets d'étranglement sur le long-terme ?"

## 3. Mise en application d'un programme CPV sur un médicament de forme solide orale

L'étude de cas suivante est issue d'un programme CPV réel, déployé sur un médicament de forme solide orale. Ce suivi met en évidence les bénéfices de la démarche, aussi bien d'un point de vue Qualité que Business.

Cet exemple est en phase 3b de la CPV, les éléments de suivi, ainsi que les limites de contrôle ont donc été définis selon un référentiel 3a, réalisé dans une période appropriée de 1 an (cf. Guide CPV A3P pour le détail).

### 3.1. L'étape 3a CPV : un outil essentiel pour comprendre la variabilité inhérente au procédé

Au cours de cette étape les données critiques issues du procédé de fabrication ont été collectées sur un ensemble de 25 lots produits en 1 an, et analysées afin de calculer, puis fixer des limites de contrôle. Ces dernières reflètent le "comportement réel du procédé" c'est-à-dire en prenant en compte les sources de variations sur le procédé de fabrication du médicament. Il est primordial d'avoir un procédé dont la variation est essentiellement inhérente (variation naturelle), une correction du procédé devra être menée le cas échéant. Une fois mis sous-contrôle, le suivi du médicament passe ensuite en étape 3b.

### 3.2. L'étape 3b CPV du médicament : Utiliser des signaux du procédé pendant la surveillance de routine

#### a) Alerte sur une dérive du procédé

La première opération de routine au cours d'un suivi du médicament en étape 3b est de visualiser la position et dispersion des données. Cette observation a été réalisée par le laboratoire via la génération d'une carte de contrôle individuelle, représentant le "film du comportement

du procédé" dans le temps (Figure 2). La carte de contrôle a ainsi mis en évidence une **tendance basse du dosage du principe actif**, ayant alors un impact direct sur l'efficacité du produit. La distribution des données ainsi que les indices de capabilité Cpk 1,4 / performance Ppk 1,0 / stabilité 1,32 (Figure 3), comparés à l'étape 3a (capabilité Cpk 2,6 / performance Ppk 2,0 / stabilité 1,35), ont confirmé un écart.

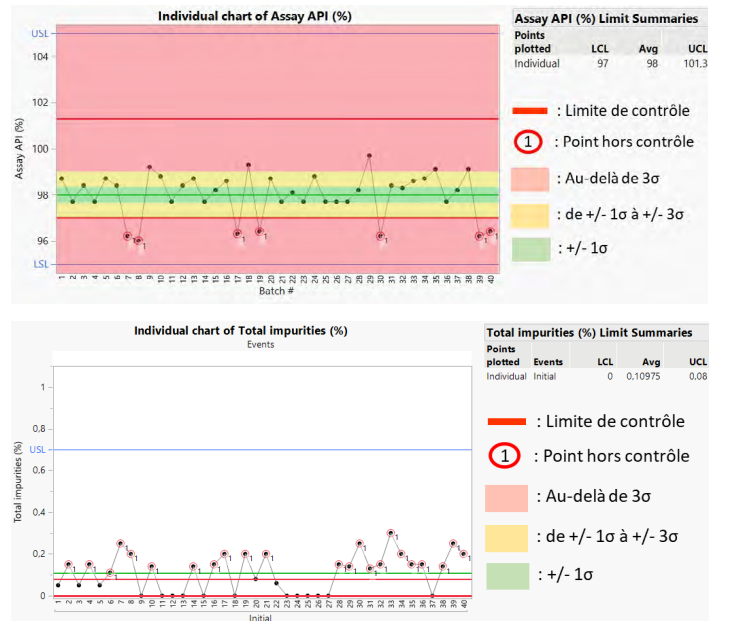


Figure 2 - Cartes de contrôle individuelle sur le dosage du médicament (haut) et les impuretés totales (dégradation du principe actif) (bas), attestant de la dérive observée par la multitude de règles 1 déclenchées

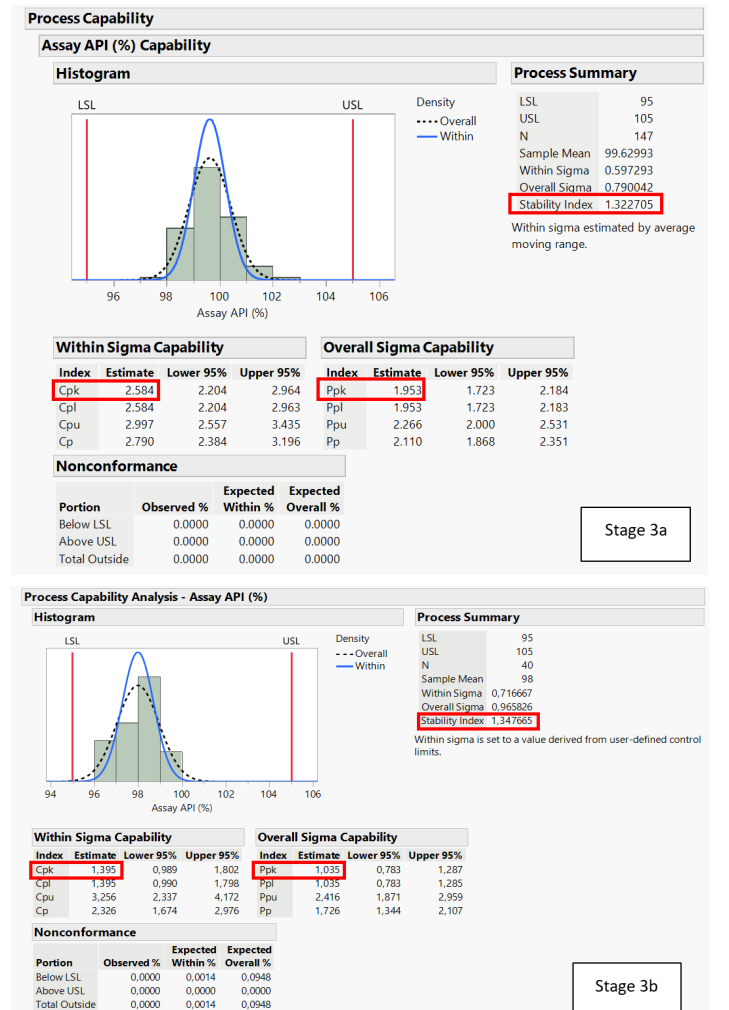


Figure 3 - Distributions des données de dosage (Stage 3a en haut et Stage 3b en bas), indices de capabilité (Cpk) / performance (Ppk) et stabilité



**b) Début de l'investigation : capitalisation des connaissances sur le procédé**

Selon l'expert procédé, le produit en question est connu pour être sensible à la dégradation de l'actif. Ainsi, le suivi des impuretés totales via la carte de contrôle individuelle, ainsi que l'étude de corrélation avec le dosage final réalisée par l'équipe CPV, ont permis de mettre en évidence cette dégradation à libération (Figure 4).

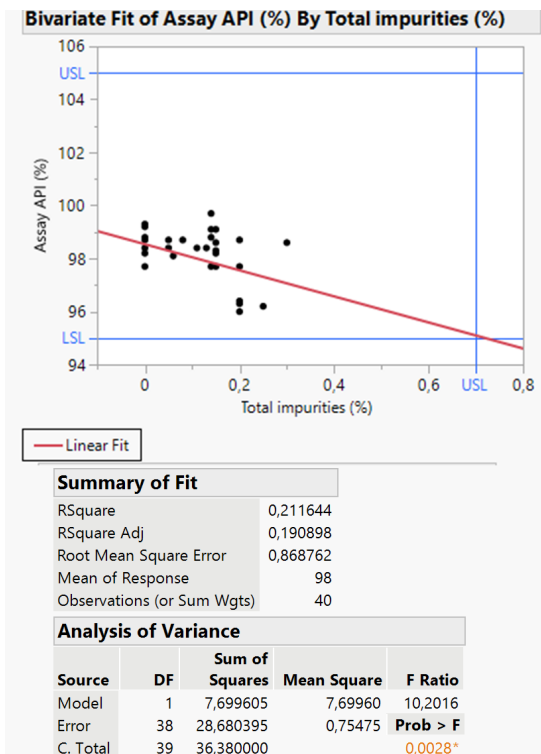


Figure 4 - Corrélation linéaire entre le dosage et les impuretés totales  
NB : Corrélation significative expliquant à 21% la réponse, montrant ainsi l'existence d'autres facteurs de variation

**c) Recherche des causes de la dérive**

Les étapes critiques du procédé pouvant générer la dégradation, sélectionnées selon le Pareto, ont été passées en revue pour rechercher les causes de la dérive (la pesée du principe actif, son conditionnement et chargement, les conditions environnementales, etc).

Suite à l'élimination des causes potentielles via un travail inter-départements, l'investigation a finalement mené aux étapes de pesée. Il a alors été observé que le principe actif était reçu et chargé en sacs de faible contenance. Le produit contenant une très grande quantité de principe actif, ce constat annonce une multiplication des étapes de déchargement/chargement par les opérateurs, susceptible de créer une très grande instabilité pour l'actif.

**d) Identification de la solution**

L'utilisation d'un contenant avec une plus grande capacité de charge est une amélioration qui a ainsi été ciblée par les experts procédés. Cette solution a fortement limité le nombre de manipulations, empêchant à la fois la perte de poudre liée à la multiplication des opérations ainsi que la limitation du temps d'exposition du principe actif à l'environnement ambiant (cause de dégradation) et à l'humain (bénéfice sécurité).

**e) Mise en place des améliorations pour l'excellence opérationnelle**

**1<sup>ère</sup> solution.** Suite à la mise en place d'un contenant de plus grande capacité, le suivi continu des données de dosage (Figure 5) et la comparaison de la phase initiale à la phase post-changement, a permis de constater une élévation de la tendance.

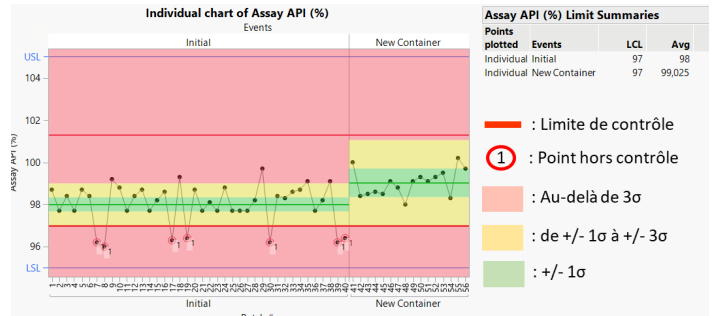


Figure 5 - Carte de contrôle individuelle sur le dosage du médicament avant (« initial ») et après l'augmentation de la taille du contenant (« New container »)

Cet écart positif a pu être démontré par un test d'hypothèse de comparaison des médianes (Figure 6). Cependant, bien que l'impact sur le dosage ait été confirmé, les impuretés totales, bien qu'en plus faible quantité, étaient toujours présentes (Figure 7).

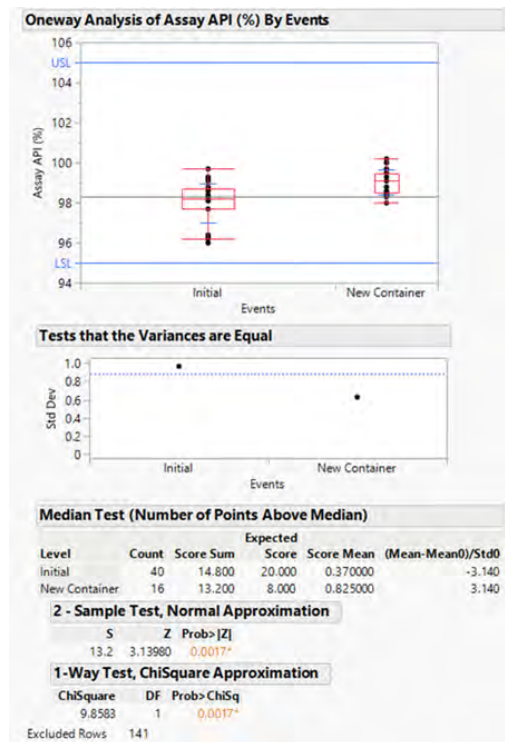


Figure 6 - Analyse de comparaison des variances et des médianes du dosage du principe actif en fonction des 2 phases d'amélioration

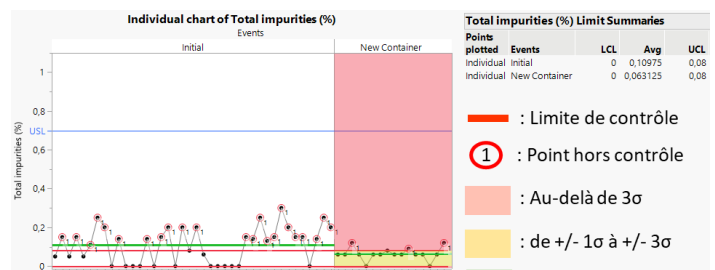


Figure 7 - Carte de contrôle individuelle sur les impuretés totales avant (« initial ») et après l'augmentation de la taille du contenant (« New container »)

La distribution des données ainsi que les indices de capabilité Cpk 1,9 / performance Ppk 2,1/ stabilité 0,9 en Figure 8 (pour le dosage) et de Cpk 15,9 / Ppk 6.595 / stabilité 2.4 (pour les impuretés totales du principe actif) en Figure 9 montrent une nette amélioration suite à la mise en place de la solution.



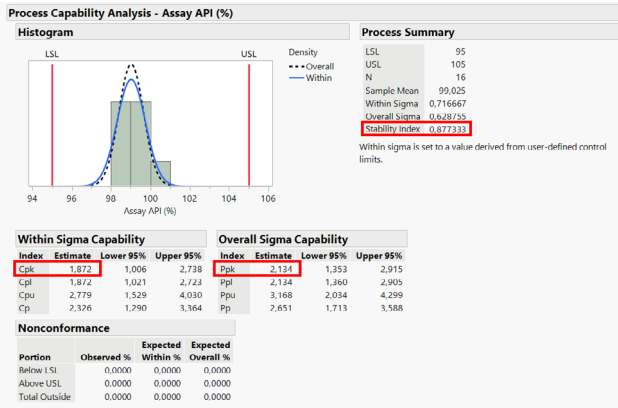


Figure 8 - Distribution des données de dosages APRES la mise en place de l'amélioration de la taille du contenant, indexes de capacité (Cpk) / performance (Ppk) et stabilité

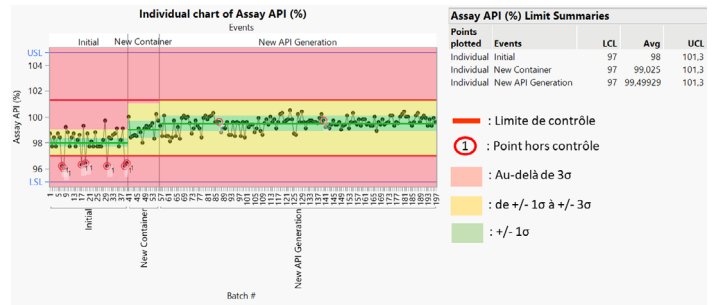


Figure 10 - Carte de contrôle individuelle sur le dosage du médicament avant ("initial") et après les deux améliorations successives : l'augmentation de la taille du contenant ("New container") et le changement de génération du principe actif ("New API generation")

La réduction significative des impuretés totales a été obtenue en parallèle (Figure 11).

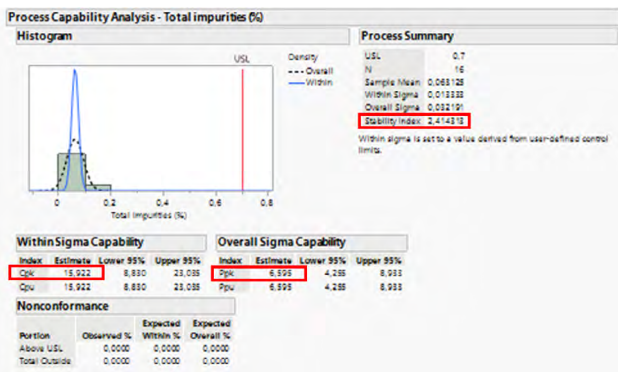


Figure 9 - Distribution des données d'impuretés totales APRES la mise en place de l'amélioration de la taille du contenant, indexes de capacité (Cpk) / performance (Ppk) et stabilité

La connaissance produit ayant déjà démontré l'impact critique de cette dégradation, une autre solution devait être apportée pour l'éliminer.

**2<sup>ème</sup> solution.** Les procédés de fabrication et de contrôle du principe actif réalisés par le fabricant ainsi que les résultats de dosage à la libération ont donc fait l'objet d'une revue approfondie. L'équipe CPV a observé que le dosage moyen du principe actif pur était bas, et que le seuil d'alerte de détection des impuretés totales était trop haut pour observer une dégradation. En ce sens, **le partage des données et des connaissances du produit** entre les équipes a permis l'amélioration du procédé pour limiter au maximum la dégradation, et les seuils d'alerte abaissés. La seconde amélioration a donc été **d'améliorer, dans son ensemble, le procédé de production du principe actif.**

Les attributs de la matière active entrante ayant été modifiés, le procédé de fabrication du produit a naturellement été revalidé. Les premiers résultats de validation étant concluants et en adéquation avec une production commerciale. La surveillance du procédé via le processus annuel de suivi CPV du dosage sur les lots commerciaux s'est poursuivie. Il a été ainsi mis en évidence une tendance du dosage de principe actif en augmentation jusqu'à la cible de 100%, accompagné d'une réduction puis stabilisation de la variabilité (Figure 10).

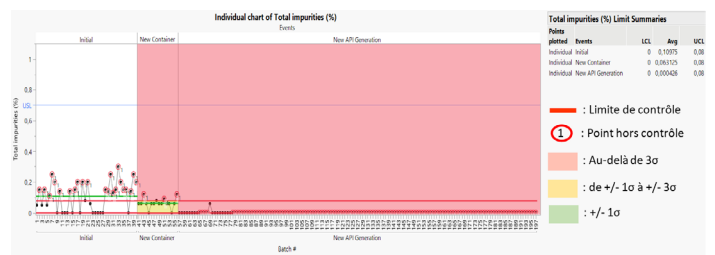


Figure 11 - Carte de contrôle individuelle sur les impuretés totales avant ("initial") et après les deux améliorations successives : l'augmentation de la taille du contenant ("New container") et le changement de génération du principe actif ("New API generation")

Les indices de capacité / performance et de stabilité ont tous conclu à un procédé capable et stable dans le temps (Figures 12 et 13). La mise en place de ces solutions a permis de démontrer la maîtrise du procédé de fabrication et de contrôle du produit. La Figure 14 est une analyse de comparaison des variances et médianes du dosage du principe actif en fonction de la phase d'amélioration. Elle confirme que les améliorations successives ont augmenté significativement le taux de principe actif dans le médicament, notamment en réduisant significativement le taux d'impuretés totales, mais également diminué la variabilité (graphique du test de comparaison des variances).

**f) Conclusion sur la surveillance d'un produit via le processus CPV**

L'exemple du cas réel décrit dans cette section montre que la CPV a non seulement été l'occasion d'approfondir en équipe multidisciplinaire les connaissances sur le procédé de fabrication du médicament dont il est question, mais aussi une opportunité de prévention de non-conformités afin de répondre aux exigences de qualité du médicament administré aux patients et aux objectifs de performances industrielles de l'entreprise.

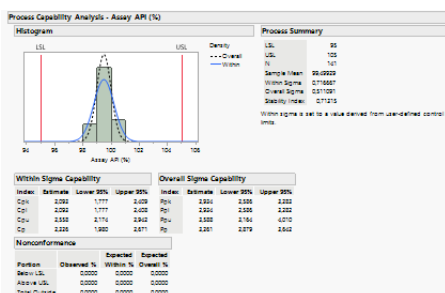


Figure 12 - Distribution des données de dosage APRES la mise en place des deux améliorations, indexes de capacité (Cpk) / performance (Ppk) et stabilité

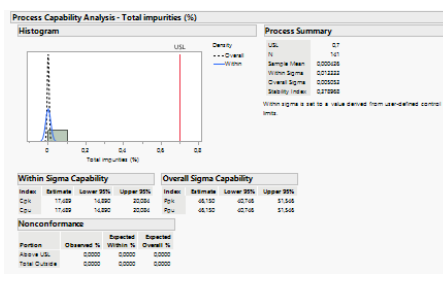


Figure 13 - Distribution des données d'impuretés totales APRES la mise en place des deux améliorations, indexes de capacité (Cpk) / performance (Ppk) et stabilité

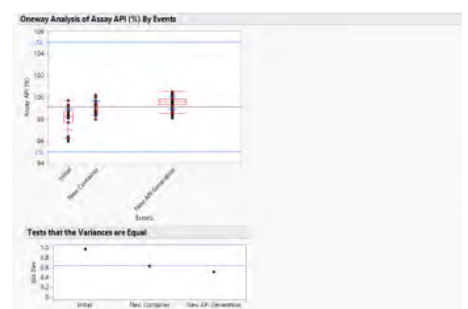


Figure 14 - Analyse de comparaison des variances et des médianes du dosage du principe actif en fonction des 3 phases d'amélioration

Cet exemple souligne donc l'importance du suivi, mais également de la collaboration indispensable pour l'exploration efficace des sources de variabilités d'un procédé pouvant générer des événements de non-qualité.

#### 4. Conclusion générale

Le déploiement du processus CPV dans une industrie pharmaceutique n'est pas anodin tant sa mise en place et sa pratique en routine remanie le fonctionnement des équipes opérationnelles et supports autour du "data driven". Les bénéfices de cette activité ont un impact certain sur la sécurité et l'efficacité du médicament et les performances de l'entreprise, ce qui justifie amplement les efforts de déploiement, fortement recommandé au travers d'un projet d'amélioration continue.

La CPV a l'avantage de rendre visible l'ensemble des données critiques et pertinentes d'un procédé, offrant le support scientifique nécessaire à l'enrichissement de la connaissance terrain. De plus, l'utilisation des outils de statistiques de procédés permettent de traduire le visuel (carte de contrôle) en données factuelles essentielles à la prise de décision.

C'est à travers le "data driven" que les voix du fournisseur, opérateur, produit, procédé et client sont entendues. La prise en compte de toutes ces voix sont des leviers d'amélioration continue pour l'**Excellence Opérationnelle**.

#### 5. MEMO. Recommandations

- Considérer l'implémentation CPV comme un projet d'amélioration continue ;
- Bien définir les rôles et responsabilités dans le processus ;
- Considérer l'activité CPV comme une activité associée à l'excellence opérationnelle, en alliant Qualité et Business ;
- Utiliser les résultats de l'activité CPV comme bases de l'amélioration continue des procédés ;
- Être sponsor de la collaboration entre services (avoir le même niveau d'information pour des échanges productifs et compréhensifs) ;
- Centraliser la collecte des données ;
- S'impliquer dans la surveillance / vérifier régulièrement les tendances.

#### Définitions

**Data Driven:** Politique de l'industrie 4.0 visant à conduire le changement ou réaliser de la résolution de problèmes basée sur des données factuelles terrain (voix de l'opérateur / process) et transformées (analyse statistique)

**DFSS:** « Le Design For Six Sigma (DFSS) est une méthode de conception de nouveaux produits ou services, visant à obtenir une qualité similaire à celle obtenue par l'approche Six Sigma, utilisée pour des améliorations de biens ou de process déjà existants. »

**SIPOC :** vue générale du procédé avec ses données d'entrée et de sortie.

**Analyse de déroulement :** diagramme détaillé du procédé, impliquant l'ensemble des étapes et sous-étapes de l'activité.

#### Abréviations

**CPV/OPV :** Continued Process Verification/On-going Process Verification – Vérification Continue des Procédés

**APR / PQR :** Revue Annuelle Produit

**SIPOC :** Supplier/ Input/Process/Output/Clients

**ICH :** International council for harmonization

**IPC:** In-Process Control

**RACI :** Responsible (réalisateur), Accountable (approbateur), Consulted (consulté), Informed (informé)

#### Références

- GMP Volume 4; Annex 15: Qualification and Validation – (2015)
- Process Validation: General Principles and Practices, January (2011)
- ICH Q8 , Quality by Design
- ICH Q9 Quality risks management
- ICH Q10, Pharmaceutical Quality System
- ICH Q12, Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management
- FD X06-030 Méthodes statistiques (Statistical Methods)
- ISO 11462- 1&2 Guidelines for implementation of statistical process control (SPC)
- NF X06-031 parts 1, 2, 3, 4 Application de la statistique - cartes de contrôle (Statistics application – Control charts)
- ISO 7870 parts 1, 2, 3, 4, Control charts
- The Six Sigma Handbook-McGraw-Hill (2009)
- MAURICE PILLET- Six Sigma Comment l'appliquer (2004)
- Six Sigma and Lean Concepts: A Novel Approach to Pharmaceutical Industry; Rajesh L. Dumpala, Ms Jaini Bhavsar, Chirag Patil (2020)
- Statistics for six sigma green belts with Minitab® and JMP®, David M. Levine (2002)
- The ASQ Pocket Guide for the Certified Six Sigma Black Belt, T. M. Kubiak (2014)
- ISPE - part4-Process Performance and Product Quality Monitoring System (2013)

# Intervalles statistiques de tolérance : Quelles alternatives en cas de non-normalité ?

Par Catherine TUDAL & Timothée LÉCROART, Soladis by Efor  
ctudal@soladis.fr

Différentes méthodes statistiques proposent des intervalles encadrant des données individuelles ; les méthodes les plus connues sont les cartes de contrôles – avec leurs célèbres  $\pm 3$  écarts-types –, les intervalles de tolérances pour prédire un certain pourcentage de futures données avec une certaine probabilité, et les intervalles de prédiction pour prédire un nombre précis de valeurs avec une certaine probabilité.



Ces méthodes exigent la normalité de la distribution sous-jacente des données, car elles proposent des intervalles sous la forme "moyenne  $\pm k \times$  écart-type",  $k$  étant un facteur variant selon la méthode retenue. Des approches non-paramétriques sont parfois proposées, se basant souvent sur les quantiles empiriques.

Après quelques rappels sur la normalité, cet article s'intéressera aux intervalles de tolérance (qui prédisent un certain pourcentage de futures données avec une certaine probabilité) et étudiera les alternatives non-paramétriques utilisables.

## 1. Rappels concernant la normalité

De nombreux tests statistiques permettent d'étudier la normalité d'une variable aléatoire continue. Le test de Shapiro-Wilk et celui de Kolmogorov-Smirnov sont les plus connus et les plus utilisés.

Le principe consiste à comparer la  $p$ -value du test à un seuil alpha choisi. Le seuil de 1% est régulièrement sélectionné car les méthodes sont souvent robustes à un léger écart à la normalité. Lorsque la  $p$ -value est inférieure à 1%, la normalité est rejetée. Dans le cas contraire, il n'y a pas de raison de la rejeter.

Un test de normalité fait sur un échantillon de petite taille est peu puissant : il rejette rarement l'hypothèse de normalité lorsque celle-ci n'est pas vérifiée. C'est pourquoi il est important que l'expert challenge la pertinence des calculs qu'il effectue.

A l'inverse, lorsqu'il y a beaucoup de données, le test statistique est puissant et rejette facilement la normalité. Dans ce cas, il est recommandé d'effectuer un graphique pour confirmer -ou non- le résultat du test.

Différents outils graphiques permettent de visualiser la distribution de données. Le QQ Plot ou droite de Henry permet de déterminer si les données s'écartent d'une loi normale. L'autre outil fréquemment utilisé pour visualiser la distribution est l'histogramme. La représentation de la loi de densité sous-jacente est alors ajoutée sous la forme d'une courbe, par exemple la courbe en cloche de la loi normale.

Il est possible d'estimer plus finement la densité de la variable aléatoire en utilisant un estimateur continu de la fonction de densité sous-jacente. Cet estimateur de la fonction de densité va définir une courbe qui s'ajuste au plus près de la densité de la variable aléatoire considérée : elle permet de mieux comprendre le jeu de données grâce à cette courbe lissée qui est plus visuelle que les barres de l'histogramme. L'estimateur non paramétrique de la fonction de densité est affiné en fonction de deux paramètres : le choix du noyau et la largeur de bande, qui ont des impacts directs et visibles sur l'ajustement.

L'utilisateur fait le choix d'un noyau et d'une largeur de bande dans son logiciel. Les simulations effectuées dans ce document utilisent un noyau gaussien et une estimation de la largeur de bande calculée par estimateur plug-in, qui sont les paramètres par défaut du logiciel SAS. Ce paramétrage est biaisé sur un échantillon fini car il surestime les résultats<sup>[1]</sup> ; il est néanmoins présenté dans ce document du fait de sa simplicité d'utilisation et de sa disponibilité dans beaucoup de logiciels. Des approches alternatives sont proposées à la fin de ce document.

La normalité pourra être jugée acceptable si l'histogramme montre une proximité entre la courbe d'ajustement de la loi normale et la courbe lissée de Kernel. Dans le cas d'intervalles statistiques, l'étude consiste à calculer une moyenne et un écart-type ; de petits écarts à la normalité ne vont pas modifier de façon majeure ces paramètres et il est possible d'accepter de légers écarts à la normalité.

Par exemple, sur le graphique ci-dessous, le test de Kolmogorov-Smirnov rejette l'hypothèse de normalité. Cependant, l'écart entre la courbe lissée de kernel (en bleu) et la courbe normale (en rouge) est faible. La moyenne et l'écart-type ayant permis de construire la courbe de la loi normale donnent, dans ce cas, un ajustement cohérent des données.

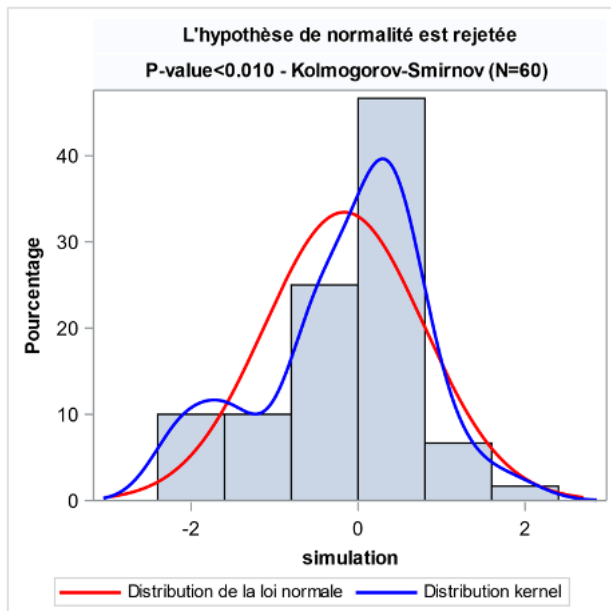


Figure 1

Il arrive fréquemment que la distribution s'éloigne fortement d'une distribution normale. Il est alors essentiel d'étudier son jeu de données afin de comprendre si cette non-normalité est explicable : Est-ce due à une erreur de saisie ? Les données sont-elles hétérogènes (dus à la présence de sous population) ? A-t-on des valeurs atypiques ? Avant tout calcul, il est important de challenger l'historique à étudier afin de s'assurer que les données sont fiables, complètes et représentatives du paramètre étudié.

Il arrive également que la distribution suive une loi connue, autre que la loi normale. Ce cas est étudié dans le chapitre suivant.

### Approche 1 : Application d'une transformation

Une méthode classiquement appliquée est la transformation des données, par exemple l'application d'une transformation logarithmique.

Le principe est simple : le logarithme de chaque observation est calculé, puis la normalité est testée sur les valeurs transformées. Lorsque la normalité est vérifiée, les limites sont calculées sur les valeurs transformées et une transformation inverse des limites est effectuée pour revenir dans l'unité d'origine. Les limites sont alors dissymétriques mais le ratio est constant car :

$$(\text{limite supérieure})/\text{moyenne} = \text{moyenne}/(\text{limite inférieure}).$$

La transformation logarithmique est particulièrement efficace sur les données issues du vivant (réactions antigène-anticorps par exemple). En effet, il est connu que la distribution de nombreuses mesures biologiques est dissymétrique à droite et/ou a une variabilité qui augmente lorsque la moyenne augmente. Une transformation logarithmique permet souvent de retrouver une distribution normale et homoscedastique (Cf. Pharmacopée Européenne, chapitre 5.3 Statistical analysis of results of biological assays and tests).

Une autre approche consiste à rechercher parmi toutes les transformations disponibles dans les logiciels celle qui s'ajuste le mieux à un jeu de données. Dans des domaines très réglementés (domaine pharmaceutique par exemple), cette approche exploratoire est discutable car la distribution recommandée par le logiciel peut changer selon l'historique de données. Cette méthode peut également apporter un biais, donner des limites qui ne sont pas cohérentes avec les données ; ainsi, la transformation pourrait ne pas avoir de sens d'un point de vue scientifique.

**Ainsi, l'application d'une transformation des données est une première approche pertinente lorsque la distribution sous-jacente est connue et qu'elle a un sens d'un point de vue scientifique. Les limites sont alors dissymétriques, tout en restant en accord avec la distribution sous-jacente.**

### Approche 2 : Intervalle de tolérance non-paramétrique

Lorsque la normalité n'est pas vérifiée, il est possible d'utiliser des intervalles de tolérances non-paramétriques. Cette méthode consiste toujours à encadrer un certain pourcentage de la population avec une certaine probabilité : lorsque la population n'est pas normale, elle consiste à retenir les quantiles empiriques du jeu de données, si le nombre d'échantillons est suffisant.

L'approche est décrite dans "STATISTICAL INTERVALS, A guide for Practitioners" de Gérald J. HAHN et William Q. MEEKER. Par exemple, si on souhaite calculer un intervalle de tolérance non-paramétrique bilatéral encadrant 90% des données avec une probabilité de 95%, il faut disposer de 46 données ; l'intervalle de tolérance par cette méthode non paramétrique est alors constitué de la plus petite et de la plus grande des 46 données.

Dans le cas où le nombre minimum de données n'est pas atteint, l'intervalle de tolérance est construit avec la plus petite et de la plus grande des données mais la probabilité doit être recalculée en appliquant la formule suivante :  $1-\alpha = 1-np(n-1) + (n-1)xpn$  où  $n$  est le nombre de données, et  $p$  la probabilité à encadrer. Ainsi, pour encadrer 90% de la population avec seulement 40 données, la probabilité recalculée est de 92%.

Lorsque le nombre de données est élevé, on retire les extrêmes puis on retient les données suivantes, en appliquant les tables statistiques fournies. Par exemple, si on dispose de 300 données, les limites sont constituées en utilisant la 11<sup>ème</sup> et la 290<sup>ème</sup> données lorsqu'elles sont classées par ordre croissant.

Afin de visualiser les résultats de cette méthode, des simulations ont été effectuées. Un jeu de 100 000 données a été simulé suivant une loi normale centrée réduite ; ce jeu de données est considéré comme



une population réelle et exhaustive. Les quantiles d'intérêts 5% et 95% ont été calculés sur la population, appelés quantiles réels par la suite.

- 1 000 tirages aléatoires avec remise de 46 données ont été effectués dans la population réelle. Pour chaque tirage, le minimum et le maximum ont été retenus, conformément à la méthode des intervalles de tolérance non-paramétriques basés sur les quantiles empiriques.
- 1 000 tirages aléatoires avec remise de 300 données ont été effectués dans la population réelle. Pour chaque tirage, la 11ème et la 290ème données ont été sélectionnées, conformément à la méthode des intervalles de tolérance non-paramétriques basés sur les quantiles empiriques.

Les résultats des quantiles sur les tirages de 46 et 300 données sont ensuite comparés graphiquement aux quantiles réels (traits rouges).

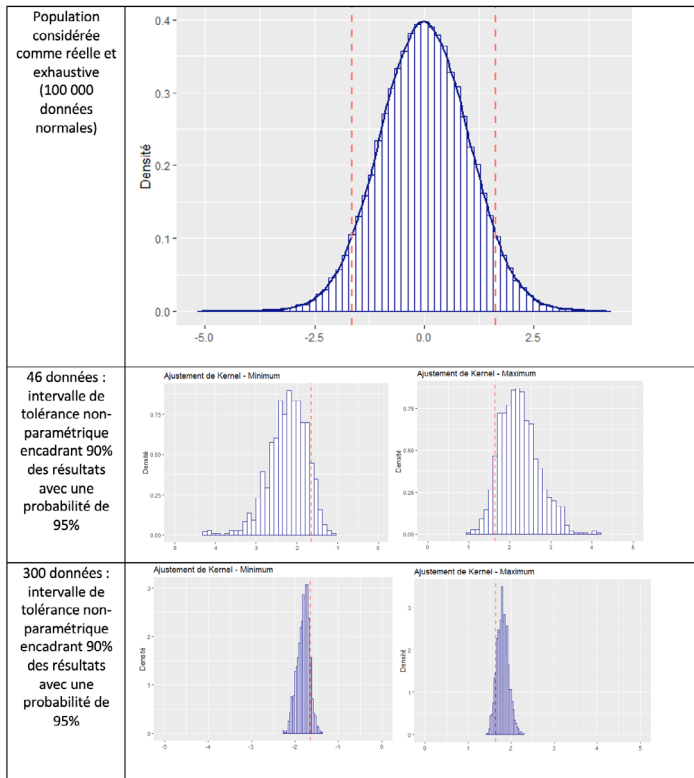


Figure 2

Les limites obtenues par la méthode de l'intervalle de tolérance non-paramétrique donnent des résultats supérieurs aux quantiles réels (traits rouges) dans une majorité des cas. Cette constatation est intrinsèque à la méthode qui a pour objectif d'encadrer un certain pourcentage de données, avec une certaine probabilité. Ces graphiques montrent que la probabilité d'être inférieure aux quantiles réels est en effet de 5% (5% des résultats sont inférieurs aux quantiles réels). On constate que la méthode est beaucoup plus précise lorsqu'on dispose de 300 données. Lorsque l'effectif est faible, les limites peuvent beaucoup varier : avec 46 données, les limites varient entre 1 et 4, pour une valeur attendue de 2 !

Des simulations ont également été effectuées sur des données non-normales. Il est à noter que de nombreuses causes peuvent générer une non-normalité ; seul le cas d'une loi avec des queues de distributions accentuées est présenté ici.

Comme précédemment, lorsque l'on dispose de 46 données, les estimations des limites peuvent être très éloignées du vrai quantile. En sélectionnant 300 données, les simulations sont peu dispersées ; en revanche, elles donnent un résultat médian assez éloigné du quantile réel. Ceci est expliqué par la présence de queues de distributions marquées. En fonction de la cause de la non-normalité, le résultat médian peut donc être plus ou moins proche du quantile réel.

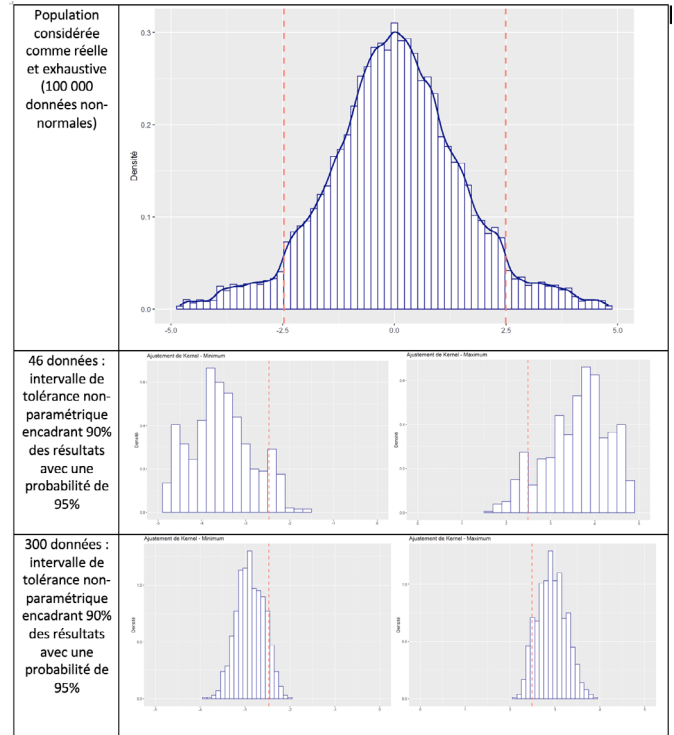


Figure 3

### Conclusion

Pour conclure, cette méthode non-paramétrique consiste à retenir des quantiles, à condition que la taille de l'échantillon soit suffisamment grande. Cette méthode conservatrice garantit d'encadrer la population avec une certaine probabilité ; ainsi, dans  $(1-\alpha)\%$  des cas, elle va donner une estimation plus large que la valeur attendue, afin de garantir le risque fournisseur, au détriment du risque client.

Lorsque l'effectif est faible, la méthode est à utiliser avec précaution car elle peut donner des limites très éloignées des valeurs théoriques attendues. Plus l'effectif est grand, plus la méthode donne des limites proches des valeurs théoriques attendues.

### Approche 3 : Utilisation des quantiles de l'estimateur non paramétrique de la densité – méthode Kernel

Une approche alternative consiste à utiliser les quantiles issus de l'estimateur non paramétrique de la densité pour calculer des intervalles, lorsque la normalité des données n'est pas vérifiée (méthode Kernel).

Le principe de cette méthode consiste à estimer la fonction de densité qui permet de calculer l'aire sous la courbe, puis à récupérer les quantiles correspondant à la proportion que l'on souhaite encadrer.

Les simulations effectuées ici utilisent les paramètres par défaut du logiciel SAS : un noyau gaussien, et une estimation de la largeur de bande calculée par estimateur plug-in. Ce paramétrage par défaut est biaisé car il surestime les résultats pour un échantillon fini<sup>[1]</sup>. Des approches alternatives sont proposées à la fin de ce document.

Afin de visualiser les résultats de cette méthode, des simulations ont été effectuées. Un jeu de 100 000 données a été simulé suivant une loi normale centrée réduite ; ce jeu de données est considéré comme une population réelle et exhaustive. Les quantiles d'intérêts 5% et 95% ont été calculés sur la population appelés quantiles réels par la suite.

- 1000 tirages aléatoires avec remise de 46 et 300 données ont été effectués dans la population réelle. Pour chaque tirage, calcul des quantiles :
  - Calcul de l'estimateur non paramétrique de la densité des données et récupération des densités (Y) pour chaque x.
  - Calcul des quantiles d'ordre 0.05 et 0.95 de l'estimation de la fonction de densité.

Les limites calculées à partir de l'ajustement de Kernel ont ensuite été comparées graphiquement aux quantiles réels (trait rouge dans figure 4).



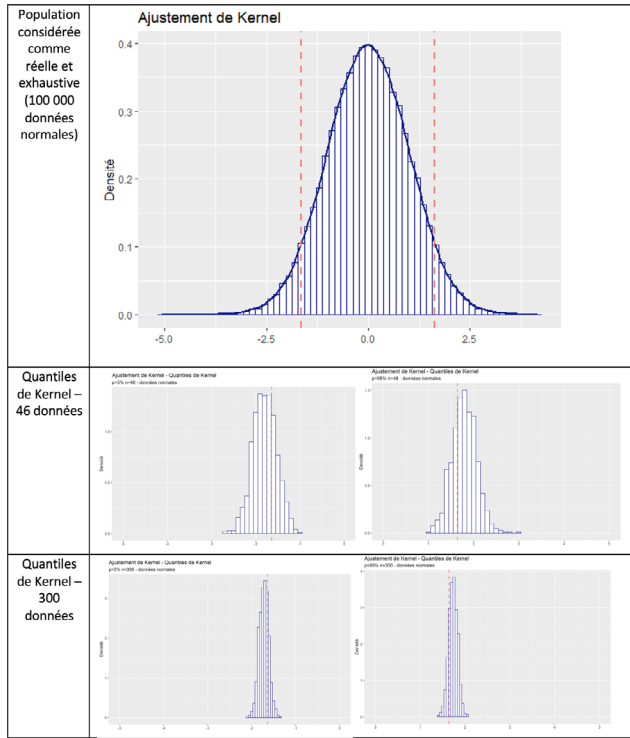


Figure 4

On constate que les quantiles issus de l'ajustement de Kernel sont peu étendus. Néanmoins, un léger biais est constaté car la distribution des quantiles est décalée par rapport à la valeur réelle, indiquée en rouge. Plus la taille de l'échantillon considéré est grande, plus la largeur de bande de l'estimateur non paramétrique de la densité est faible et plus le biais est faible.

Les simulations ont également été effectuées sur la population non-normale.

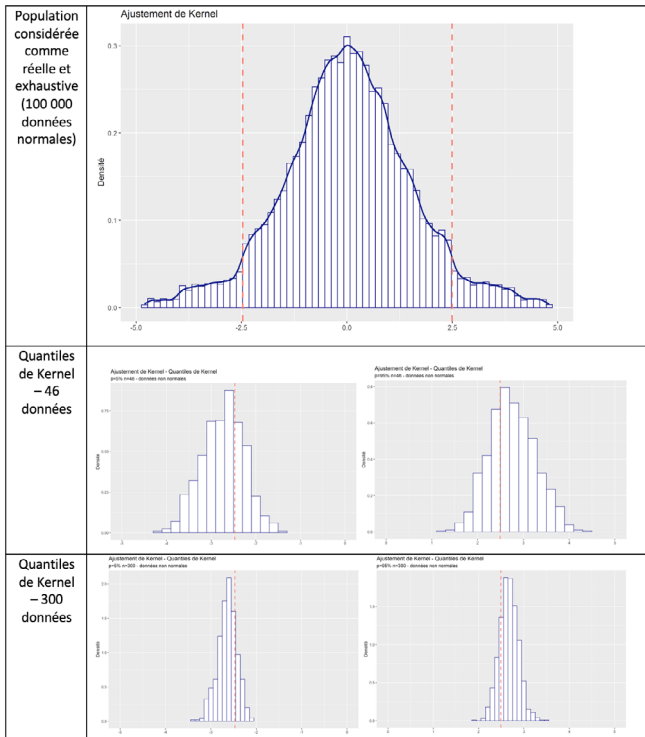


Figure 5

Le biais est également constaté sur les données non-normales.

### 1. Réduction du biais pour les quantiles de Kernel

Comme expliqué précédemment, la méthode des quantiles lissés issus de l'ajustement de Kernel, avec un noyau gaussien et une largeur de bande par estimateur plug-in (méthode par défaut de SAS), présente un biais sur les échantillons finis. Ce biais peut être amoindri à l'aide d'une procédure plus adaptée de calcul de l'estimateur non

paramétrique de la densité (noyau d'Epanechnikov et calcul de l'estimateur à l'aide de validation croisée utilisant l'erreur quadratique moyenne intégrée, cf "An alternative method of cross-validation for the smoothing of density estimates ; ADRIAN W. BOWMAN") mais aussi de rééchantillonnage bootstrap dans la procédure de validation croisée cf ("Confidence intervals for kernel density estimation ; Carlo V. Fiorio"). Ce paramétrage est possible avec le logiciel R.

Ainsi, les performances des 3 méthodes ont été comparées :

- les quantiles empiriques selon la méthode non-paramétrique décrite dans le guide dans "STATISTICAL INTERVALS, A guide for Practitioners" de Gérald J. HAHN et William Q. MEEKER,
- les quantiles lissés issus de l'ajustement de Kernel, avec un noyau gaussien et une largeur de bande par estimateur plug-in (méthode par défaut de SAS, biaisée sur les échantillons finis)
- les quantiles lissés issus de l'ajustement de Kernel, avec une approche par rééchantillonnage bootstrap dans la validation croisée et un noyau d'Epanechnikov (méthode paramétrable sous R).

Dans le graphique des figures 6 et 7, seule la borne haute a été étudiée afin de calculer un intervalle de tolérance unilatéral, encadrant 95% de la population avec une probabilité de 95% également. D'après le guide, il est recommandé de disposer d'au moins 59 données pour garantir une probabilité de 95%.

**La méthode des quantiles empirique** décrite dans le guide de Gérald J. HAHN et William Q. MEEKER donne systématiquement des limites supérieures au quantile réel représenté par une ligne rouge : cette constatation est intrinsèque à la méthode qui consiste à garantir que la population sera bien encadrée dans 95% des cas. Elle est conservatrice et garantit le risque fournisseur, au détriment du risque client. Cette méthode n'est pas recommandée sur de petits échantillons car elle peut donner des résultats très supérieurs au quantile réel ; de plus, il faut s'assurer de disposer du nombre minimum de données.

**La méthode des quantiles lissés issus de l'ajustement de Kernel avec un noyau gaussien et une largeur de bande par estimateur plug-in (méthode par défaut de SAS)** donne les résultats les moins dispersés ; cependant, elle présente un léger biais en moyenne. La méthode est biaisée sur les échantillons finis, et ce biais diminue lorsque l'effectif est plus grand.

**La méthode des quantiles lissés issus de l'ajustement de Kernel avec une approche par rééchantillonnage bootstrap dans la validation croisée et un noyau d'Epanechnikov (méthode paramétrable sous R)** donne les résultats peu biaisés : ils sont globalement centrés sur la valeur théorique. En revanche, on observe une dispersion légèrement plus importante que les limites obtenues par la méthode par défaut de SAS.

### 2. Conclusion

Différentes méthodes statistiques proposent des intervalles pour suivre des données individuelles ; la plupart de ces méthodes exigent la normalité de la distribution sous-jacente des données.

Lorsque la normalité n'est pas vérifiée, les causes doivent être étudiées car il est parfois possible de conserver des méthodes paramétriques traditionnelles généralement plus puissantes, comme réaliser une transformation des données lorsque cela a du sens scientifiquement. Des méthodes non-paramétriques alternatives existent et peuvent également être utilisées.

Une méthode non-paramétrique par les quantiles empiriques est proposée dans le guide "STATISTICAL INTERVALS, A guide for Practitioners" de Gérald J. HAHN et William Q. MEEKER<sup>[2]</sup>. Cette méthode encadre une proportion de données avec une probabilité  $(1-\alpha)$  choisie. Le risque de ne pas encadrer cette proportion est de  $\alpha\%$ . Ainsi, le risque fournisseur est maîtrisé, au détriment du risque client ; les limites sont plus larges que la proportion à encadrer.

Lorsque l'objectif de l'étude est d'être le plus proche possible de la proportion de données que l'on souhaite encadrer, alors la méthode des quantiles issus de l'ajustement de Kernel est préférable.

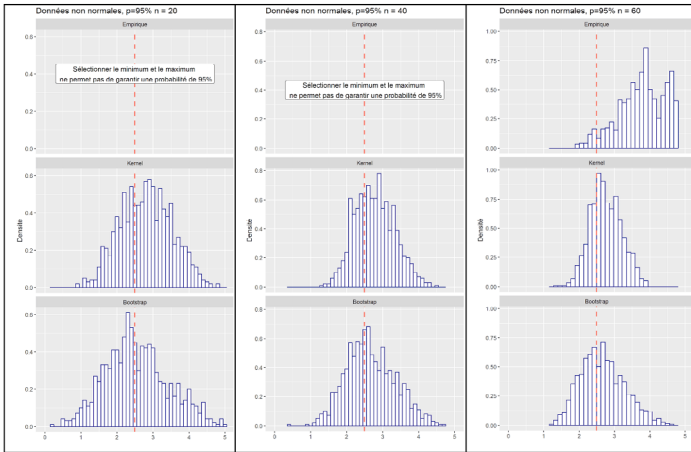


Figure 6

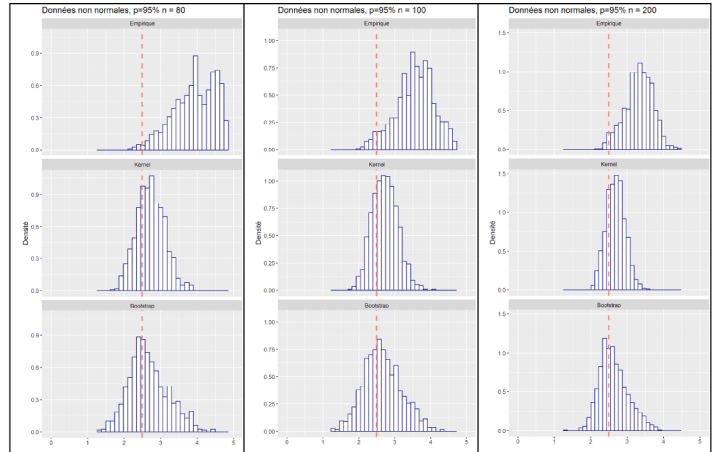


Figure 7

Cette méthode donne des résultats moins dispersés, et plus proche de la valeur que l'on cherche à encadrer. Le noyau et la largeur de bande ont une influence sur l'ajustement ; l'utilisation d'un noyau gaussien et une largeur de bande par estimateur plug-in (méthode par défaut de SAS) donnent des résultats biaisés sur les échantillons finis. L'approche par rééchantillonnage bootstrap dans la validation croisée et un noyau d'Epanechnikov donne les résultats peu biaisés. Lorsque le risque client est important (un intervalle trop large n'est pas acceptable), la méthode des quantiles issus de l'ajustement de Kernel peut être retenue ; elle donne des limites moins larges, ce qui est généralement considéré comme un cas défavorable pour le fournisseur.

**Références**

- [1] "Confidence intervals for kernel density estimation" par Carlo V. Fiorio ; The Stata Journal (2004)
- [2] "STATISTICAL INTERVALS, A guide for Practitioners" de Gérald J. HAHN et William Q. MEEKER

# BWT LOOPOLine

La solution compacte tout-en-un pour la production d'eau purifiée ou EPPI de petite capacité

**PLUG AND PLAY**

Dernier-né de notre gamme de systèmes dédiés aux acteurs des biotechnologies, BWT LOOPOLine regroupe désinfection, adoucissement, osmose, électro-déionisation et skid de distribution dans un seul et même équipement ultra-compact, idéal pour les espaces réduits.

Ne reste plus qu'à le connecter à la boucle pour obtenir une eau purifiée de qualité ou une eau pour préparations injectables, prête à l'emploi.

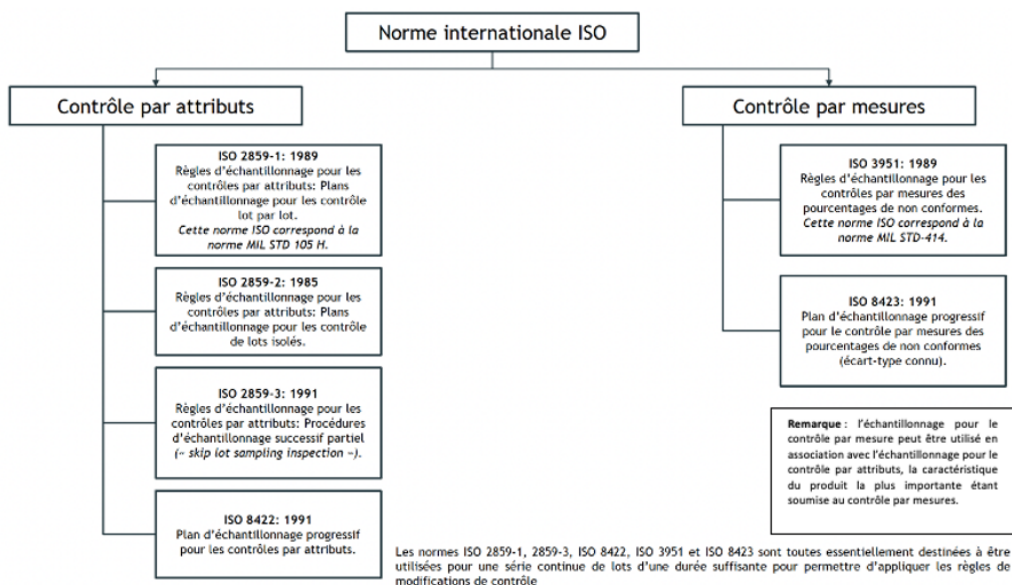


POUR EN SAVOIR PLUS









En résumé, il existe deux grandes familles de lois statistiques pouvant guider les plans d'échantillonnages, selon si le contrôle des échantillons se réalise aux attributs (Ex: valeur qualitative comme conforme/non conforme pour un test visuel d'apparence) ou bien à la mesure (Ex: valeur quantitative comme le volume de remplissage d'un flacon stérile).

### 1. Partage d'un cas concret sur contrôle à l'attribut : méthodologie ISO 2859-1

Ces procédures sont principalement destinées au contrôle de séries continues de lots, c'est-à-dire de séries suffisamment importantes pour permettre l'application des règles de modification du contrôle.

Ces règles ont pour but:

- D'assurer la protection du client en cas de détection d'une détérioration de la qualité (par le passage à un contrôle renforcé ou l'interruption du contrôle)
- De constituer une incitation à réduire les coûts de contrôle si la qualité se maintient continuellement bonne (par passage à un contrôle réduit).

Les plans d'échantillonnage de la présente partie de l'ISO 2859 peuvent aussi être utilisés pour le contrôle de lots isolés mais, dans ce cas, l'utilisateur doit avoir soin de consulter les courbes d'efficacité afin de trouver un plan qui lui donnera la protection désirée.

Prenons donc l'exemple de déploiement sur un site de fabrication approuvé FDA, d'une stratégie d'échantillonnage, pour un contrôle aux attributs à réception de lots d'articles de conditionnement.

Le contrôle par prélèvement consiste en des méthodes de sélection aléatoire d'individus à partir d'un lot déterminé et qui permet, selon les critères fournis par le plan d'échantillonnage, d'accepter ou de rejeter le lot.

Le contrôle aux attributs se définit par :

- Contrôler les individus de l'échantillon selon un ou plusieurs critères qualitatifs (Ex: la couleur, l'apparence selon une défautèque préalablement établie).
- Qualifier les individus comme conformes ou non conformes.
- Accepter ou Rejeter le lot selon le nombre d'individus non conformes trouvés dans l'échantillon contrôlé, représentatif de toute la population d'individus du lot.

Il est à noter qu'un contrôle quantitatif peut se transformer en qualitatif afin de pouvoir appliquer cette méthodologie (Ex: mon flacon primaire mesure 3,0 cm de haut -> quantitatif ; il est conforme -> qualitatif, à la spécification qui est de 2,9 cm < hauteur < 3,1 cm).

Dans cet article, nous décrivons le processus qui a été conduit dans le cadre d'un plan d'amélioration continue, mené sur les méthodes de contrôles à réception, des matières entrantes d'un article de conditionnement primaire critique assurant la stérilité du produit.

Le fournisseur de flacons stériles fabrique environ 10 unités non-conformes sur un lot de 200 000 unités (selon les données historiques du procédé de fabrication) : **Est-ce qu'on accepte le lot sans contrôle ? Est-ce qu'on contrôle tout le lot ? Est-ce qu'on contrôle une partie du lot (échantillon) ? Quelle taille d'échantillon doit-on choisir ? A partir de combien d'articles défectueux dans l'échantillon refuse-t-on le lot ? Avec quels risques ?**

Ce même fabricant réalise des produits conformes à un instant t. **Comment puis-je m'assurer qu'il produira des produits de qualité dans une semaine, dans deux mois ou dans 1 an sans contrôler toutes les pièces de tous les lots ?**

A la réception du lot fournisseur, on pourrait envisager de contrôler toutes les pièces et de compter le nombre de pièces défectueuses, ce qui correspond à un contrôle à 100%. Mais des questions se posent : **Comment faire pour des contrôles destructifs ? Comment gérer la fiabilité des contrôles au cours de l'inspection lorsqu'il y a un volume d'échantillons important ? Aurons-nous vraiment l'assurance que toutes les pièces défectueuses seront détectées ?**

Voici un certain nombre de questions auxquelles sont confrontées les industriels et auxquelles les techniques statistiques permettent de répondre.

Dans ce projet, l'une des premières étapes, qui est aussi l'un des fondamentaux de toute approche Lean, a été d'impliquer l'équipe de direction du site sur la définition de l'objectif à atteindre en approche SMART (Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Temps défini). L'objectif a été défini au sein d'une demande de changement ("Change request") de la manière suivante :

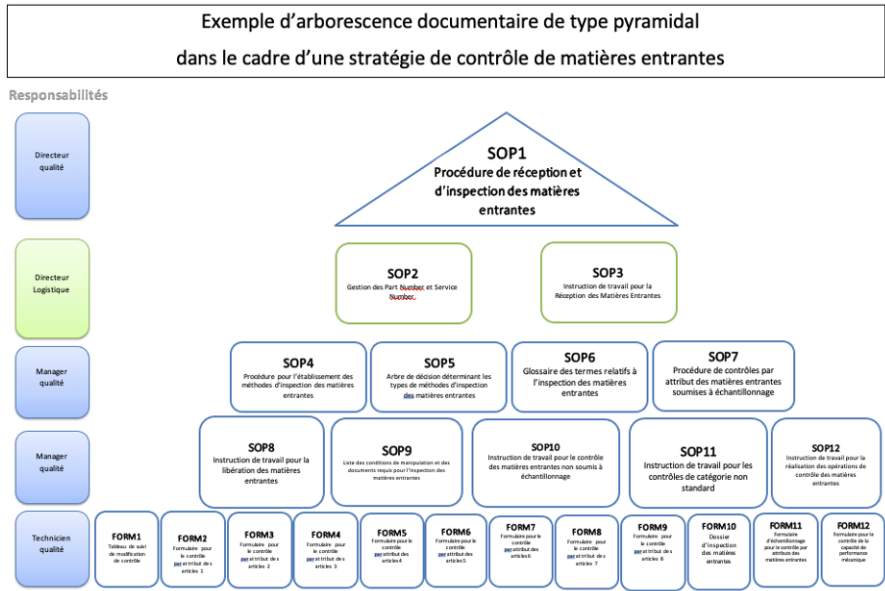
"Mettre en place en routine au sein du système de management de la qualité une amélioration de la stratégie de contrôle par échantillonnage, statistiquement justifiée et à ressource de technicien de contrôle constante, des matières entrantes en moins de 6 mois".

Suite à cette implication et définition de l'objectif, une équipe projet a été constituée et un consultant senior, un cadre junior en apprentissage ont été recrutés. Un technicien contrôle qualité et son manager ont également rejoint l'équipe.

Une matrice de responsabilité a été définie avec, comme sponsor du projet, le Directeur Qualité du site. Un besoin de formation a été rapidement identifié et organisé par l'intermédiaire d'un expert externe sur la norme ISO 2859-1 et de son amendement A1.

→





Ensuite, l'une des étapes a été de réaliser une analyse des écarts du système d'inspection des matières entrantes par rapport aux exigences normatives de l'ISO 2859-1.

Pour se faire un tableau au format Excel a été créé avec les colonnes suivantes :

1. Sections de la norme
2. Applicabilité
3. Exigence normative (copier/coller de la norme)
4. Documents du système qualité (Référence procédure, instruction ou formulaire) répondant à l'exigence normative
5. Niveau d'écart avec 3 catégories : le SMQ répond
  - 1) totalement, 2) partiellement, 3) pas du tout aux exigences de la norme ISO2859-1.
6. Action à mener (Qui, Quoi, Quand) afin de répondre totalement aux exigences normatives.
7. Réévaluation de l'écart après déroulement du plan d'action.

ISO 2859-1: Ann. 2003 (Section)	A/NA	ISO 2859-1: Ann. 2008 (Séquence)	AMM1 Change Request				AMM2 Change Request							
			Relevance SOP	OK	Partial	Not OK	Commentaires et/ou actions requises	Relevance SOP	OK	Partial	Not OK	Commentaires et/ou actions requises		
1. Exigence et applicabilité														
XXX	XXX	XXX	XXX	OK	OK	OK								
XXX	XXX	XXX	XXX	OK	OK	OK								
YYY	YYY	YYY	YYY	OK	OK	OK								

Le plan d'action a ensuite été réparti au sein de l'équipe projet avec, comme point essentiel, l'implication en continue des personnes opérationnelles qui allaient utiliser la stratégie de contrôle et d'échantillonnage au quotidien en routine après sa mise en place ; en d'autres termes, le technicien et son manager libérant les lots de matières entrantes.

Ces retours étaient fondamentaux tout au long du projet pour plusieurs raisons :

- Avoir l'adhésion de l'outil dans une co-construction.
- Trouver les meilleurs compromis pour faire d'une exigence normative un outil d'excellence opérationnelle. Ce qui représente en soi un beau challenge et une aventure humaine !

Afin d'organiser l'information, la mise en place d'une structure documentaire pyramidale a été décidée avec comme procédure maître ou chapeau, une procédure générale qui reprenait la norme ISO 2859-1 dans ses termes. L'objectif principal était de démontrer en inspection que chaque point de la norme était bien couvert par un élément du système qualité. Ensuite, des procédures plus spécifiques, décrivant la stratégie de contrôle et d'échantillonnage (niveau de contrôle, sévérité, niveau de qualité acceptable ou NQA, type de plan simple, double ou multiple, etc...) par une approche d'analyse de risques.

Et enfin, des instructions et formulaires simples, avec un minimum d'écriture et un maximum de cases à cocher, extrêmement plus guidant pour le technicien de contrôle. Ces formulaires devaient être avant tout explicables d'eux-mêmes et utilisables par n'importe quelle ressource d'un autre service préalablement formé au poste. Ceci afin d'amener un maximum de flexibilité et de conformité aux dispositions du SMQ. Les choses les plus simples étant les mieux appliquées !

Une analyse de risque approfondie a permis de définir 3 catégories de niveau de qualité acceptable (NQA) comme décrit ci-après. Des exemples sont présentés un peu plus loin dans cet article.

**Catégorie A (NQA=0,25%)** : non-conformité pouvant influencer négativement sur la conformité du produit fini pendant sa production, en sortie de production, après stérilisation et pendant sa durée de vie avant péremption. Ceci correspond au niveau de risque élevé.

**Catégorie B (NQA=1,0%)** : non-conformité pouvant influencer négativement sur le bon déroulement du processus de fabrication du produit fini ou présentant un impact direct sur le produit. Ceci correspond au niveau de risque moyen.

**Catégorie C (NQA=6,5%)** : non-conformité facilement détectable à la mise en œuvre, ce qui permet d'écarter les individus concernés. Ceci correspond au niveau de risque faible.

Comme proposé par la norme ISO 2859-1, le niveau II en contrôle non destructif et le niveau S2 en contrôle destructif ont été arbitrairement retenus pour la mise en place. En effet, la norme définit 3 niveaux de contrôle non destructifs (I, II ou III) et 4 niveaux de contrôle destructifs (S-1, S-2, S-3 ou S-4). Il n'existe pas de règle pour choisir le niveau, cela reste de la responsabilité de l'industriel à définir un arbre de décision basé sur un rationnel prenant en compte les connaissances du produit, du procédé de fabrication, etc ...

Concernant le type de plan d'échantillonnage, la norme ISO 2859-1 laisse le libre choix à l'industriel de sélectionner, en fonction de sa connaissance produit, ce qui s'applique au mieux à ses produits/procédés. Cela dépend aussi de l'historique de données de développement et validation disponible.

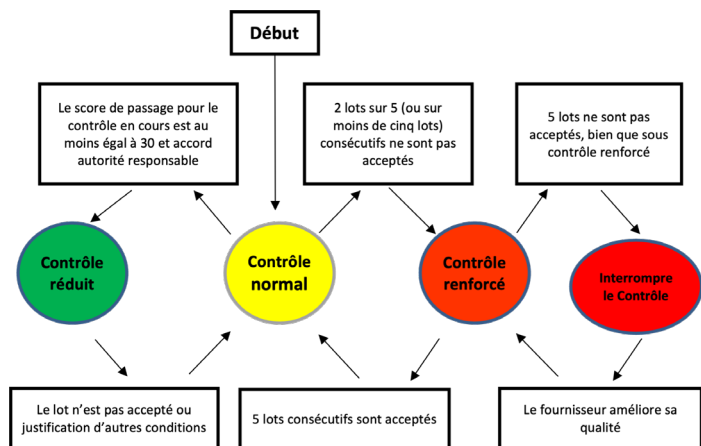
Les différents types de plan disponible sont les suivants :

- **Un plan simple** : 1 seul et unique prélèvement (on prélève en 1 seule fois les échantillons)
- **Un plan double** : possibilité de prélever une 2<sup>nd</sup>e fois si le 1<sup>er</sup> prélèvement est non conforme. Et de moins prélever qu'un plan simple si conforme au 1<sup>er</sup> prélèvement (on est autorisé à prélever en 2 fois les échantillons)

Un plan multiple : possibilité de prélever plusieurs fois si les premiers prélèvements sont non conformes (on est autorisé à prélever en « x » fois les échantillons)

Dans notre cas, les produits étant connus depuis une vingtaine d'années, le plan double a été choisi. Avantage par rapport au plan simple, il autorise de moins prélever en 1<sup>er</sup> échantillon (gain de temps), et laisse la possibilité de reprélever une fois si jamais le 1<sup>er</sup> échantillon est non conforme.

Concernant la sévérité de contrôle, les préconisations de la norme ont là aussi été appliquées selon le schéma de score de passage ci-dessous, en débutant par une sévérité de contrôle normal. →



**Explication sur le score de passage :**

- Le calcul du score de passage doit commencer au démarrage du contrôle normal, sauf spécification contraire de l'industriel.
- Le score de passage doit être mis à zéro au démarrage et mis à jour au fur et à mesure de la progression du contrôle de chaque lot successivement soumis au contrôle normal en première présentation.

Pour les plans d'échantillonnage simple :

Lorsque le critère d'acceptation est supérieur ou égal à 2, ajouter 3 au score de passage, sinon, remettre le score de passage à zéro; Lorsque le critère d'acceptation est 0 ou 1, ajouter 2 au score de passage si le lot est accepté; sinon, remettre le score de passage à zéro.

Pour les plans d'échantillonnage double et multiple :

Dans le cas d'un plan d'échantillonnage double, ajouter 3 au score de passage si le lot est accepté après le premier échantillon; sinon, remettre le score de passage à zéro. Dans le cas d'un plan d'échantillonnage multiple, ajouter 3 au score de passage si le lot est accepté au troisième échantillon; sinon, remettre le score de passage à zéro.

*NOTE. L'application du score de passage est illustrée dans l'annexe A de la norme NF ISO 2859-1/A1 Septembre 2011.*

En complément du score de passage, une lettre code est à attribuer selon la taille du lot et le tableau suivant :

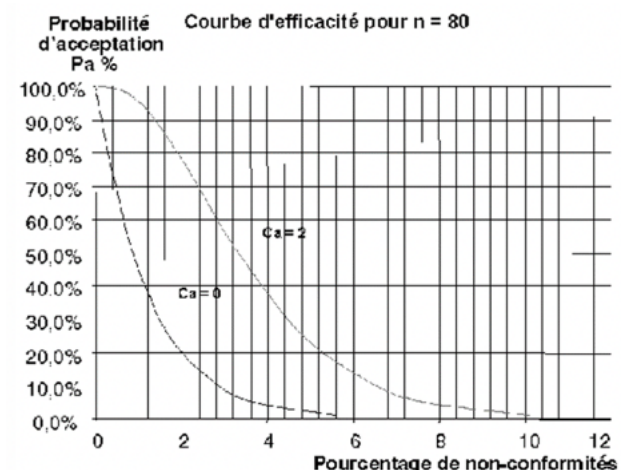
Lot size	Special inspection levels				General inspection levels		
	S-1	S-2	S-3	S-4	<b>GI</b>	II	III
2 to 8	A	A	A	A	A	A	B
9 to 15	A	A	A	A	A	B	C
16 to 25	A	A	B	B	B	C	D
26 to 50	A	B	B	C	C	D	E
51 to 90	B	B	C	C	C	E	F
91 to 150	B	B	C	D	D	F	G
151 to 280	B	C	D	E	E	G	H
281 to 500	B	C	D	E	F	H	J
501 to 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 to 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 to 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 to 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 to 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 to 500 000	D	E	G	J	<b>M</b>	P	Q
500 001 and over	D	E	H	K	N	Q	R

**2. Courbe d'efficacité : mais qu'est-ce que c'est ?**

Ce risque est aussi appelé  $\alpha$  (risque fournisseur) ou  $\beta$  (risque client). Le risque  $\alpha$  revient à trouver une proportion de défectueux plus élevée dans l'échantillon que dans la proportion totale. Le risque  $\beta$  revient à trouver une proportion de défectueux plus faible dans l'échantillon que dans la proportion totale. Toute entreprise accepte de prendre des risques, mais des risques maîtrisés. Ces risques, c'est-à-dire ces probabilités d'acceptation d'un lot associées à la qualité effective du lot sont obtenues par la courbe d'efficacité.

On appelle "p", la qualité effective d'un lot c'est-à-dire la proportion de pièces non conformes qu'il contient. La courbe qui représente les probabilités d'acceptation d'un lot (Pa%) en fonction de la qualité effective "p" s'appelle la courbe d'efficacité du plan d'échantillonnage. Ces graphiques sont obtenus à partir de la loi statistique établie de probabilité binomiale. Celle-ci donne, dans un prélèvement de n produits, les probabilités respectives de trouver des produits non-conformes lorsque la proportion de non-conformes du lot a un niveau connu "p" %.

Ci-après un exemple de courbe d'efficacité.



Dit autrement, j'ai une probabilité de 100% d'accepter mon lot si la proportion de pièces non conformes qu'il contient est de 0. Jusque-là tout va bien !

Pour un critère d'acceptation (Ca) = 0, un lot qui aurait 2 % de produits non-conformes a une probabilité de 18 % d'être accepté. Un lot qui aurait 0,4 % de non-conformes a une probabilité de 73 % d'être accepté.

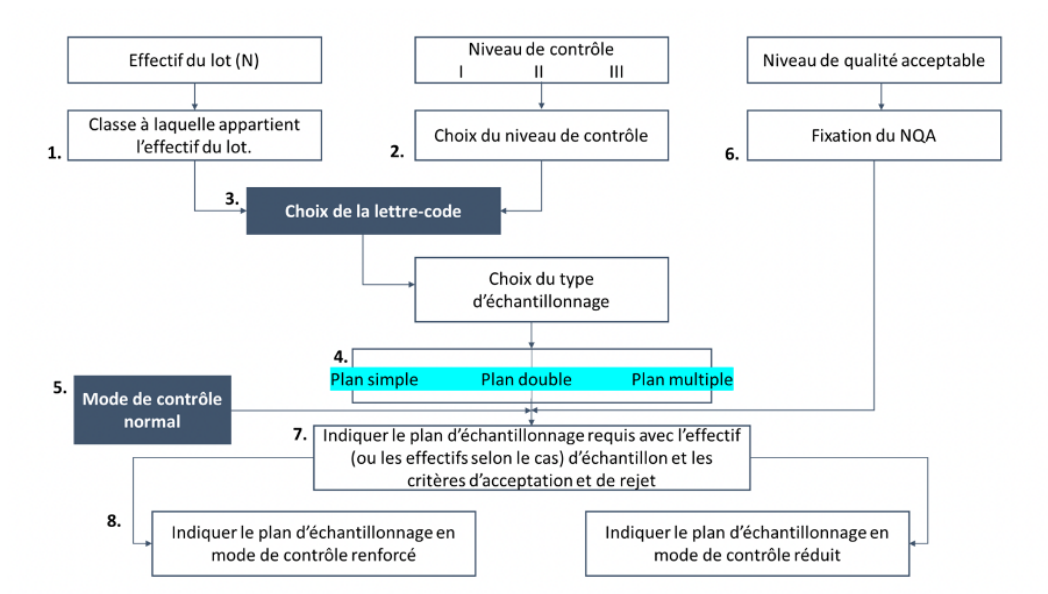
La courbe d'efficacité évolue en fonction du critère d'acceptation (Ca = 0 ou 2). Elle donne bien sûr des probabilités d'acceptation plus grandes pour un même pourcentage de non-conformes. Par exemple, un lot qui aurait 2% de non-conformes a une probabilité de 70% d'être accepté avec Ca=2 contre 18% avec Ca=0.

Le critère d'acceptation (Ca) est à choisir selon une analyse de risque que doit conduire l'industriel.

**3. Comment obtenir un plan d'échantillonnage selon la norme ISO 2859-1 en 8 étapes ?**

On vous répond par un arbre de décision :

1. Relever l'effectif (taille) du lot à contrôler et si applicable le nombre de contenant
2. Faire un choix concernant le niveau de contrôle (niveau II par défaut proposé par la norme ISO 2859-1)
3. Déterminez la lettre code
4. Précisez le type d'échantillonnage à appliquer : simple, double, multiple
5. La sévérité du contrôle débute en normal et suit ensuite une évolution (réduit ou renforcé) en fonction du nombre de lots acceptés ou rejetés du même article en provenance du même fournisseur. Attention : un article peut être fabriqué par plusieurs fournisseurs. Dans ce cas, chaque couple article/fournisseur est indépendant l'un de l'autre.
6. Spécifier le NQA à sélectionner dans le système qualité, associé à la sévérité du défaut
7. De la table donnant le type d'échantillonnage et le mode de contrôle, repérez le plan de contrôle correspondant à la combinaison lettre-code et NQA
8. Prélever le nombre d'échantillons demandé et accepter ou rejeter le lot en fonction des critères d'acceptation et de rejet donnés par la norme



### Partage d'un cas concret

Le département logistique informe de la réception d'un lot de 50 000 flacons non stériles sur 5 palettes. Ces flacons, après stérilisation en interne, seront utilisés pour contenir un médicament injectable. Ils participent donc à garantir l'état stérile du produit. Le contrôle du lot est à réaliser pour libération et utilisation en production.

Les dispositions du système qualité, selon une analyse de risque orientée patient, défini 3 catégories de NQA :

**Critique (0,065%)** : défaut pouvant entraîner une perte de stérilité et potentiellement à une mort du patient (Ex : un trou).

**Majeur (0,25%)** : Défaut pouvant entraîner des changements sur la qualité du produit et causer potentiellement des dommages au patient comme forte fièvre ou effet secondaire important. Défaut pouvant entraîner une non-conformité réglementaire ou BPF (Ex : une hauteur du flacon en dehors de la tolérance maximale autorisée dans le dossier réglementaire).

**Mineur (4,0%)** : Défaut cosmétique ne pouvant pas entraîner de changement sur la qualité du produit (Ex : une tâche visible à l'œil nue présente à l'extérieur du flacon).

Cela signifie de construire un système documentaire simple et structuré car plusieurs NQA sont possibles pour un même couple article/fournisseur.

Il définit aussi que le niveau de contrôle sera fixé à II sur du non destructif et S2 sur du destructif. Un plan simple d'échantillonnage est aussi fixé. Le score du couple article/fournisseur est à 29 (voir schéma de score de passage pour comprendre le score) au moment de la réception de ce nouveau lot à contrôler, ce qui indique une sévérité de contrôle normal.

### Combien d'échantillons dois-je prélever pour le contrôle visuel non destructif des flacons ? Comment ? A partir de combien d'échantillons non conformes dois-je rejeter le lot ?

Disposant de 50 000 flacons, la lettre code donnée par les tableaux de la norme ISO 2859-1 est N. En plan simple, sévérité de contrôle normal, niveau II, les tables statistiques de l'« AQL inspector rule » indique un prélèvement aléatoire de flacons comme suit :

- NQA critique (0,065%) : 800 flacons
- NQA majeur (0,25%) : 500 flacons
- NQA mineur (4,0%) : 315 flacons

Les critères d'acceptation ou de rejet donnés par les tables statistiques (dont les courbes d'efficacité sont versés en annexes de la norme ISO2859-1) de l'AQL Inspector Rule sont indiqués dans le tableau ci-après.

Valeurs des critères d'acceptation (Ac) et de rejet (Re) données par le plan d'échantillonnage					
Classe A (NQA = 0,065%)		Classe B (NQA = 0,25 %)		Classe C (NQA = 4,0%)	
Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
1	2	3	4	21	22

Le technicien de contrôle qualité (avec le support de sa procédure de travail lui indiquant le NQA à appliquer) doit donc prélever 800 flacons de manière aléatoire sur les 5 palettes sur lesquels il contrôlera la présence de trou ou non selon l'instruction en vigueur. S'il observe 2 défauts critiques (Ex : trou) sur 800 flacons, le lot est rejeté.

Comme nous sommes en contrôle non destructif et que le contrôle est considéré comme sans impact sur les caractéristiques des flacons, parmi les 800 flacons prélevés, le technicien de contrôle qualité doit donc sélectionner 500 flacons de manière aléatoire sur les 800. Il contrôle la hauteur selon l'instruction en vigueur. S'il observe au maximum 3 défauts majeurs (Ex : hauteur plus grande que la tolérance) sur 500 flacons, le lot est accepté.

De la même manière, si le technicien de contrôle observe lors de son contrôle, sur 315 flacons, 25 tâches présentes à l'extérieur du flacon et visibles à l'œil nu (défaut mineur), le lot doit être rejeté (25 étant supérieur à Re=22).

Ce cas pratique permet de montrer que la stratégie d'échantillonnage est bien proportionnée au risque patient pouvant être causé par le défaut recherché. On peut noter également qu'un même lot peut être accepté pour un attribut mais rejeté pour un autre. Il conviendra de statuer dans ce cas sur un rejet du lot.

### Conclusion

Si on devait retenir les clefs du succès pour ce type de projet, nous pourrions citer :

- Un objectif SMART
- Une implication de la direction
- La définition d'une équipe projet et de responsabilité
- Une méthodologie décrite dans le système qualité
- L'intégration des utilisateurs finaux du début à la fin du projet
- Une formation aux normes et le recours à des experts dans le domaine.

**Pour prolonger ce sujet sur l'échantillonnage, vous pouvez vous inscrire à l'atelier "Comment aborder un changement d'échelle en utilisant l'approche Qbd ?" lors du congrès international A3P de Biarritz du 10 au 12 octobre 2023.**

[www.a3p.org/evenement/](http://www.a3p.org/evenement/)

# Sécurisation des approvisionnements : stratégie & outils pour maîtriser les risques de rupture.

Par les membres du GIC A3P Single Use Systems

La fabrication des nouveaux médicaments de Bioproduction s'opère de plus en plus en utilisant des consommables/systèmes à Usage Unique (SUS). Et même si les fournisseurs ont anticipé une croissance annoncée entre 15 et 20%, la pandémie du COVID et la fabrication des vaccins associés ont fait exploser la demande et ont eu pour conséquences des tensions et ruptures d'approvisionnement.

Le travail du groupe GIC

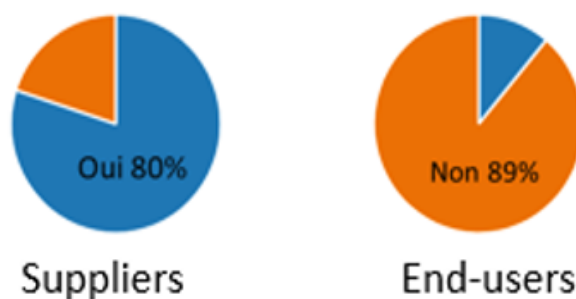


Figure 1. Questionnaire GIC – Connaissez-vous la chaîne d'approvisionnement de vos fournisseurs ?

SUS est parti d'un retour d'expérience d'acteurs de l'industrie sur la sécurisation des approvisionnements et sur les moyens de maintenir la production des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Dans cet article, nous avons également tenu comptes des défis posés par l'utilisation et l'approvisionnement des SUS pour proposer des approches de sécurisation à moyen et long terme.

## 1. Complexité de la chaîne d'approvisionnement des Systèmes Single Use (SUS).

Nous avons interrogé en début 2021 les industriels du GIC SUS et 100% reconnaissent avoir subi des ruptures de livraison. De plus, une grande majorité des utilisateurs précisaient manquer de visibilité sur la chaîne d'approvisionnement de leurs fournisseurs (Figure 1).

La fabrication des SUS implique une chaîne d'approvisionnement complexe, mobilisant un grand nombre de matières et de composants (clamps, tubes, connecteurs, filtres, poches...); certaines étapes de fabrication sont très spécifiques et peu d'acteurs sont capables de les réaliser. Ces difficultés ont pu être accentuées par certaines mesures de protectionnisme ayant affecté la capacité de fabricants clés à fournir les marchés européens.

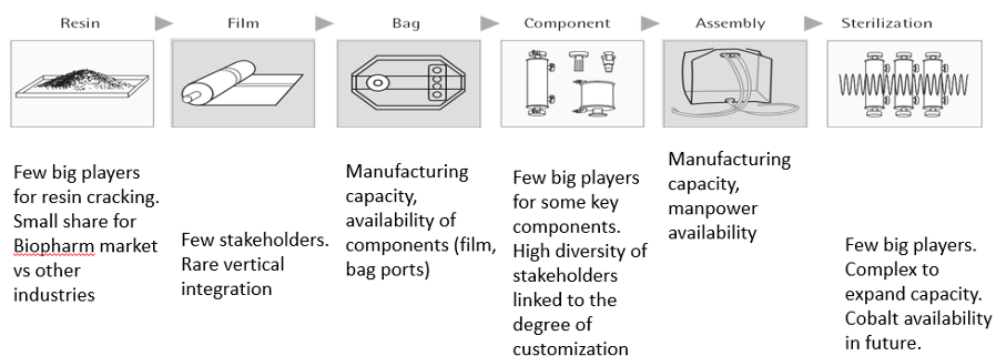


Figure 2. Complexité de la chaîne d'approvisionnement des systèmes à usage unique



## 2. Effets cumulés sur la chaîne d'approvisionnement

Une réaction immédiate des acteurs de la chaîne fut d'augmenter leurs stocks internes amplifiant ainsi les phénomènes de ruptures. Cette solution s'est avérée contre-productive et non pérenne.

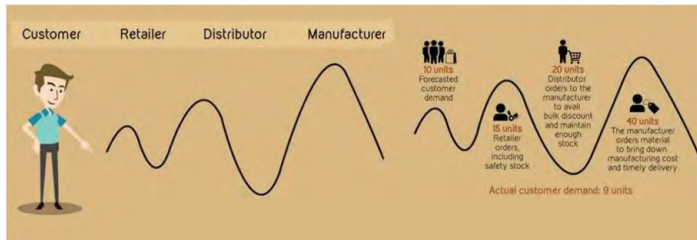


Figure 3. Impact de l'effet coup de fouet tout au long de la chaîne d'approvisionnement

L'augmentation des stocks de sécurité sur des consommables souvent avec une date de péremption courte ne peut être qu'une action de sécurisation à court terme.

Il apparaît donc crucial de mettre en place une coopération forte entre les acteurs de la chaîne d'approvisionnement afin de mieux organiser et rendre plus robuste la fourniture de ces consommables complexes (et souvent reliés à des technologies propriétaires).

Cette coopération a déjà été identifiée comme un point fondamental et décrit dans certains textes dont le PDA TR66, texte de référence pour les SUS.

## 3. Rappel du PDA TR66

Pour anticiper les risques et maîtriser la disponibilité des consommables à usage unique, le Technical Report TR66 du PDA décrit bien les points à considérer. Ce texte de 2014 traitait déjà du partenariat indispensable entre les fournisseurs et les fabricants pharmaceutiques, ainsi que des clés de succès tant au niveau technique et qualité qu'au niveau business et approvisionnement.

Ainsi, la gestion des risques à l'aide d'outils d'analyse de risque formalisés y est mise en avant, décrivant même quels outils utiliser selon la gravité et l'occurrence de détection du risque. Et selon le type de SUS utilisés, une classification est établie sur base du niveau de risque et de la complexité de chacun des SUS afin d'aider à prioriser les qualifications de fournisseurs de SUS.

Change	Description	Assesment
Like-for-like	Identical components, dimensions, and materials of construction made by different suppliers for same processing conditions	Check form, fit, and function Check materials of construction and process/contact fluid compatibility Monitored via change control
Functionally equivalent	Same performances but different materials suppliers or processing conditions	+ monitor performance attributes and CQAs + product impact assessment (e.g. extractable data)
Modification or improvement	Similar function or performance with different design and materials of construction. May require process or equipment modification.	+ scale-down dev study (performance attributes, CQAs, and leachables)

Figure 4. Risk evaluation for SU interchangeability in PDA TR 66

Le choix des matériaux de construction est un point crucial en ce qui concerne le choix d'un SUS plutôt qu'un autre. Plusieurs tableaux détaillent les différents matériaux entrant dans la composition des SUS (poches, filtres, tuyaux, connecteurs,), leurs principales caractéristiques et les raisons de les utiliser. En effet, certains matériaux seront moins résistants à la température, ou bien présenteront un taux d'extractibles incompatible avec l'utilisation pressentie du SUS. Dans une stratégie de sécurisation de l'approvisionnement, avoir établi quels matériaux de construction étaient attendus pour ses différents SUS permettra de mieux adresser un risque de rupture sur un SUS en envisageant au mieux une possible alternative.

Justement, la notion d'alternatives en matière de SUS est bien présente dans le TR66 puisque le rapport recommande à l'utilisateur de qualifier un fournisseur alternatif pour ses SUS dans le cadre de son

programme de gestion de risques. L'évaluation basée sur le niveau de risque et les connaissances scientifiques sera utilisée pour déterminer le niveau d'analyses et de validation requis.

Autant une équivalence pourra être établie entre le premier et le second fournisseur sur un SUS simple sans contact avec le produit et avec des attributs critiques limités, autant il sera nécessaire de déployer le même niveau de qualification pour un SUS à haut risque pour le produit (ex. bioréacteur ou poches de stockage produit actif) et assurer des paramètres de performance et des attributs équivalents. Avant de déterminer un plan d'action de sécurisation des approvisionnements, il est important de faire une évaluation des risques.

## 4. Importance de l'analyse de risques



Vu la complexité de la sécurisation de la chaîne d'approvisionnement, il est indispensable de définir une organisation en interne afin d'évaluer la criticité des SUS, de standardiser si possible, de gérer les interactions avec les fournisseurs, ...

Une analyse de risque sur chaque article est réalisée avec une mise à jour régulière en fonction de l'avancement de sujet et/ou de nouveaux projets.

Cette analyse prend en compte différents facteurs listés ci-dessous :

### • Evaluation du fournisseur

1. Historique des défauts rencontrés, des réclamations, capacité à répondre aux enquêtes.
2. Résultats des audits fournisseurs, capacité à répondre aux exigences GxP.
3. Relation avec le fournisseur : existence de contrat, disponibilité de la documentation, compréhension réglementaire.
4. Etat financier du fournisseur : est-il un petit/gros fournisseur, combien représente nos produits dans son activité.
5. Localisation géographique des usines : existence de site back-up.
6. Evaluation HSE/RSE : sustainability, bilan carbone, ISO18001 en place.
7. Capacité du fournisseur à livrer : quantité, délais, intermédiaire.

### • Impact en interne en cas de non-livraison :

1. Que représente le produit impacté sur le chiffre d'affaires, sur l'activité ?
2. La non-fabrication d'un produit a-t-il en enjeu sur la santé publique ? Existe-t-il d'autres produits équivalents ?

### • Evaluation des procédures d'approvisionnements

1. Sommes-nous en monosourcing et multisourcing sur l'article ?
2. Les solutions de double sourcing sont-elles simples à mettre en place ?
3. Le fournisseur répond à notre besoin : quantité / délais.
4. Le fournisseur a lui-même plusieurs fournisseurs pour ces références critiques.

- 5. La mise en place d'un double sourcing est-elle complexe ? longue (durée de validation, besoin d'études de stabilités, attente de retour règlementaire, ...)
- 6. Le fournisseur a-t-il un stock de sécurité de produit fini présent chez lui ? Quelle est la durée de fabrication de l'article ?

L'ensemble de ces paramètres sont pris en compte dans une analyse de risque et l'évaluation finale permet de construire une feuille de route avec les priorités à traiter. Cette liste de priorités doit être remonté au plus haut niveau d'un site afin que les risques / priorités soient connues de tout le monde.

### 5. Plan d'action de sécurisation

Selon les résultats de l'analyse de risques, plusieurs stratégies de sécurisation peuvent être envisagées ou combinées.

Trois niveaux d'évaluation apparaissent :

- 1. "like-for-like"
- 2. "équivalence fonctionnelle"
- 3. "modification de process/fonction ou amélioration"

Les risques associés et les attendus en termes de vérification de performance sont à définir.

Il serait utile de développer une procédure pour soutenir ces analyses, fixer le cadre du niveau de qualification attendu dès qu'il faut opérer un changement.

#### 5.1 Rationalisation et standardisation

Une approche de standardisation peut être initiée afin de rationaliser le nombre d'assemblages et/ou de composants différents utilisés, mais aussi d'harmoniser au sein des différents sites de production, voire des plateformes technologiques d'un même utilisateur les règles de design et les attributs critiques.

Plus le niveau de customisation est important, plus le nombre d'intervenants de la supply chain va l'être, ce qui va encore plus la complexifier.

Cela nécessite un partenariat avec les fournisseurs et de la transparence. Standardisation au sens large : choix des composants ? Au niveau du contrôle et des validations ? package des requis ? du conditionnement ? Approche Lego – complexité du design d'un assemblage vs coût global notamment pour les connections multiples (connectivité entre les composants).

#### 5.2 Stratégie de Multi-sourcing

Il y a 2 niveaux de multisourcing chez le fournisseur et chez l'utilisateur. Le multisourcing chez le fournisseur concerne l'approvisionnement des composants.

Le multisourcing chez l'utilisateur correspond à l'approvisionnement d'un élément de même fonctionnalités chez plusieurs fournisseurs.

Like for like et équivalence fonctionnelle

Mettre en place un multi-sourcing permet de diminuer le risque de pénurie d'approvisionnement.

Cela limite la dépendance à un composant ou à un fournisseur. A contrario, cela implique une charge de qualification d'une deuxième source ou d'un deuxième composant.

Quelques pistes de travail :

##### - Dans le cas des Composants

Adopter une stratégie d'équivalence entre composants pour éviter de n'avoir qu'un seul composant qualifié par fonctionnalité requise

##### - Dans le cas des Assemblages

- Qualification de plusieurs fournisseurs avec différents composants de même fonctionnalité
- Qualification d'un seul fournisseur mais multi-sites et idéalement avec plusieurs sources de composants qualifiés.

Pour qu'il soit efficace, le double sourcing doit être maintenu actif. La gestion du nombre de références à maintenir est plus importante,

mais garantira une vraie sécurité d'approvisionnement. Cette stratégie doit être supportée par le top management de l'entreprise.

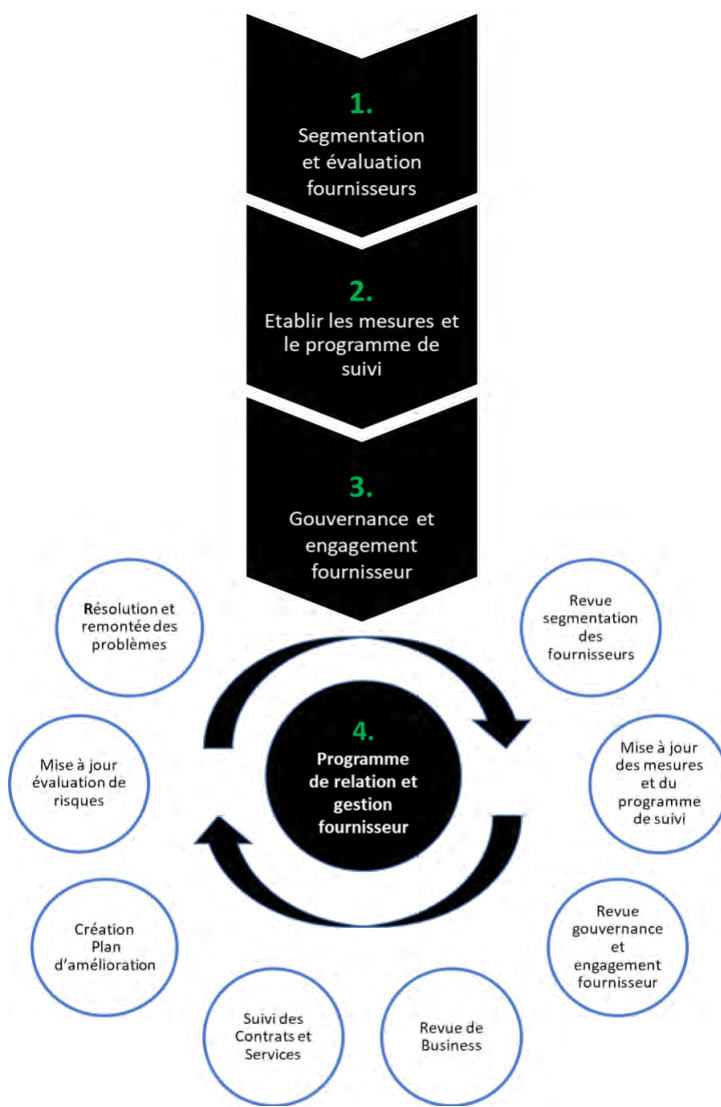
### 5.3 Outils de collaboration fournisseur-utilisateur final

Les difficultés d'approvisionnements ont aussi fait comprendre que pour cette gamme de produits, les relations entre le client et son fournisseur sont primordiales. Le SRM (Supplier Relationship Management) est aussi une excellente solution de sécurisation des approvisionnements à long terme.

Le SRM est une approche interactive entre l'utilisateur et le fournisseur qui a pour but d'établir une relation stable et durable pour les composants et assemblages critiques. Il s'agit de dépasser l'approche transactionnelle client-fournisseur pour atteindre un mode collaboratif qui ajoute de la valeur à la relation pour les 2 parties.

Le partage des données sur les projections des besoins, les niveaux de stock intermédiaires, les sources qualifiées, permettent aux 2 parties d'avoir de la visibilité et de la sécurité tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

Le SRM se met en place et se maintient selon la boucle itérative décrite ci-après :



Le SRM s'avère être un outil précieux de prévention des risques de ruptures lors des crises d'approvisionnement, et son développement est à considérer avec l'augmentation des besoins dans les étapes de procédés Single-Use.

## 6. CONCLUSION

La crise du COVID a montré les faiblesses dans les chaînes d'approvisionnement que ce soit chez les fabricants des composants, les fournisseurs et les utilisateurs. Il faut réfléchir dès le projet d'utilisation d'un système à usage unique, en plus de l'aspect technique, à la gestion des consommables et identifier chez le fournisseur les procédés qui vous assurent une sécurité d'approvisionnement. De son côté, l'utilisateur, quand cela est possible, devra aussi élaborer une analyse de risque afin de mener un plan d'action adapté au risque identifié :

- Inventaire des SUS utilisés et identification de leur utilisation,
- Classification des SUS (commodité, standard, propriétaire),
- Rationalisation et standardisation quand c'est possible,
- Evaluation de l'impact d'une rupture et des risques de rupture dues au fournisseur,
- Evaluation des solutions de replis sur les SUS critiques (multi sourcing, dépannage, stocks de sécurité, collaboration étroite en toute transparence avec les fournisseurs),
- Outil de suivi et d'alerte.

L'utilisation d'outils d'analyse de risques (tant sur le plan Approvisionnement que sur le plan technique) permettra d'évaluer et classer les différentes solutions, et de mener un plan d'action adapté au niveau de risque identifié. D'autres outils de travail, réalisés par le GIC Single-Use, peuvent également servir de support dans l'implémentation et l'analyse de risque liés aux problématiques d'approvisionnement.

**Dans le cadre des journées A3P Single Use, les 20 et 21 septembre à Tours, ces approches feront l'objet de présentations et de retour d'expériences.**



**Pierre-Michel BODSON**, UNIVERCELLS TECH

**Marie-Agnès BOL**, LFB BIOMEDICAMENTS

**Brigitte DELAPLACE**, PHARMASEP

**Aurélie DOWNES**, ASPEN

**Jean-Yves DUVAL**, SANOFI

**Valérie KANDEL**, LILLY FRANCE

**Aurélie LABOURIER**, RECIPHARM

**Katell MIGNOT**, SARTORIUS STEDIM FMT

**Philippe WAGHEMACKER**, SANOFI

**Jean-Philippe MINNE**, PARKER HANNIFIN FRANCE

**Laurent RODRIGUEZ**, ST GOBAIN



[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



**Single Use**

Tours // France  
20 & 21 septembre

Supply  
Integrity  
PUPSIT  
Sustainability

FILLING YOUR NEEDS



# ONE TECHNOLOGY – ENDLESS POSSIBILITIES



bottelpack®

BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY



[www.rommelag.com](http://www.rommelag.com)



# Advanced Data Analysis as an enabler to near real-time Contamination Control Strategy Evaluation.

By Walid EL AZAB & Shady EL AZAB - STERIS

walid\_elazab@steris.com

The Contamination Control Strategy (CCS) should be documented and implemented for all pharmaceutical manufacturers producing sterile products<sup>(1-3)</sup>. Manufacturers producing nonsterile products, where the control and reduction of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination are considered important, may elect to implement the CCS<sup>(1,3)</sup>. The purpose of the CCS is to define all critical control points (design, procedural, technical, and organizational), monitor the measures in place, and assess the effectiveness of those controls to manage the risks to medicinal product quality and safety<sup>(1)</sup>.

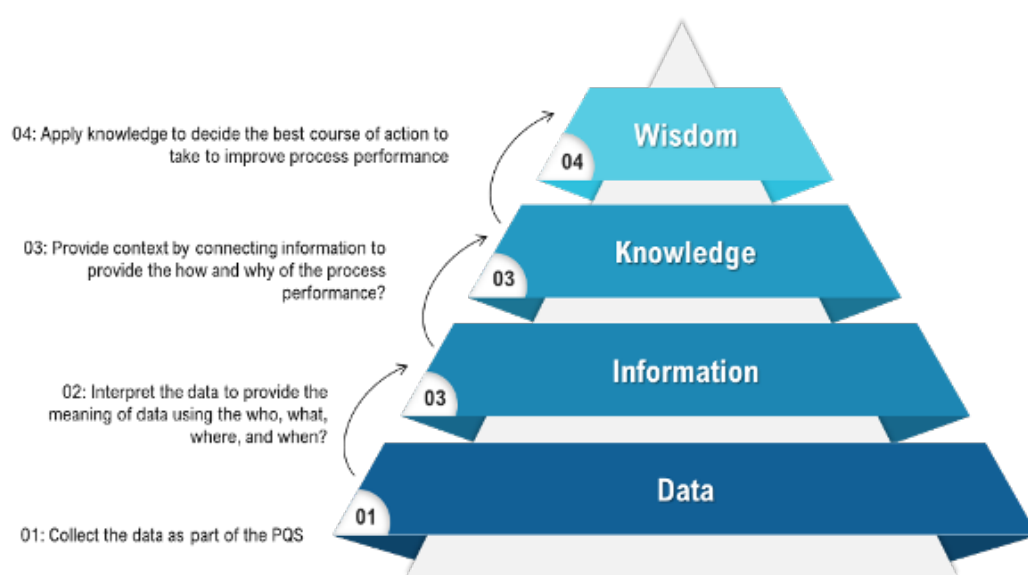


Figure 1: Data (D), Information (I), Knowledge (K), Wisdom (W), or DIKW pyramid, the higher in the pyramid, the higher the human element is engaged.<sup>(6)</sup>

The CCS should establish a robust assurance of contamination prevention and control. The periodic evaluation of the CCS must be associated with continuous improvements to the Pharmaceutical Quality System (PQS), contamination controls/measures, and manufacturing processes – all aiming to minimize the risks to product quality and safety. The effectiveness of the controls and measures in place should be part of ongoing and periodic management reviews, as required by the European Union (EU) guideline Annex 1 for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary<sup>(1)</sup>.

Several manufacturers are in the process of documenting the CCS, while others have already done so<sup>(4)</sup>. One of the key questions to be answered today is how to best leverage the huge amount of data generated across our manufacturing processes and environments to minimize the risks to product quality and safety and fulfill a holistic assurance of contamination prevention. In this article, you will learn the three important steps in creating a near real-time CCS dashboard using advanced data analysis tools like Microsoft Power BI to unveil contamination trends and identify potential root causes of product contamination. Once this CCS dashboard is set up, it requires limited maintenance. It runs on a continuous basis providing a near real-time holistic view of contamination control performance by identifying and monitoring all critical controls influencing contamination and assessing the effectiveness and performance of all the contamination prevention measures in place. The use of Artificial Intelligence and Machine Learning Algorithms with tools like Microsoft Power BI could also help manufacturers predict CCS performance before production launch.



## 1. Using the Data, Information, Knowledge, Wisdom (DKIW) pyramid to set up the CCS

The pharmaceutical industry is highly regulated to assure product quality and safety. To comply with the regulation, to prove adherence to those high standards, and to demonstrate product quality and safety, a high volume of data is generated and captured throughout the different stages of the manufacturing process of a medicinal product.

This data captures multiple dimensions of the pharmaceutical quality system and manufacturing process, such as facility, premises, equipment, utilities, personnel, raw material, environment, third parties, and product processing. Each element contains sub-elements that are controls or measures such as cleaning and disinfection, decontamination, sterilization, environmental monitoring, water monitoring, steam quality monitoring, aseptic process simulation, personnel monitoring, supplier performance analysis, in-process control, and final release product testing. These sub-elements are monitored through specifications such as particles, microorganisms, and endotoxin/pyrogen that generate the 'data.' The purpose of the data generated is to shed light on the process performance to distinguish trends that may lead to failure and enable us to decide on the best course of action to correct or prevent the failure.

This data comes from various digital (Excel, LIMS, Scada, applications, etc.) or, in certain cases, physical (sheets of paper) sources. With proper contextualization and interpretation of the data collected, it is possible to understand the drivers of process performance and decide on the best course of action to improve that process (Figure 1). As Carly Fiorina once said, "The goal is to turn data into information, and information into insight." The information is provided by connecting the data and the insight by interpreting the information. For the information and thus insight to be correct, the underlying data needs to be accurate, reliable, trustful, and complete<sup>(5)</sup> to guarantee the right conclusions and understanding of the contamination root causes and allow for reliable Corrective and Preventive Actions (CAPA) implementation that addresses the root causes of contamination.

## 2. The steps to follow to build the first version of a near real-time CCS dashboard using actual data

Building a near real-time CCS dashboard from scratch will expose you to many challenges, including how to go from the huge amount of data to clear insights that drive effective actions to prevent future contamination.

**How many times have you stared at an Excel file with large amount of data and wondered how to structure the data to see a trend, a distribution, understand what is the root cause of a problem or get a better understanding of the process at hand?**

You tried the normal distribution, it didn't work. You plotted the data over time, it looked like a radio signal from Mars. You plotted a correlation graph; it just wasn't there. After hours of trying and staring at your screen, you hopped on to another task and hoped for tomorrow to be a luckier day.

In this section, you will learn the three important steps in creating near real-time CCS dashboards using advanced data analysis tools like Microsoft Power BI to unveil contamination trends and identify the potential root causes of drug contamination in your manufacturing process. Microsoft Power BI copies the data from one or multiple sources to achieve the objective; therefore, we should anticipate a minimal Computer System Validation compared to an excel sheet validation<sup>(7)</sup>. Microsoft Power BI is already used by prominent (bio) pharmaceutical companies.

The first step in any analysis or dashboard building is cleaning up the data. The cleaning up of the data in GMP activities should comply with data integrity guidelines<sup>(5)</sup>.

This step is cumbersome, annoying, and often overseen by eager analysts and managers trying to get to the answer too quickly. The biggest challenge facing the transition to the era of big data in pharmaceutical companies' – and other large companies across many industries – is not the amount of data being captured but rather the quality of the data generated. This data is encoded in different geographies and manufacturing plants with often different definitions for the same KPI. Building a worldwide dashboard in those conditions, makes data cleaning an essential step in ensuring a fair comparison across manufacturing plants and geographies – comparing apples to apples. Data cleaning remains crucial even when looking at a single drug manufacturing site. Why? Current data entry tools are still imperfect in that they may be used inconsistently from operator to operator. Even though big companies talk about using Artificial Intelligence and Machine Learning, most are still capturing data with a traditional Excel sheet completed by an operator.

That operator writes 'Jack', 'Jak', and 'Jac' or 'Staphylococcus cohnii', 'Staphylococcus cohni', and 'Staphylococcus cohniii'. Imagine how the next operator taking over the Excel sheet will write 'Jack' or 'Staphylococcus cohnii' if the same operator already found three different ways of writing the same name. Silly, yes, but if not corrected, it could mislead you into drawing the wrong conclusion or no conclusion.

Be smart when cleaning up the data, or you could waste your time with limited return. Only clean up the data for the dimensions you believe are potential root causes or drivers of your problem or key metric you are analyzing. If you are looking at drug contamination, like in our case, and don't believe the product to have any influence on drug contamination, then don't waste your time cleaning up the 'Product Name' column.

Don't also bother cleaning up the 'description of the sample location' column as this is a text field with a long description of where the sampling was done – the chances of you finding a few samples with the same entry for this column is minimal. After identifying which columns to clean up, an easy way to clean up the data is to use the Power Query editor of Microsoft Power BI to isolate this one dimension you are cleaning up, count the number of matching entries or samples here for that one dimension, and rank them by ascending alphabetic order. In the case of the 'Microorganism' column, it will give you the results in Figure 2. By going through the table, you can easily identify the misspelled microorganisms and adjust them in the initial table with a ReplaceText function. You would also easily be able to identify the right 'spelling' – if you didn't know it already – as this would be the one with the highest representation (cf. 'Count' column in Figure 2).

	MicroID	Count
1	Ali.Acidot.Acido	1
2	Granuli.Adacans	1
3	Granuli.Adiacens	4
4	Granuli.Adiocens	1
5	Streptococcus.Agalactiae	1
6	Pantoea.Agglomerans	1
7	Hafnia.Alvei	1
8	Amy	1
9	Corynebacterium.Amycolatum	1
10	Corynebacterium.Amycolatum	1
11	Corynebacterium.Amycolatum	1
12	S.Ariettae	1
13	S.Ariettae	1
14	Atrop	1
15	Staph.Aureus	2
16	S.Aureus	25
17	S.Auricularis	19

Figure 2: Cleaning up the data is a crucial step to unearth the 'correct' information and insights. In this example, the microorganism column (MicroID) is cleaned up for spelling mistakes.

The second step in any analysis or dashboard building is **structuring your data**. Three sample collectors were involved in collecting that sample in which several microorganisms were detected. The way the data is encoded on the Excel sheet is one line represents one sample. Nothing dictates that you to keep this structure for your analysis or dashboard. It is easier, yes, but it will prevent you from reaching the right conclusions.

**Why?**

Let's take an example: 'Jack' has made 350 samples with other collectors and 50 samples on his own. If you were to assess 'Jack's influence on samples contamination, with the encoded data structure, you would only have 50 datapoints, while if you were to restructure the data like in Figure 3, where the sample collector dimension was removed from the general sample data table and put in a separate "Collector" table, you would have 400 datapoints to assess 'Jack's influence on samples contamination. This should yield a more representative sample and allow for a fairer assessment of Jack's contribution

General Sample Data Table										Batch Table		Microorganism Table		Collector Table		
Index	Sampling Date	Facility	Grade	Product Name	Production Stage	Sample Type	Sampling Time	Alert Limit	Action Limit	CFU	Index	Batch	Index	Microorganism	Index	Collector
1	27/10/2017	Facility 1 A	Product 1	Filling	Personnel	9:26	0	0	0	0	1	Batch 1	2	Lysae	1	COL 1
2	27/10/2017	Facility 1 A	Product 1	Filling	Personnel	10:29	0	0	1	0	2	Batch 1	2	Luteus	1	COL 3
3	27/10/2017	Facility 1 B	Product 4	Capping	Personnel	10:42	3	5	2	0	3	Batch 2	3	Capitis	1	COL 5
4	27/10/2017	Facility 2 B	Product 4	Capping	Personnel	14:23	3	5	4	0	4	Batch 2	4	Hominis	2	COL 10
5	27/10/2017	Facility 3 C	Product 1	Capping	Active Air	15:13	60	100	23	0	5	Batch 1	4	Otidis	3	COL 11
6	27/10/2017	Facility 3 B	Product 10	Capping	Personnel	15:31	3	5	1	0	6	Batch 6	5	Capitis	3	COL 12
7	28/10/2017	Facility 3 D	Product 10	Capping	Passive Air	8:34	120	200	54	0	7	Batch 6	5	Kok	4	COL 1
8	28/10/2017	Facility 3 A	Product 10	Capping	Active Air	9:23	0	0	0	0	8	Batch 8	6	Cohnii	5	COL 2
9	28/10/2017	Facility 3 B	Product 10	Filling	Active Air	10:12	3	5	1	0	9	Batch 8	7	Epidermidis	6	COL 1
10	28/10/2017	Facility 3 A	Product 7	Filling	Passive Air	11:21	0	0	0	0	10	Batch 9	9	Aureus	7	COL 10

Figure 3: Selecting the best data structure is important to identify the drivers of contamination and evaluate their influence

Once the data is cleaned up and properly structured, the last step in any analysis or dashboard building is **displaying the data in an insightful manner** to help the user derive the right conclusion. The granularity of the data shown will depend on the audience targeted – an executive may not like to deep dive in the details and will prefer a high-level overview showing the trends on the core KPIs and some benchmarking highlighting potential improvements. A manager will want a high-level view on core KPIs with the ability to deep dive and understand the root causes for low performance to identify levers for improvements. An operator will likely want self-performance KPIs and recommendations on how to improve. The best way to build your dashboard visuals is to draw them on paper and discuss them with – a sample of – your audience to deliver the most suited views for your audience.

Selecting the 'right' graph to help your audience easily capture the insights is an art. Take, for example, the 'Mekko Chart' in Figure 4. It allows the user to easily see the importance of each 'Period', 'Facility', 'Grade', etc. by just looking at the width on the X-Axis, which represents the relative number of Environmental Monitoring (EM) samples. This information is crucial in reading the graph and driving the right conclusion. Imagine you had only two samples in 2019 with one fail (CFU above Action Trigger). Showing your results in a conventional 100% Stacked column chart would lead you to conclude that 2019 was the worst year with 50% failed samples when there were only two samples. Looking at Figure 4, one can conclude that 2018 was a great year with the highest number of samples and yet the lowest percentage of failed samples.

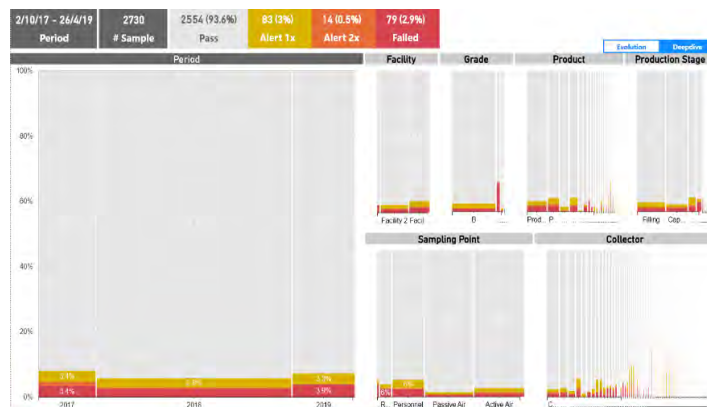


Figure 4: A view of the CCS dashboard summarizing the number of samples taken across three facilities and the percentage of Failed samples and samples with Alert levels (top part of the graph). The charts used in this view are 'Mekko' charts where the size of the X-Axis for each value (2017, 2018, 2019) represents the number of samples for that value while the percentage of failed and alert samples is represented on the Y-Axis. 'Mekko' charts allow for a more accurate read than conventional 100% Stacked column charts.

It is difficult to see trends when looking at time series graph. One needs to smoothen the curve to see the trend. How? By looking at the results using a rolling period of 'X' months. You only have a few samples per day; calculating the percentage of failed samples per day and plotting that on a line chart will give you an 'Alien' like signal. Rather, if, for every day, you look back at three months of sample data and calculate the percentage of failed samples, this would give you a smooth curve showing you where you are headed: to higher or lower fails?

Figure 5 shows the evolution of the percentage of failed samples over time with a 3-month rolling period. One can see that there was a decline in the percentage of failed in the first half of 2018, followed by an increase in Q3 2018, a decline in Q4 of 2019, and finally, an increase at the start of 2019. Clearly, the site was not heading in the right direction at the time and needed to identify what was driving this increase in failed samples.

A few things to keep in mind when using a line chart with a 'X-month rolling period'. The longer the rolling period, the more data you will need to see a trend. If you select a 12-month rolling period, the first 12 months of your data won't be visible on your line chart as they will be averaged on the first point of your graph.<sup>(2)</sup> The longer the rolling period, the harder to identify potential one-off events as these will be smoothened, and the harder to assess the impact of your latest improvement measures as these will have a lower weight in a longer period.<sup>(3)</sup> If you believe seasonality may affect your performance and want to neutralize it, find and use the shortest period length that neutralizes seasonality. You might not want to de facto go for the 12-month rolling period for the drawbacks mentioned earlier.

One should not hesitate to build 'bold' views if one believes these will drive more insights to your audience. Such a view could be Figure 6a which shows, on the left side, the evolution of the percentage of failed samples on a 3-month rolling period and, on the right side, the evolution on a 3-month rolling period of each identified potential driver of microorganism contamination. This view may seem 'noisy' at first – gosh, so many colors – but looking with a more probing eye, one can find potential correlations between a higher percentage of failed samples and "Personnel" sampling, use of "Facility 1" or sampling by "Collector 22".

The share of 'Personnel' sampling increased in early July 2018 at the same time as the percentage of failed samples, and both decreased in early October.

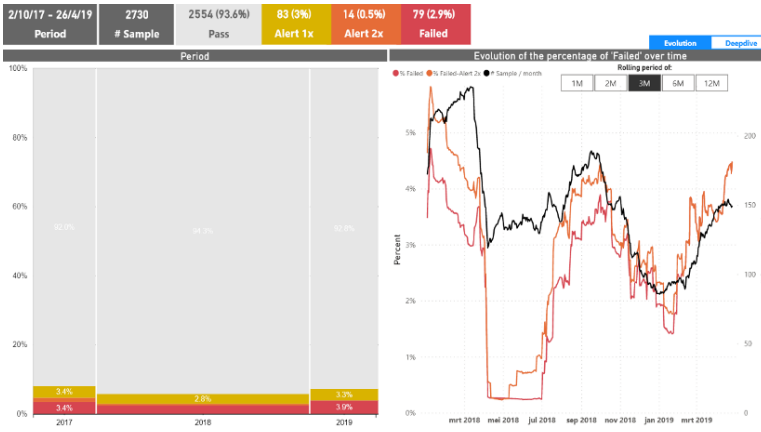


Figure 5: On the right side of this view, a line-graph with the evolution of the percentage of failed samples over a 3-month rolling period. Each data point on this graph is the average of the last 3 months' data. This approach smoothens the curve and allows for a better read of the improvement/deterioration trends in sample contamination.

The share of samples done in "Facility 1" increased in January 2019 at the same time as the percentage of failed samples. The share of samples done by "Collector 22" dropped in March 2018 at the same time as the percentage of failed samples. Those correlations are visible to the trained eye but help yourself and superpose the curve representing the percentage of failed samples (cf. red curves superposing each driver graph on Figure 6b) onto each driver's graph to detect those correlations easily. Showing-hiding this red line is done with a single click on Microsoft Power BI.

clicking on the microorganism on the left graph, Microsoft Power BI filters the graph on the right only to show the contamination by this selected microorganism over time. A small but important parenthesis: had you kept the data structure the same as the one encoded in the Excel sheet source, i.e., one single table with all the data, you would not be able to show the samples where multiple microorganisms were detected at the same time. Decoupling the detected microorganisms from the samples, like in the data structure shown in Figure 3, allows you here to show all the samples where the microorganism selected was detected, even those where several other microorganisms were detected along. Hence, the importance of properly structuring your data.

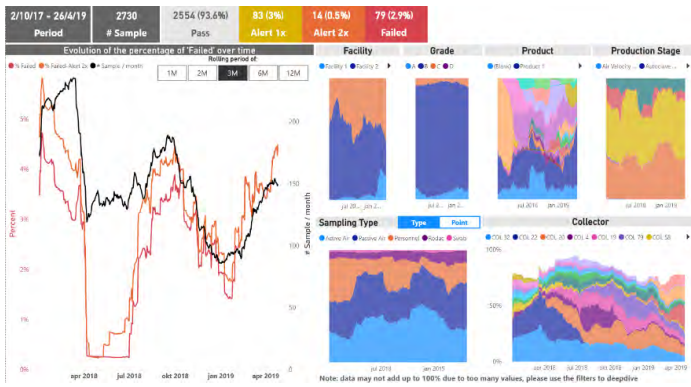


Figure 6a: View of the CCS Dashboard, which may seem intimidating at first but will help uncover potential correlations and drivers of higher failed samples. The left part shows the percentage of failed samples over a 3-month rolling period, while the right part shows the value over a 3-month rolling period of the potential drivers of contamination. Comparing the two parts in this view may help uncover correlations and drivers of contamination to be further investigated.

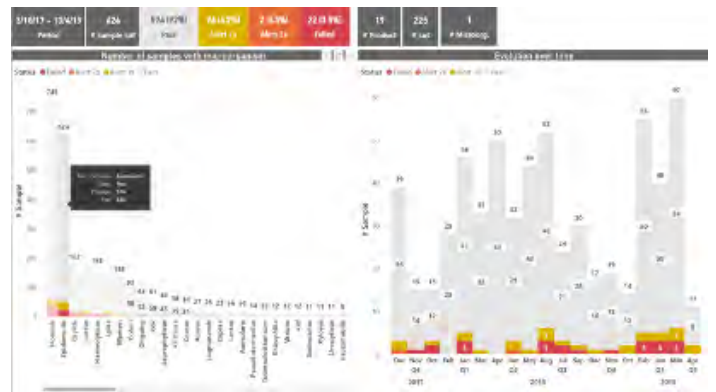


Figure 7: Deep dive on 'Staphylococcus epidermidis' detection in samples over time with just a click. The left graph displays the microorganisms detected and the number of samples affected, while the right graph displays the detection of these microorganisms over time in EM samples

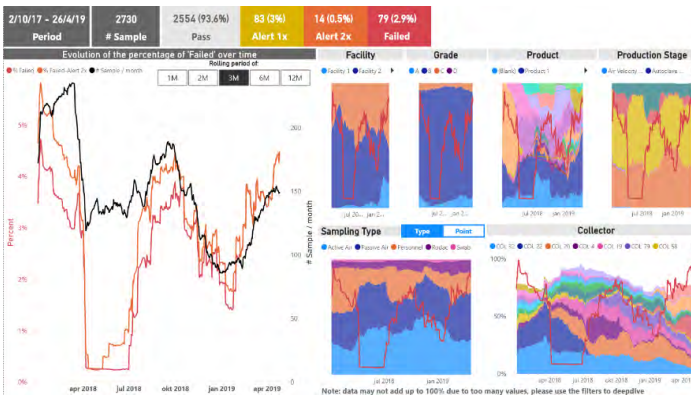


Figure 6b: same as Figure 6a with the left graph being superposed on right graphs to more easily uncover potential correlation and negative influence on EM samples contamination

Powerful tools like Microsoft Power BI will allow you to easily filter graphs and deep dive into a specific dimension. Figure 7 displays on the left side a ranking of detected microorganisms with the number of samples in which they were detected. 'Staphylococcus hominis' is the most prominent microorganism followed by 'Staphylococcus epidermidis'. The graph on the right side shows the number of samples in which those microorganisms were detected over time. By just

Enough looking at samples, you may say; what about manufacturing batches? How many batches of the same product are needed to deliver at least one batch with no failed EM sample?

Figure 8a displays over time the number of batches needed to deliver at least one batch with no failed sample with a certainty of 80%, 95%, and 98%. How is it calculated? Consider the percentage of failed batches over a 3-month rolling period – same principle as failed samples as explained earlier – and identify this value to the probability of a failed batch 'q'. Now, consider the probability of having at least one batch with no failed samples using the binomial distribution formula:

$$Probability (Batch\ with\ no\ failed\ sample \ge 1) \ge 95\%$$

This equivalent to :

$$1 - Probability (Batch\ with\ no\ failed\ sample = 0) \ge 95\%$$

This can be rewritten as :

$$1 - C_n^0 p^0 (1 - p)^n \ge 95\%$$

where  $C_n^0 = \frac{n!}{(n-0)!0!} = 1$  is the binomial coefficient, n the number of batches and p the probability of a succes batch.



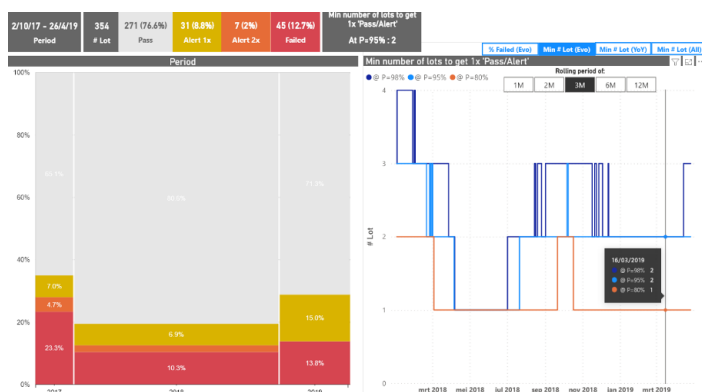


Figure 8a: On the left side, a 'Mekko' chart showing the evolution of failed batches (Lots) over time. On the right side, a stepped line graph based on 3-month rolling data showing the number of batches needed over time to deliver at least one batch with no failed sample at three selected certainties needed: 80%, 95%, 98%.

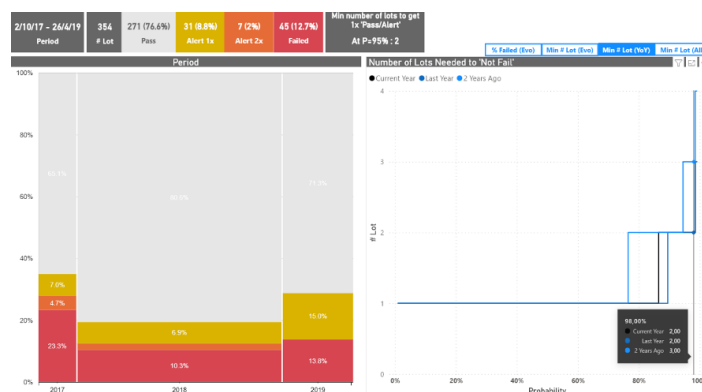


Figure 8b: On the left side, a 'Mekko' chart showing the evolution of failed batches (Lots) over time. On the right side, a stepped line graph showing the number of batches needed to deliver at least one batch with no failed sample depending on the certainty needed (the higher the certainty needed, the higher the number batches required)

The equation can be rewritten using  $q=1-p$  the probability of a failed batch :

$$1 - C_n^0 (1 - q)^0 (1 - q)^n \geq 95\%$$

Solving for n, leads us to the curves in Figure 8a.

Figure 8b shows the evolution of the needed batches to have at least one batch with no failed samples depending on the certainty needed (80%, 95% or 98%). The higher the importance of delivering the batch on time with no fails, the higher you will set this certainty / probability. 2018 was the best year as it required less batches at the same certainty to have at least one batch without failed samples. This matches with the left side graph where the percentage of failed batches is lowest in 2018 with yet the highest number of batches across the three years.

Powerful data analysis solutions like Microsoft Power BI will allow you to create tools like the one displayed in Figure 9a that allow the user to detect potential causes of sample contamination by looking at several dimensions at the same time. How? The left graph shows the samples with a CFU>0 over time and highlights the failed samples and those with an alert. By clicking on failed samples for a specific date – the 5th of January 2018 –, the table below populates with the failed samples on that date. The user can then click on the specific sample to deep dive into – sample ID 554. The six graphs on the right light up. They display all the samples with the same microorganism as the one(s) detected in the selected sample keeping the dimension mentioned in the graph title the same as the one of the selected samples. For example, the 'Collector' graph displays all the samples done by the collector who collected the selected sample ('COL 22') and for which the same microorganism was detected ('Staphylococcus capitis'). The user can click on the sample 'COL 22' done on the 22nd of December 2017 to see if the collector could be the driving channel of the contamination (cf. Figure 9b). In that case, the user easily sees that there is another batch of the same product for which the sampling type ('Passive Air'), the product ('Product 2'), the collector ('COL 22') and the microorganism ('Staphylococcus capitis') matches with the 5<sup>th</sup> of January 2018 failed sample. Could there be a link between the collector and the contamination on the 5th of January 2018 that led to the failed sample and batch?

### 3. The Future

Imagine integrating AI, Machine Learning Algorithms, and real-time data reading systems to this CCS dashboard to automate identifying the importance of each control on contamination using historical data, read the current controls value, and predict the probability of failure, using historical data of a batch before even launching the production

batch; you could adjust the measures and controls to maximize the probability of a successful batch at no cost and launch the production after you have maximized the chances of success. The savings that could be made! This future is close.

It all starts with improving the quality of the data captured by improving our data entry tools and aligning the definition across manufacturing sites and geographies. This will alleviate the investment in data cleaning and allow for faster ingestion of the data into AI and Machine Learning models.

### 4. Conclusion

The use of modern tools such as Microsoft Power BI or a similar application enables data gathering from various sources and analyzing it to help identify potential contamination root causes while providing a near real-time holistic view on CCS trends and performance. Building the CCS dashboard starts with cleaning up the data. Then, finding the ideal way of structuring the data is crucial and may need some deep thinking – don't hasten this step. The visualization, the final step, is a collaborative development with you and your audience. Select the visuals carefully to not overwhelm your audience, yet to surface the key insights and allow them to easily find the potential root causes of their problems and the measures that could address them. Practice will make you better and allow you to reach that fine balance. Such a near real-time analysis provides similar or even more detailed information to the one contained in annual product review reports. In addition, it can also provide overall performance indicators of several CCS key performance indicators that will be useful to senior management or decision makers. Finally, the use of a near real-time CCS dashboard allows for 'continuous' periodic reviews of the CCS performance, resulting in quicker effectiveness checks of changes or improvements made in the pharmaceutical quality system to guarantee the ongoing assurance of contamination control.



### References

1. - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (Aug 2022).
2. - El Azab W., Contamination Control Strategy: Implementation Roadmap, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology March 2021.
3. - ECA CCS guideline, How to Develop and Document a Contamination Control Strategy, accessed on 13 dec 2022: <https://www.eca-foundation.org/news/ccs-task-force-issues-new-guideline.html>.
4. - El Azab W, Hoenen I., Contamination Control Strategy: practices & a case study of a CCS implementation, La Vague, Jan 2022.
5. Source: PIC/S guidance Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environment (Jul 2021).
6. - Jones B., Data Literacy Fundamentals, Understanding the Power & Value of Data, Data Literacy Press, 1st edition (2020).





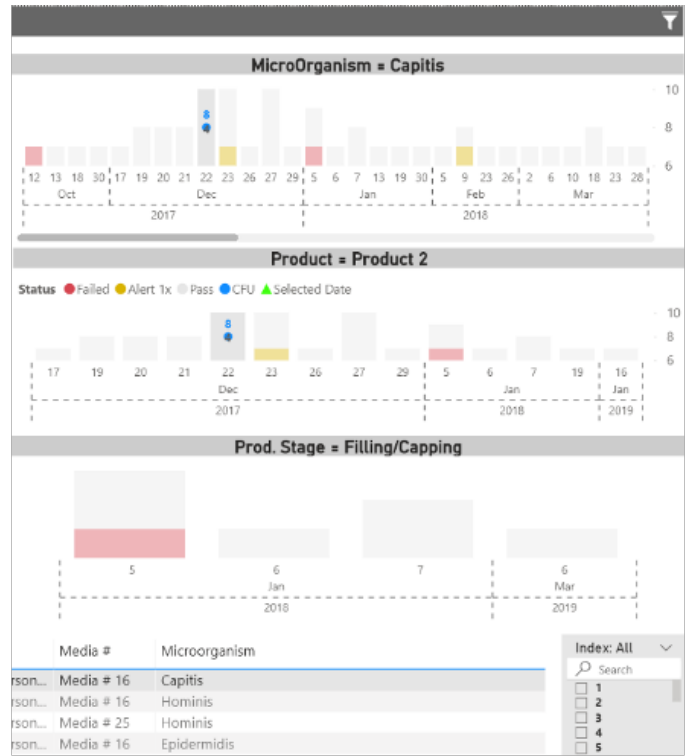
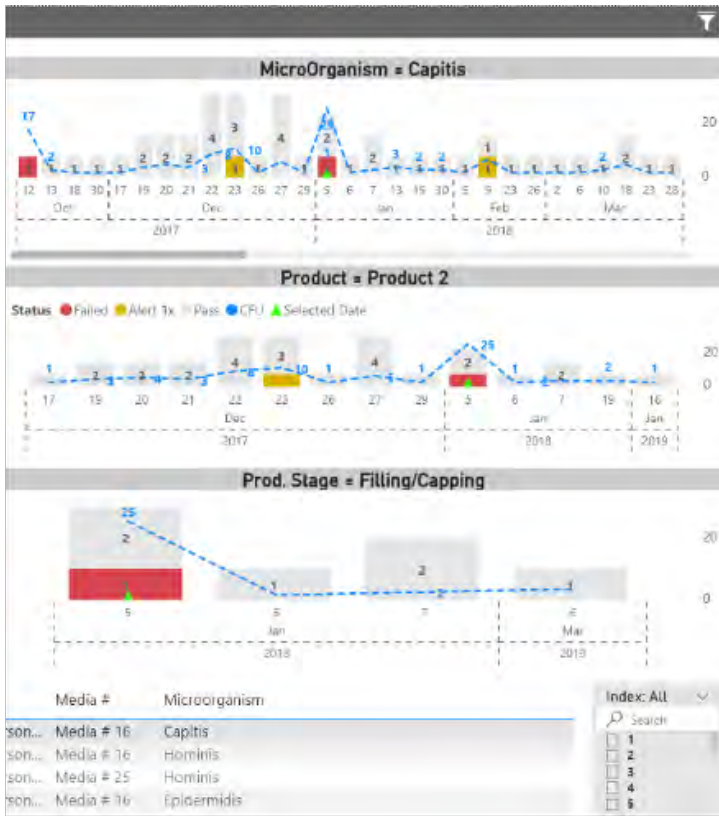


Figure 9a: Tool from the CCS dashboard to deep dive on contaminated sampled and identify what could be the driver of contamination (e.g., Sample collector, Sampling Area, Production Stage)

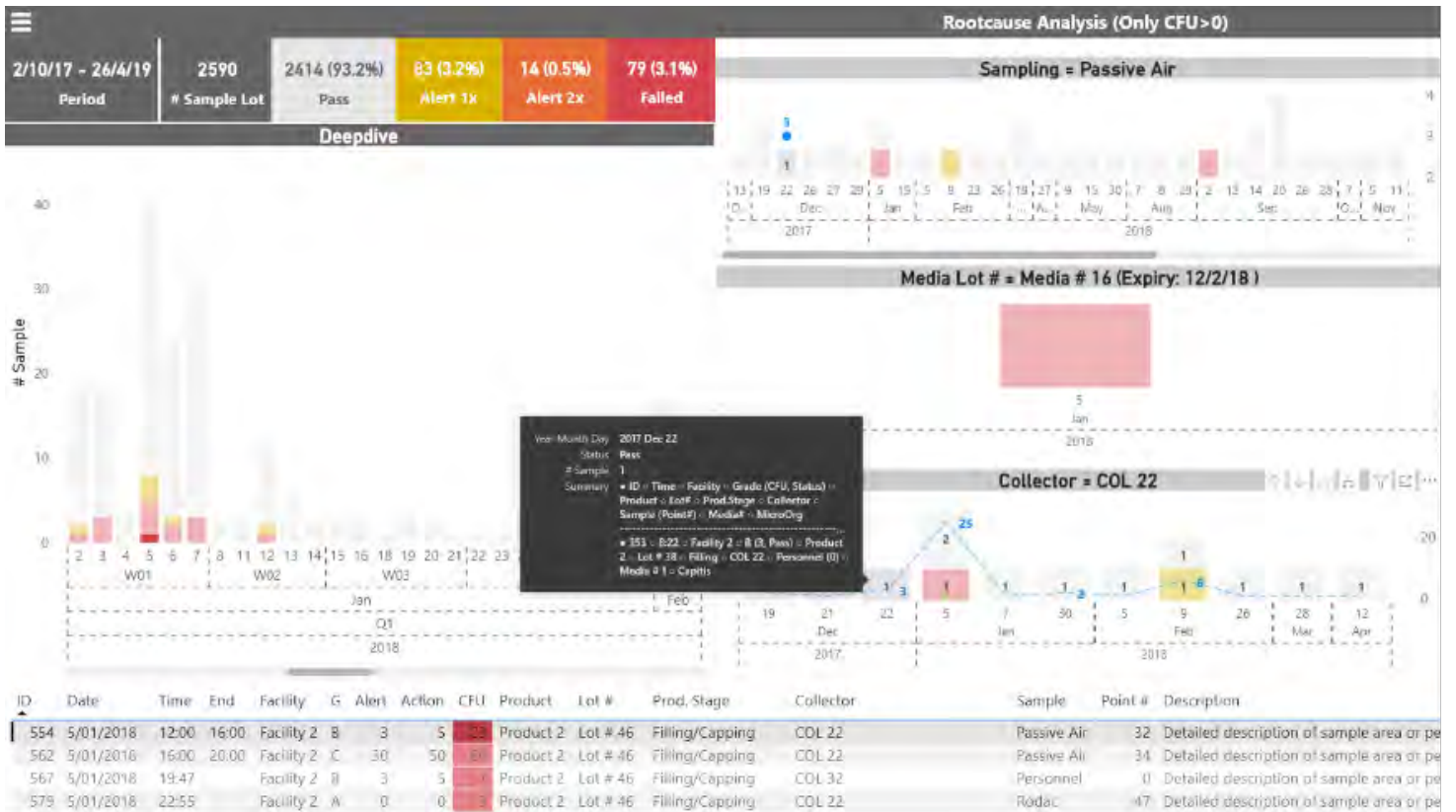


Figure 9b: Tool from the CCS dashboard to deep dive on contaminated sampled and identify what could be the driver of contamination (e.g., Sample collector, Sampling Area, Production Stage)

# L'IA diagnostic L'analyse d'images.

Par Mehdi Olivier DOUBIANI, EFOR  
melanie.gotti@efor-group.fr

L'Intelligence Artificielle a pris une place prépondérante dans le domaine de la santé ces dernières années. Ce domaine en pleine expansion doit répondre à différents critères : techniques, légaux, politiques et budgétaires.



Credit : VSRao/Pixabay

## 1. Aspects politiques et budgétaires

Les pouvoirs publics ont bien saisi les enjeux du digital dans le domaine de la santé.

Son développement a commencé par le développement d'une médecine dite 5P : personnalisée, préventive, prédictive, participative et prouvant des bénéfices directs pour les citoyens, les patients et le système de santé. Cette médecine s'appuie par exemple sur les objets connectés, les plateformes de services, l'Intelligence Artificielle (IA), les dispositifs médicaux numériques, les jumeaux numériques, les essais simulés, la robotique et bien d'autres dispositifs.

Le 29 juin dernier, le Président de la République a annoncé la mise en place du plan Innovation santé 2030 de plus de 7,5 Mds€ lors du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS). L'ambition est de faire de la France l'une des premières nations innovantes en santé numérique d'Europe.

Par ailleurs, la stratégie d'accélération du programme d'investissement d'avenir "Santé numérique" (SASN) dotée de 650 millions d'euros, promeut le développement, la validation et l'expérimentation des outils numériques pour cette médecine 5P.

Le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche met à disposition du public toutes les informations concernant ces financements dans la santé numérique.

## 2. D'un point de vue technique :

L'Intelligence Artificielle (IA) apparaît dès les années 1950 avec les travaux d'Alan Turing sur la conscience des machines et ceux de Warren Weaver qui émet l'idée qu'une machine pourrait effectuer une tâche qui relève de l'intelligence humaine.

Depuis lors, la place de l'intelligence artificielle comme véritable domaine scientifique ne cesse de croître en particulier dans le domaine de la santé et des traitements médicaux, où elle peut détecter différents types de maladies tels que des cancers et des tumeurs et ce même à un stade précoce de leur développement.

Récemment Google a mis au point un modèle d'Intelligence Artificielle capable de prédire la présence d'une tumeur maligne bronchopulmonaire à partir de tests de dépistages.

Comment cela fonctionne-t-il ? Les modèles basés sur l'intelligence artificielle sont développés à l'aide d'une quantité très importante de données d'entraînement en matière de soins de santé, par exemple sous la forme d'images médicales telles que des radiographies, des tomodensitogrammes, des IRMs ou tout autre type de résultats d'imagerie.

Toutes ces images sont introduites dans un algorithme d'apprentissage automatique afin que l'intelligence artificielle puisse apprendre et créer des modèles montrant les signes précoces d'apparition de la maladie et ainsi qu'il puisse prédire les probabilités d'apparition de la maladie chez certains patients. L'apprentissage automatique, un sous-ensemble de l'intelligence artificielle, utilise des algorithmes pour apprendre à partir de données et faire des prédictions ou prendre des décisions sans être explicitement programmé. Dans le contexte médical, il analyse des images pour déceler des motifs indiquant la maladie, permettant ainsi une détection et un traitement précoces.

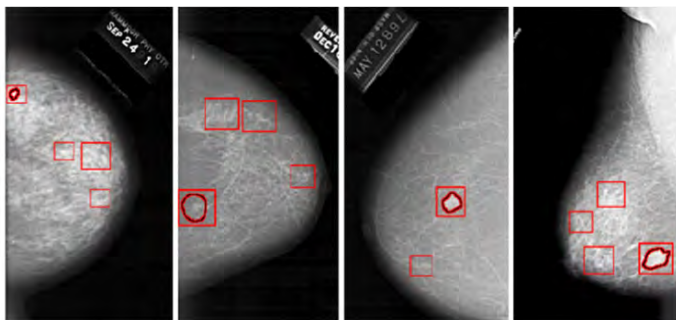
**Il existe plusieurs types.** Exemples de capacités de détection de l'IA en imagerie médicale.

### a. Détection d'anomalies neurologiques

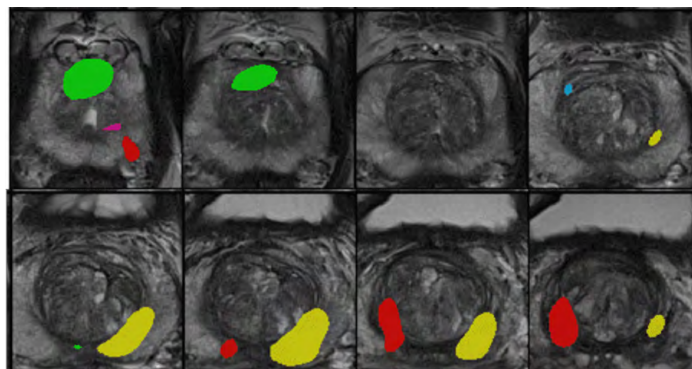
L'IA en neuro-imagerie détecte et classe désormais avec une grande précision les lésions cérébrales, la coagulation sanguine et d'autres troubles neurologiques. Une équipe de radiologues annote et met en évidence ces troubles liés au cerveau et aide les algorithmes à en tirer des enseignements.

### b. Dépistage des cancers courants

Le cancer est l'une des maladies les plus courantes et les plus mortelles, et les gens se battent pour y survivre dans le monde entier. Le cancer met davantage en danger la vie du patient s'il est diagnostiqué au dernier stade ou au stade critique de son développement. À ce stade, il devient difficile pour l'oncologue de sauver les patients de la mort.



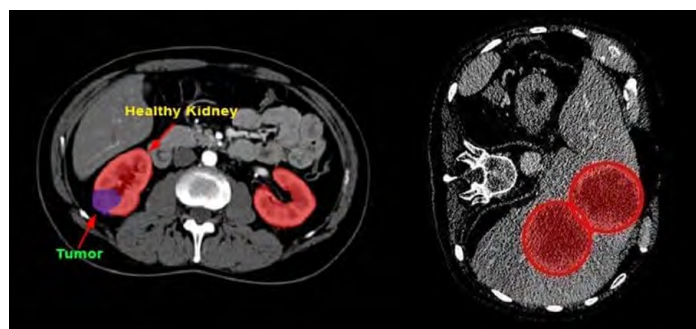
Le cancer du sein et le cancer de la prostate sont les types de cancers les plus fréquents chez les femmes et les hommes, qui perdent la vie faute d'avoir été détectés à temps. Dans le cas du cancer du sein, la microcalcification est le tissu clé, parfois difficile à identifier de manière concluante, car elle peut être maligne ou bénigne.



Et si le diagnostic était un faux positif, cela pourrait conduire à des tests invasifs ou à des traitements inutiles, tandis que les tumeurs malignes manquées pourraient entraîner des diagnostics tardifs et des résultats plus mauvais pour les patients. De même, l'apprentissage profond de l'IA peut détecter la prostate et d'autres types de cancers avec des résultats précis.

### c. Diagnostic des infections du rein et du foie

L'IA est largement utilisée et devient de plus en plus populaire dans l'imagerie médicale du foie, notamment en radiologie, en échographie et en médecine nucléaire. Dans l'imagerie médicale du foie, les médecins détectent, caractérisent et surveillent généralement les maladies en évaluant visuellement les images médicales du foie.



Cependant, parfois, une telle évaluation visuelle, effectuée par des experts ou des médecins radiologues expérimentés, peut être biaisée en raison d'expériences personnelles et d'imprécisions.

Alors que d'autre part, l'IA peut faire une évaluation quantitative en reconnaissant automatiquement les informations d'imagerie au lieu d'un tel raisonnement qualitatif comme un diagnostic d'imagerie plus précis et reproductible. Les problèmes rénaux aigus, comme les infections graves et les calculs, peuvent être détectés grâce à un processus d'imagerie médicale basé sur l'IA. Fondamentalement, la fonction de l'IA dans les maladies rénales se concentre principalement sur quatre aspects : Les systèmes d'alerte, l'aide au diagnostic, l'orientation du traitement et l'évaluation du pronostic.

Avec un ensemble de données d'entraînement rigoureusement annoté, un modèle d'apprentissage automatique peut anticiper les risques d'insuffisance rénale. L'identification des calculs rénaux se fait par annotation de boîtes de délimitation, une méthode qui encadre les calculs dans l'image pour rendre ces pathologies identifiables par l'algorithme.

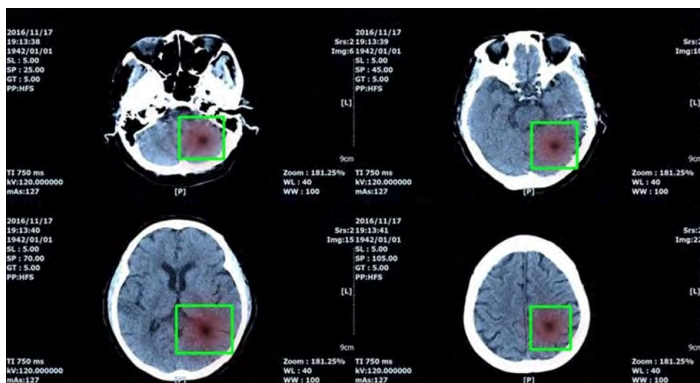
### d. Détection des tumeurs cérébrales avec une grande précision

Tout comme les cancers, les tumeurs sont également des maladies potentiellement mortelles, surtout si elles se développent dans le cerveau. Et l'IA dans la détection des tumeurs cérébrales est également possible avec une technique d'imagerie médicale précise.

Selon diverses recherches et études, dans la détection des tumeurs cérébrales, le diagnostic basé sur l'IA était précis à 94,6%, contre 93,9% pour l'interprétation par le pathologiste.

→



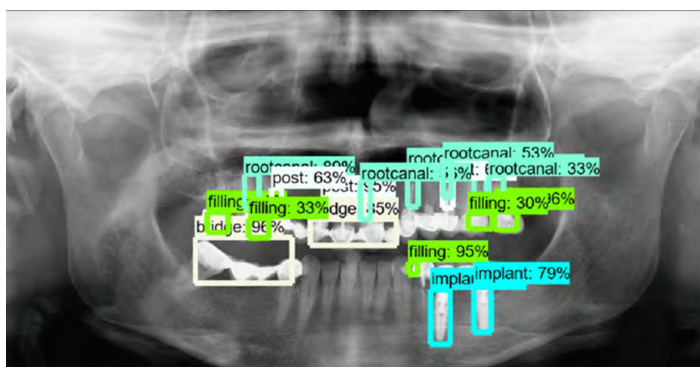


Une technique de **segmentation sémantique** est utilisée pour créer de telles données d'imagerie médicale utilisées par l'apprentissage automatique pour le diagnostic des tumeurs cérébrales. Et selon les nouvelles études, une nouvelle méthode combinant l'imagerie optique avancée et un algorithme d'intelligence artificielle permet d'obtenir un diagnostic peropératoire précis et en temps réel des tumeurs cérébrales.

**e. Apprentissage automatique pour l'IA en analyse d'images dentaires**

L'IA en dentisterie pour l'analyse d'images dentaires joue un rôle important pour déterminer l'état des dents et aider les médecins à recommander le bon traitement.

En utilisant l'analyse d'images dentaires, les modèles d'IA peuvent détecter les problèmes liés aux dents, y compris les dents endommagées, la structure inégale des dents ou les caries et autres maladies à l'intérieur des racines des dents.



En dentisterie, l'état des dents affectées ou endommagées sont décrites dans les images radiologiques par un radiologue expérimenté, une fois que ces ensembles de données sont prêts, ils sont utilisés dans utilisés dans le Machine Learning.

L'algorithme de Machine Learning (ML) apprend à partir de divers types de radiographies dentaires annotées, et apprend à partir de ces données sources, qui sont ensuite utilisées pour détecter lorsqu'on leur montre ces radiographies et prédire l'état des dents.

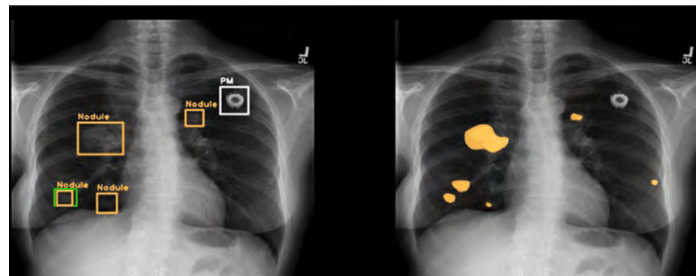
La segmentation sémantique est l'une des méthodes utilisées pour la détection, la classification et la segmentation d'objets (dents) en dentisterie. Des dentistes et radiologues très expérimentés examinent les images médicales ou les radiographies et annotent les zones affectées avec précision. Une telle pratique peut créer une énorme quantité de données d'entraînement pour l'apprentissage automatique en dentisterie.

**f. Détecter les fractures osseuses et les lésions musculo-squelettiques**

Les fractures osseuses et autres lésions musculo-squelettiques invisibles peuvent être fatales si elles ne sont pas détectées ou traitées pendant une longue période. Les fractures de la hanche et les blessures osseuses chez les personnes âgées sont plus critiques en raison des réductions de la mobilité et des hospitalisations associées.

En utilisant l'apprentissage automatique pour analyser l'imagerie médicale, l'intelligence artificielle peut diagnostiquer les fractures osseuses avec une précision accrue.

L'imagerie à rayons X fournit des images des structures internes du corps et lorsque les zones fracturées sont annotées, elles deviennent détectables par les machines grâce à l'apprentissage d'algorithmes de vision par ordinateur avec l'énorme quantité d'ensembles de données d'apprentissage similaires introduits dans le modèle.



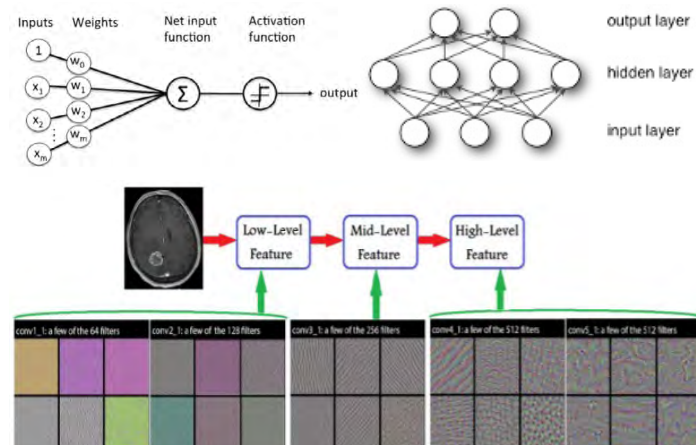
**3. Mais comment font ces IA pour arriver à classifier ou détecter des cancers ?**

Les réseaux de neurones sont des algorithmes de traitement d'informations qui s'inspirent du fonctionnement du cerveau humain. Ils sont formés sur des données d'entrée et produisent des prédictions en utilisant des couches de neurones interconnectées. Les réseaux de neurones convolutionnels (CNN) sont une variante des réseaux de neurones qui sont particulièrement utiles pour la reconnaissance d'images et de vidéos. Ils utilisent des filtres pour extraire des caractéristiques clés des images, ce qui les rend très performants pour les tâches telles que la reconnaissance d'objets et la classification d'images.

Les réseaux de neurones régionaux (R-CNN) sont une approche encore plus avancée des CNN, qui utilisent une approche de sélection de région pour une reconnaissance plus précise d'objets dans des images. En somme, les réseaux de neurones, les CNN et les R-CNN sont des algorithmes de traitement d'images très puissants qui sont largement utilisés dans de nombreuses applications informatiques, telles que la reconnaissance faciale et la reconnaissance d'objets.

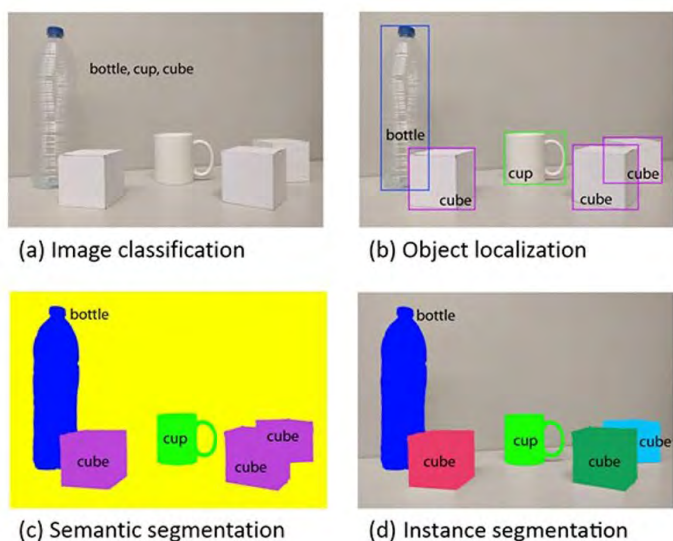
L'apprentissage profond est un terme utilisé pour décrire les réseaux de neurones empilés qui se composent de plusieurs couches. Chaque couche comporte des nœuds qui sont similaires aux neurones du cerveau humain et qui effectuent des calculs. Un nœud combine les entrées de données avec des coefficients appelés poids, qui déterminent la signification des entrées pour la tâche à accomplir, comme la classification sans erreur. La somme des produits pondérés des entrées est ensuite transmise à une fonction d'activation pour déterminer si le signal doit progresser dans le réseau.

Si oui, le nœud est activé.





Chaque couche d'un réseau CNN apprend une caractéristique différente (bas, moyen et haut niveau) dans les images qui lui sont soumises et sera ainsi capable d'apprendre à reconnaître des caractéristiques similaires sur des images qu'elle n'a jamais vues auparavant.



La segmentation sémantique implique la division d'une image en régions significatives en fonction de leur signification ou de leur classe, telles que le fond, les personnes, les voitures, etc. Elle vise à attribuer une étiquette ou une classe à chaque pixel dans une image. Cela permet de comprendre les différents éléments de l'image et de les classer en catégories distinctes.

La segmentation d'instance, en revanche, implique la division d'une image en régions individuelles, chacune correspondant à une instance distincte d'un objet. Par exemple, il peut distinguer entre plusieurs voitures dans une image, chacune étant considérée comme une instance distincte de l'objet "cube". La segmentation d'instance a pour but de marquer des régions uniques dans une image, telles que des objets distincts, des personnes ou des animaux, plutôt que de les classer simplement en catégories génériques.

C'est grâce à la combinaison de tous les concepts cités ci-dessus que l'IA est en mesure de classer et/ou segmenter les images issues de l'imagerie médicale.

**En Résumé.** L'IA en radiologie va jouer un rôle important dans le diagnostic des différents types de maladies, y compris les maladies graves, avec un haut niveau de précision. De plus, avec des données d'imagerie médicale de meilleure qualité, le processus de diagnostic et la précision des prédictions seront améliorés, ce qui rendra les traitements médicaux et les procédures de soins plus efficaces.

**En conclusion,** les meilleurs résultats sont obtenus quand le modèle d'IA et le médecin travaillent de manière complémentaire. Ni l'un ni l'autre seul n'arrivent à de tels résultats

1. Le modèle peut rapidement détecter des cas sains de manière assez fiable, ce qui permet au médecin de se concentrer sur les cas plus litigieux sans le surcharger
2. Le médecin peut, grâce à sa connaissance des patients, pencher pour d'autres diagnostics sur certains cas pour éliminer des faux positifs
3. Le risque indiqué par le modèle peut amener le médecin à détecter des traces de cancer à un stade très avancé qu'il n'aurait pas vu avec la fatigue, la surcharge de travail ou la qualité de l'image.

Cependant c'est **TOUJOURS** le médecin qui aura le dernier mot

sur le diagnostic, une IA ne sera **JAMAIS** seule décisionnaire sur un diagnostic. Celui sera simplement confirmé, infirmé ou complété par un médecin. Cet aspect légal de l'IA dans la santé est abordé ci-après.

#### 4. D'un point de vue légal

Face à la rapidité des avancées technologiques dans le domaine de l'intelligence artificielle (IA), et aux risques associés en matière de sécurité et de droits fondamentaux, la Commission a proposé un cadre juridique très attendu sous la forme d'un projet de règlement (Artificial Intelligence Act), lequel sera donc d'effet direct dès son adoption (probablement sous 2 ans) avec une entrée en application sous 2 ans, associé à **un plan coordonné d'actions**. Les principes de qualité, intégrité, sécurité, robustesse, résilience, supervision, explicabilité, interprétabilité, transparence, fiabilité, traçabilité, garantie humaine, auditabilité jusqu'alors identifiés dans les différents textes européens et mis en œuvre par les développeurs et éditeurs au moyen d'une gouvernance plus ou moins efficiente, y sont consacrés et traduits en obligations concrètes à la charge des fournisseurs dès la conception et tout au long du cycle de vie d'un système d'IA.

Dans le secteur de la santé, compte tenu des enjeux concernant la vie et la santé associés à l'utilisation des systèmes d'IA d'aide à la décision et notamment d'aide au diagnostic, leur pertinence et fiabilité doivent être garanties, supposant une mise sur le marché dans le respect du Règlement relatif aux dispositifs médicaux. Il en résulte que les systèmes d'IA en santé doivent, pour la plupart, conformément à l'Artificial Intelligence Act, être considérés comme relevant **des systèmes d'IA présentant un risque élevé**, et devant ainsi répondre aux exigences y afférentes, outre les exigences issues des réglementations sectorielles.

##### a. Transparence et information des utilisateurs

Les systèmes d'IA à haut risque doivent être conçus et développés de manière à garantir que leur fonctionnement soit suffisamment transparent pour permettre aux utilisateurs d'interpréter les résultats du système et de les utiliser de manière appropriée. Il convient de relever qu'au-delà de l'obligation de transparence, et du corolaire en termes de garantie humaine, ces informations constituent le socle d'une limitation ou exclusion de responsabilité du fournisseur du système d'IA, à l'égard des décisions prises par l'utilisateur dans le cadre de son utilisation, et devront être appréhendées en lien avec les conditions d'assurance du fournisseur et de l'utilisateur professionnel.

##### b. Surveillance humaine

Les systèmes d'IA à haut risque doivent être conçus et développés de manière à pouvoir être surveillés efficacement par des personnes physiques pendant la période d'utilisation du système d'IA, notamment au moyen d'outils d'interface homme-machine appropriés. L'objectif de cette surveillance humaine est de prévenir ou réduire au minimum les risques pour la santé, la sécurité ou les droits fondamentaux qui peuvent apparaître lorsqu'un système d'IA de haut niveau est utilisé conformément à sa finalité, ou dans des conditions de mauvaise utilisation raisonnablement prévisibles.

##### c. Obligation des fournisseurs et utilisateurs professionnels des systèmes d'IA à haut risque

S'assurer que le système d'IA à haut risque est soumis à la procédure d'évaluation de la conformité pertinente, avant sa mise sur le marché ou sa mise en service ; prendre les mesures correctives nécessaires si le système d'IA à haut risque n'est pas conforme aux exigences ; informer les autorités nationales compétentes des États membres dans lesquels le système d'IA est mis à disposition ou mis en service et, le cas échéant, l'organisme notifié, de la non-conformité et de toute mesure corrective prise ; à la demande d'une autorité compétente nationale, démontrer la conformité du système d'IA à haut risque aux exigences.

## 5. CONCLUSION

Ce corpus d'exigences vient asseoir, sous la forme de loi, les bonnes pratiques applicables au développement et à la surveillance des systèmes d'IA à haut risque, les obligations des fournisseurs et utilisateurs professionnels notamment, et définir les conditions de gouvernance et sanctions en cas de violation. L'Artificial Intelligence Act poursuit la logique de responsabilisation, documentation, et approche par les risques, consacrée par les différents règlements européens adoptés ces dernières années, notamment encadrant les dispositifs médicaux, et la protection des données. La validité d'un système d'IA à haut risque doit être appréciée par rapport à sa conformité dès la conception, puis tout au long de son cycle de vie, aux exigences ci-après. Un système itératif de gestion des risques d'un système d'IA à haut risque, doit être mis en place dès sa conception et tout au long de son cycle de vie.

Les systèmes d'IA d'apprentissage automatique (machine learning) doivent être développés sur la base de jeux de données d'entraînement, de validation et d'essai, de qualité, soumis à des pratiques appropriées de gouvernance et de gestion des données. L'Artificial intelligence Act relève qu'en cas de stricte nécessité et aux fins de surveillance de la partialité, de détection et de correction des préjugés en rapport avec les systèmes d'IA à haut risque, les fournisseurs de ces systèmes peuvent traiter des catégories particulières de données à caractère personnel, notamment des données de santé, sous réserve de garanties appropriées, telles que la pseudonymisation, ou le chiffrement, lorsque l'anonymisation peut affecter de manière

significative la finalité poursuivie. En France, l'accès à des jeux de données par les industriels aux fins de développement de systèmes d'IA peut encore être compliqué. Dans le même sens, et s'agissant cette fois des jeux de données anonymes, les conditions juridiques applicables aux traitements d'anonymisation devrait être clarifiées, en particulier la qualification des acteurs y procédant, les bases de licéité applicables, et les conditions de respect des droits et libertés des personnes concernées, et ce aux fins de sécurité juridique et au bénéfice de la pérennité des projets initiés.

**La documentation technique d'un système d'IA à haut risque doit être établie avant la mise sur le marché ou la mise en service de ce système, tenue à jour, permettre de démontrer que le système d'IA à haut risque est conforme aux exigences de l'Artificial Intelligence Act, et, ainsi, fournir aux autorités compétentes pour validation.** ■



**EXPERT DANS LA MAÎTRISE DE LA SÉCURITÉ  
DES PRODUITS DE SANTÉ**

**Le Groupe Icare vous guide depuis plus de 25 ans dans toutes les étapes de vos projets dans le respect des normes et de la réglementation.**

**Nos équipes d'experts partagent leurs compétences de la théorie à la pratique : lors de formations (sur site ou dans vos locaux) et chaque mois avec nos séances Weblcare.**



**5 pôles de compétences à votre service :**

- ✓ Biocompatibilité & Toxicologie
- ✓ Essais de Laboratoire
- ✓ Méthode & Développement
- ✓ Validation & Qualification
- ✓ Services experts & formation

**Icare est un centre de formation agréé et certifié Qualiopi**



**Weblcare : le rendez-vous mensuel des experts Icare.**

Retrouvez chaque mois une thématique en lien avec vos questions et vos problématiques, pour une meilleure compréhension de vos projets. Toutes les informations et les actualités du Groupe : [www.groupeicare.com](http://www.groupeicare.com) (rubriques agenda et Weblcare)

# FAITES RIMER CONFORMITÉ AVEC SANG-FROID



## L'Annexe 1 entre en vigueur. Nous espérons que vous gardez votre sang-froid !

Nous accordons nous aussi beaucoup d'importance à la conformité, c'est pourquoi nous sommes là pour vous aider à comprendre et à mettre en œuvre les changements qui s'appliquent à vos protocoles de nettoyage et de désinfection.

Contec dispose d'une large gamme de produits sporicides à action rapide, de désinfectants sans rinçage, ainsi que d'un détergent à faible résidu, qui répondent à ces nouvelles exigences. Notre équipe d'experts microbiologistes et techniques vous accompagne tout au long de votre stratégie de contrôle de la contamination, la sélection et la validation des désinfectants ou la gestion des résidus.

Pour plus d'informations sur l'Annexe 1, votre stratégie de contrôle de la contamination ou notre gamme de produits pour salles blanches, rendez-vous sur [contecinc.com/fr/annex-1-update](https://contecinc.com/fr/annex-1-update)

*Quand le nettoyage est primordial*

 **CONTEC**<sup>®</sup>  
CLEANROOM