PIÈGES COURANTS

& BONNES PRATIQUES

GMP

Statistiques appliquées à l'HPLC Pharmaceutique

Rachid BERKANI · Expert Qualité & Statistiques Pharmaceutiques

#1
Outlier sans cause

#2
Marge Δ a posteriori

#3
Limites SST génériques

#4
Tous tests Nelson

#5
p≥0,05 = équivalence

FDA OOS Guidance 2006 | USP <1224> | ICH Q2(R2) | ICH Q14 | ALCOA+

« L'erreur la plus coûteuse n'est pas de ne pas savoir, mais de croire savoir sans vérification. »

00

VUE D'ENSEMBLE — 5 PIÈGES STATISTIQUES GMP

01	02	03	04	05
Outlier sans cause	**Marge Δ a posteriori**	**Limites SST génériques**	**Tous tests Nelson**	**p ≥0,05 = équivalence**
Exclusion OOS non justifiée	*P-hacking sur le test TOST*	*Plafond USP ≠ limite surveillance*	*Inflation du taux de faux positifs*	*Absence de preuve ≠ preuve d'absence*
✓ Bonne pratique	✓ Bonne pratique	✓ Bonne pratique	✓ Bonne pratique	✓ Bonne pratique
FDA OOS Guidance §IV.A.2	*USP <1224> §4.2*	*ICH Q14 §3.3*	*Westgard Basic QC Practices*	*ICH Q2(R2) §5.3*

01 PIÈGE #1 — Exclure un outlier sur la seule base d'un test statistique

SCÉNARIO TYPE

- Résultat OOS : Impureté A = 0,28 % (spéc. ≤0,20 %)
- Test Grubbs dans Minitab : p = 0,042 < 0,05
- Conclusion hâtive : « C'est un outlier → on l'exclut »
- **Résultat recalculé sans l'OOS : 0,14 % → lot libéré ❌**

RÉFÉRENCE FDA

« A statistical test alone is not sufficient justification for discarding an outlier. A laboratory investigation must identify an assignable cause. »

— FDA OOS Guidance 2006, Section IV.A.2

LA RÈGLE DES 3 PREUVES

1 — PREUVE STATISTIQUE

Test Grubbs (p < 0,05) — signal d'alerte seulement, non une justification d'exclusion

2 — PREUVE TECHNIQUE

Investigation labo : chromatogramme, instrument, préparation, ré-injection de la même préparation

3 — PREUVE DOCUMENTAIRE

Cahier labo annoté, log CDS, formulaire d'écart complété, cause racine identifiée (ALCOA+)

DÉCISION :

3 preuves convergentes → Exclusion justifiée ✓ | Cause non identifiée → Phase 2 (investigation produit) | JAMAIS sur la seule base statistique

02 PIÈGE #2 — Définir la marge Δ a posteriori (P-Hacking)

SCÉNARIO TYPE

- Transfert SITE 1 → SITE 2 : différence assay = +0,45 %
- TOST avec Δ = ±1,0 % : IC90% = [+0,32 ; +0,58] → hors limites ❌
- Analyste ajuste Δ à ±0,60 % « pour tenir compte de la variabilité »
- **Nouveau TOST : IC90% ⊂ [-0,60 ; +0,60] → équivalence « démontrée » ❌**

USP <1224> §4.2

« Acceptance criteria for method transfer should be established a priori in the protocol, based on method performance characteristics and product specifications. »

JUSTIFIER Δ PAR LA CAPABILITÉ HISTORIQUE

$$\Delta = k \times \sigma \times 3$$

σ = écart-type within du site émetteur (n ≥ 30 mesures) · k = facteur de risque (1,0 – 1,5)

1 — ÉTAPE 1 : Calculer σ dans Minitab

Stat > Basic Stats > Display Descriptive Statistics
→ Collecter n ≥ 30 mesures en conditions de répétabilité du site émetteur

2 — ÉTAPE 2 : Calculer Δ a priori

Appliquer la formule : Δ = k × σ × 3
Exemple : σ = 0,12 %, k = 1,0 → Δ = ±0,36 %

3 — ÉTAPE 3 : Documenter AVANT l'analyse

Inscrire Δ dans le protocole signé
Justification : « Δ basée sur Cpk = [X], σ = [Y], données historiques [période] »

03 PIÈGE #3 — Utiliser des limites SST génériques sans vérification de la capabilité

SCÉNARIO TYPE

- Méthode validée avec Cpk = 2,8 pour %RSD SST (très capable)
- SOP applique limite générique USP <621> : %RSD ≤2,0 %
- En routine : SST affiche %RSD = 1,85 % → PASS
- **Historique : 99 % des SST sont entre 0,20 et 0,60 % → OOT non détecté ❌**

DISTINCTION FONDAMENTALE

Limite USP : Plafond réglementaire	Limite data-driven : Surveillance opérationnelle

LIMITES DYNAMIQUES — APPROCHE DATA-DRIVEN

1 — Collecter 20 SST historiques

Stat > Basic Stats > Display Desc. Stats
→ Calculer μ et σ sur %RSD SST (6-12 mois)

2 — Calculer les limites operationnelles

Limite alerte : μ + k×σ (k=2 ou 3 selon risque)
Exemple : μ=0,40%, σ=0,12% → Alerte = 0,64%, Action = 0,76%

3 — Valider la capabilité

Stat > Quality Tools > Capability Analysis > Normal
Cpk ≥ 1,33 requis pour maintenir les nouvelles limites

4 — Documenter dans la SOP

« Limites SST basées sur données historiques (ICH Q14 §3.3)
Révisées annuellement ou après changement significatif »

04 PIÈGE #4 — Activer tous les tests Nelson systématiquement

SCÉNARIO TYPIQUE

- Analyste coche TOUS les tests Nelson (1 à 8) par précaution
- Résultat : 3-4 alertes par semaine sur paramètres stables
- Après 2 mois : « fatigue d'alerte » → les analystes ignorent les signaux
- **Une vraie dérive (Test 2 : 9 pts d'un côté) passe inaperçue** ❌

INFLATION DU TAUX DE FAUX POSITIFS (α)

Test 1 seul	Tests 1-6 combinés	Tous tests 1-8
α ≈ 0,27 %	α ≈ 1-2 %	α > 5 % ⚠️

MATRICE DE SÉLECTION PAR CONTEXTE

LIBÉRATION DE LOTS — Risque élevé

Tests : 1, 2, 3, 5, 6

α global ≈ 0,8 %

DÉVELOPPEMENT / STABILITÉ — Risque modéré

Tests : 1, 2, 3 uniquement

α global ≈ 0,4 %

PARAMÈTRES NON CRITIQUES — Risque faible

Test : 1 uniquement

α global ≈ 0,27 %

Justifier la sélection dans la procédure MSP : base analyse de risque ICH Q9
+ réévaluation annuelle après tout changement significatif du système analytique

05 PIÈGE #5 — Interpréter p ≥ 0,05 comme preuve d'équivalence

SCÉNARIO TYPE

- Comparaison deux méthodes HPLC pour dosage d'impuretés
- Test t classique dans Minitab : p = 0,124 ≥ 0,05
- **Rapport : « Pas de différence significative → méthodes équivalentes »** ❌
- **Transfert accepté sur cette base — erreur réglementaire grave** ❌

LA DISTINCTION FONDAMENTALE

Test t : p ≥ 0,05	TOST : IC90% ⊂ [-Δ;+Δ]
Absence de preuve de différence	Preuve d'absence de différence

TEST TOST — PROCÉDURE COMPLÈTE

É.1 — Définir Δ a priori

Base : capabilité historique, spécifications, analyse de risque
Documenter dans le protocole signé AVANT l'analyse

É.2 — Configurer TOST dans Minitab

Stat > Equivalence Tests > 2-Sample t
Bornes : Lower = -Δ / Upper = +Δ / Conf = 90 %

É.3 — Interpréter (2 conditions)

IC90% ⊂ [-Δ ; +Δ] ET p < 0,05 pour les 2 tests unilatéraux
Les DEUX conditions doivent être remplies

É.4 — Documenter la conclusion

« TOST (α=0,05, Δ=±X%) : Diff=-0,21%, IC90%=[-0,33;-0,09]
Cf. USP <1224> et ICH Q2(R2). Équivalence démontrée. »

SY

SYNTHÈSE — CHECKLIST DE CONFORMITÉ STATISTIQUE GMP

AVANT TOUTE ANALYSE

- ☐ Hypothèses, seuils α et critères d'acceptation définis a priori dans le protocole
- ☐ Justification des marges (Δ, limites SST) basée sur données historiques
- ☐ Données sources vérifiées : normalité, indépendance, homoscédasticité

PENDANT L'ANALYSE

- ☐ Tests statistiques adaptés à la question (TOST pour équivalence, pas test t)
- ☐ Exclusions de données justifiées par une cause technique documentée
- ☐ Règles Nelson proportionnées au risque analytique (ICH Q9)

APRÈS L'ANALYSE

- ☐ Conclusions distinguent « absence de preuve » et « preuve d'absence »
- ☐ Projet Minitab (.mtp) archivé avec données, commentaires et version logiciel
- ☐ Documentation conforme ALCOA+ : attribuable, lisible, contemporain, original, exact

SURVEILLANCE CONTINUE

- ☐ Performances (Cpk, taux d'alertes) revuées trimestriellement
- ☐ Limites de contrôle réévaluées annuellement sur les données accumulées
- ☐ Apprentissages des investigations capitalisés dans la base de connaissances

« La statistique en environnement GMP n'est pas une fin en soi. C'est un outil au service de la décision qualité. Son bon usage exige rigueur technique, jugement expert et transparence documentaire. »