

CAPABILITÉ DES PLANS D'EXPÉRIENCES

APEX 2019

3 OCTOBRE 2019

Marion FERDINAND



PROPRIÉTÉ BI

NOTIONS

Procédé de production : « Recette »

~> Modalité

=> Production de lots selon ce procédé

~> Expériences

Titre infectieux : dosage de la quantité de virus dans un produit (vaccin, principe actif)

Méthode analytique pour mesurer cette quantité : Titrage

1 procédé / 1 modalité = 1 valeur centrale

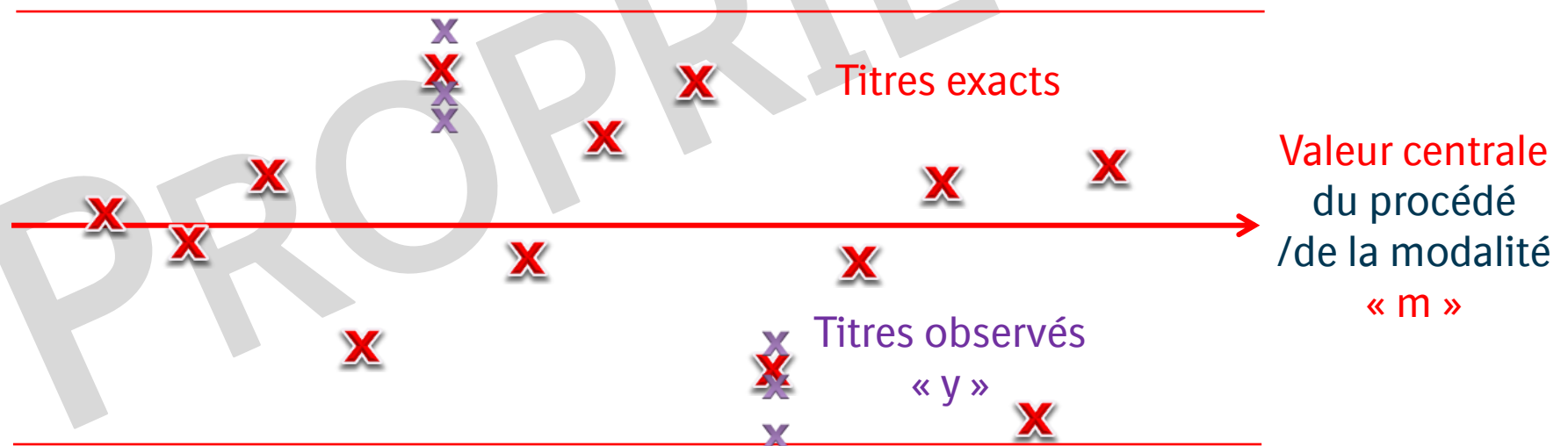
=> Inconnue

=> Produit des lots / expériences dont les **titres exacts** sont distribués autour de cette valeur centrale

=> Inconnus

=> Titrage des lots : **titres observés** distribués autour des titres exacts de chaque lot

=> Estimations



Modification dans le procédé de production :

- Température de la culture cellulaire
- Changement d'une matière première
- Nouvel équipement
- Nouvelle méthodologie...

Facteurs

=> Comparaison :

Procédé actuel VS Nouveau procédé

Modalité 1

33°C

Modalité 2

37°C

Modalités

=> Comparaison :

Procédé actuel	VS	Nouveau procédé
Modalité 1		Modalité 2
33°C		37°C

=> Protocole / Plan d'expériences

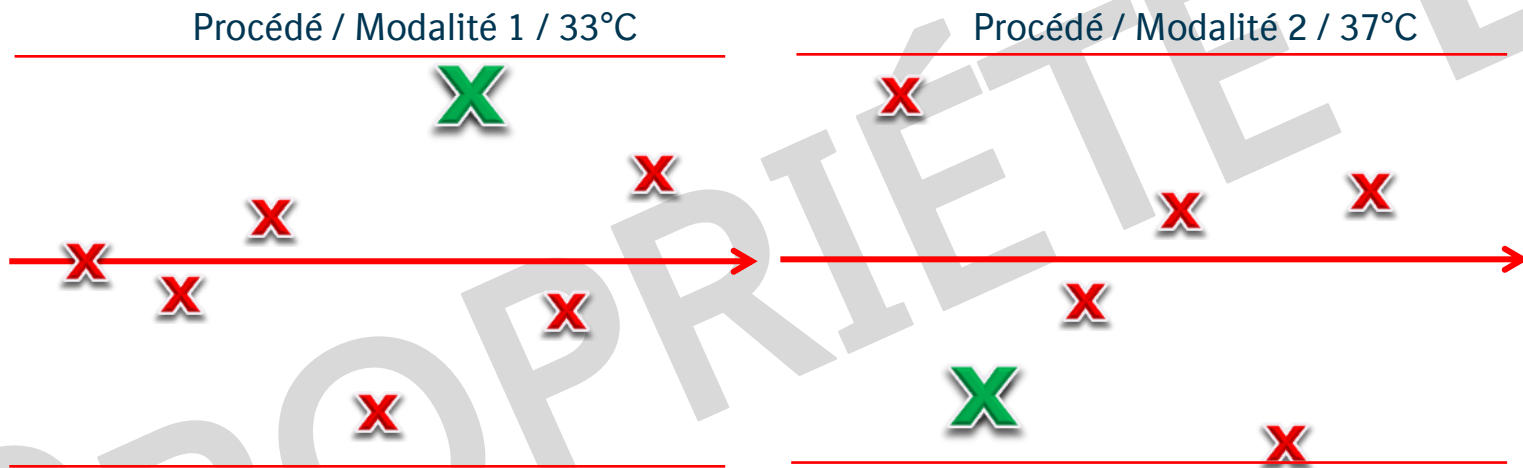
=> Produire différents lots avec chaque procédé

=> Réaliser des expériences selon chaque modalité du facteur Température :

33°C et 37°C

Cas 1 :

- $m_1 = m_2$ (valeurs centrales) \Rightarrow absence d'effet
- $y_1 \neq y_2$ (estimations)

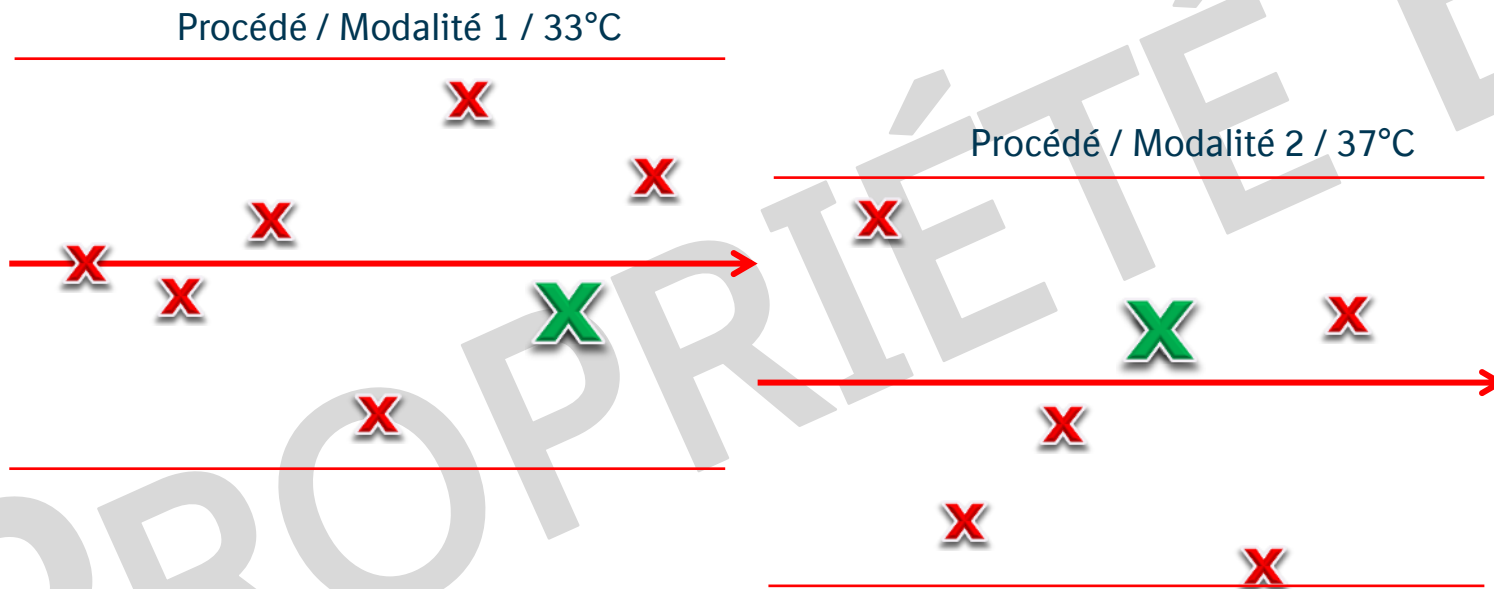


\Rightarrow Risque d'identifier une différence, à tort

Risque α / erreur de Type I

Cas 2 :

- $m1 \neq m2$ (valeurs centrales) \Rightarrow effet
- $y1 \approx y2$ (estimations)



\Rightarrow Risque de ne pas identifier une différence qui existe

Risque β / erreur de Type II

CAPABILITÉ

Capabilité / Puissance = $1 - \beta$
= Probabilité d'identifier l'effet recherché

=> Capacité du protocole / plan d'expériences à mettre en évidence une différence significative entre les 2 procédés / modalités, lorsqu'elle existe

=> **Estimer le risque β**

PROPRIÉTÉ BI

MÉTHODOLOGIE APPLIQUÉE
CHEZ BI (AH LYON)

1. CONNAÎTRE NOTRE PROCÉDÉ DE DÉPART

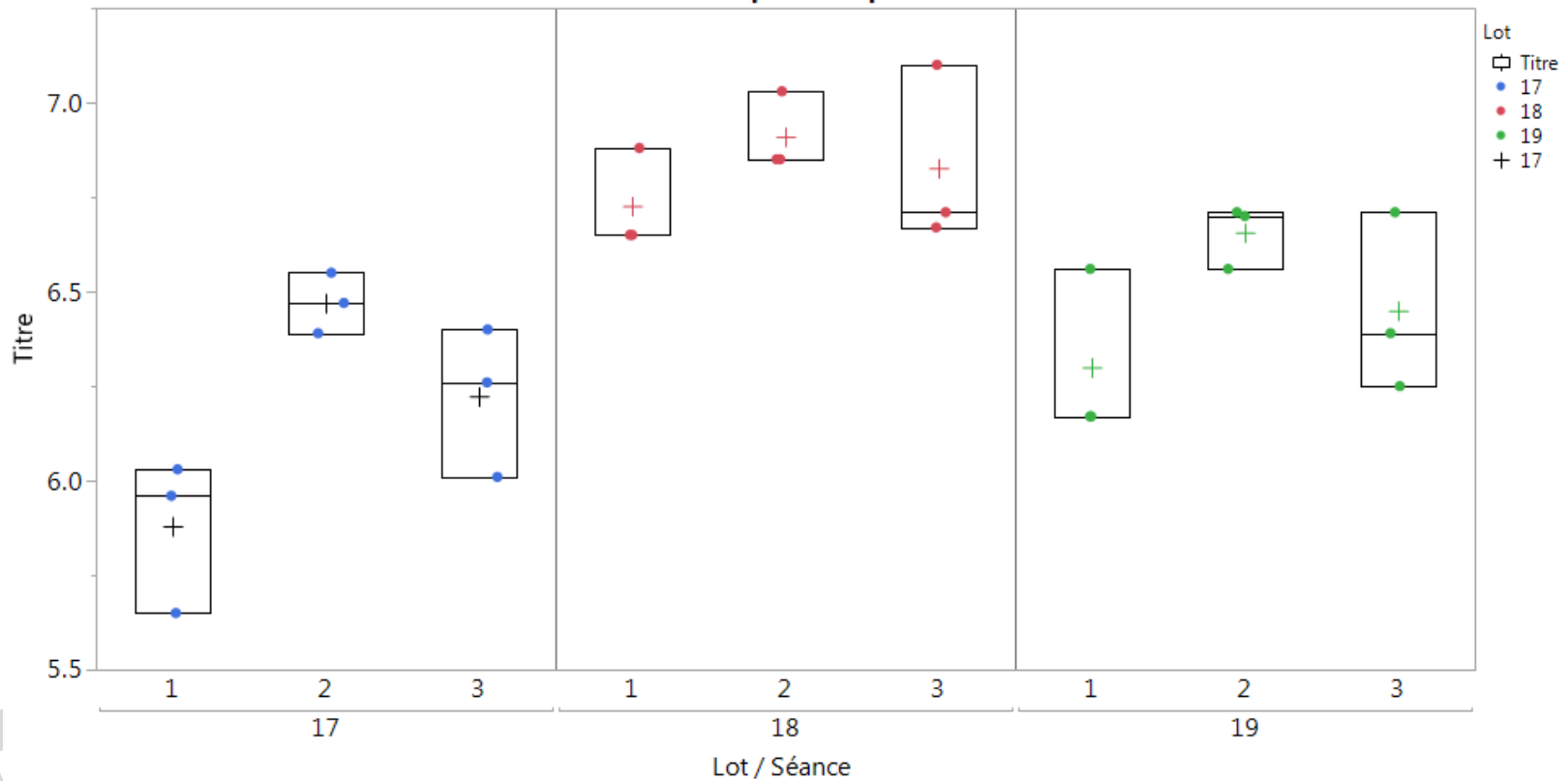
Données :

- 3 lots produits selon le procédé actuel / modalité actuelle
- Répétitions de mesures sur chaque lot :
 - 3 séances de titrages
 - 3 titrages par séance

Lot	Séance 1	Séance 2	Séance 3
17	3 titres	3 titres	3 titres
18	3 titres	3 titres	3 titres
19	3 titres	3 titres	3 titres

Distribution :

Distribution des titres par lot et par séance



Variance Check

	Test	P-Value
Cochran's C	0.198336	1.0
Bartlett's	4.51174	0.808258

Residuals Shapiro-Wilk W Test

W	Prob < W
0.949664	0.2104

Décomposition de la variance totale :

Analysis of Variance for Titre

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	Var. Comp.	Percent
TOTAL (CORRECTED)	3.13323	26			
Lot	1.79436	2	0.897181	0.0854313	57.23
Séance	0.7698	6	0.1283	0.0322284	21.59
Répétabilité	0.569067	18	0.0316148	0.0316148	21.18

3 composantes de variation :

- Procédé / Inter-lots
- Analytique :
 - Inter-séances
 - Intra-séances / Répétabilité

	Variance σ^2	Ecart-type σ
Procédé (Inter-Lots)	0.0854	0.292
Inter-Séances	0.0322	0.180
Répétabilité (Intra-séance)	0.0316	0.178

2. HYPOTHÈSE

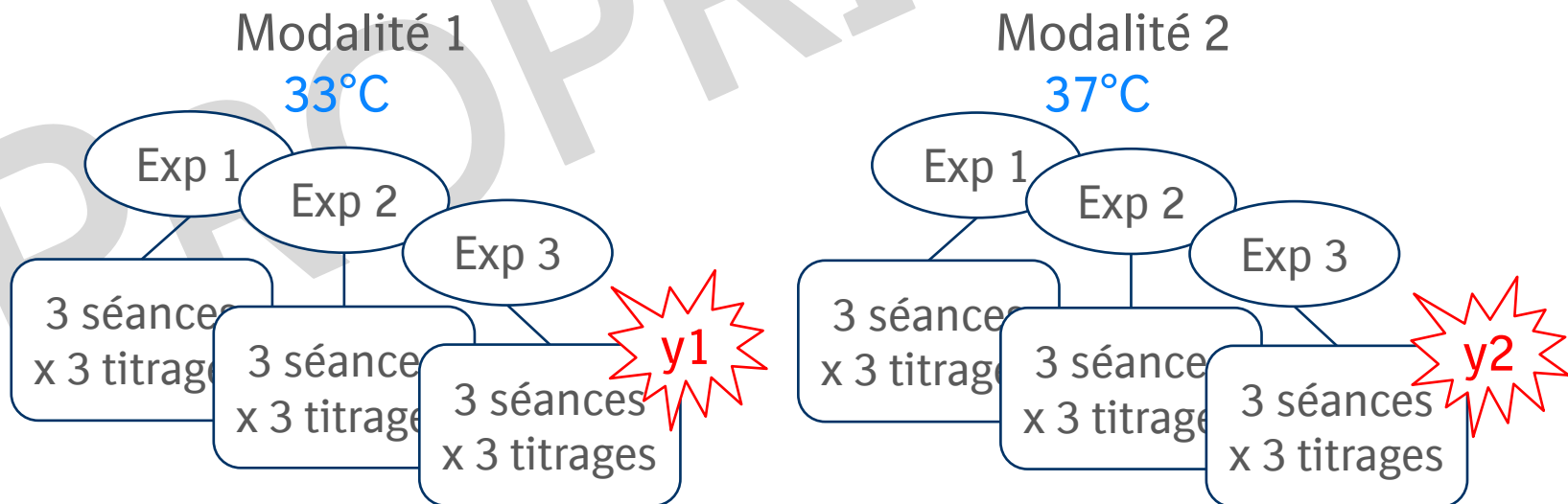
On considère que les composantes de variation estimées à partir du procédé actuel sont applicables au nouveau procédé.

=> Hypothèse : La modification dans le procédé impacte (ou non) la valeur centrale du procédé uniquement.

- Pas de données provenant du nouveau procédé (modalité)
- Hypothèse vérifiée à posteriori, lors de l'analyse des résultats du plan d'expériences (comparaison des 2 procédés / modalités)

3. P R O T O C O L E

- 2 procédés (actuel et nouveau) / modalités.
=> Valeurs centrales = m_1 et m_2
- Protocole (*plan d'expériences*) pour les comparer :
 - Production de lots (*expériences*) avec chaque procédé (*modalité*)
 - Titrage de chaque lot (*expérience*)



4 . ERREUR STANDARD

- Précision avec laquelle on estime les valeurs centrales des 2 procédés (actuel et nouveau) / modalités m1 et m2

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{p} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{p \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{p \times k \times n}}$$

- **p** = nombre de répétitions « procédé »
lots produits avec chaque procédé (actuel et nouveau)
expériences *modalité*
- **k** = nombre de séances de titrages pour chaque lot / *expérience*
- **n** = nombre titrages par séance et par lot / *expérience*

	Variance σ^2	Ecart-type σ
Procédé (Inter-Lots)	0.0854	0.292
Inter-Séances	0.0322	0.180
Répétabilité (Intra-séance)	0.0316	0.178

- $p = 3$ lots (*expériences*)

$k = 3$ séances

$n = 3$ titrages pour chaque procédé / modalité :

$$\sigma' = \sqrt{\frac{0.0854}{3} + \frac{0.0322}{3 \times 3} + \frac{0.0316}{3 \times 3 \times 3}} = 0.182$$

- $y_1 \sim$ distribution Normale	/	$y_2 \sim$ Normale
Centrée sur m_1	/	Centrée sur m_2
D'écart-type σ'_1	/	D'écart-type σ'_2

$$\sigma'_1 = \sigma'_2$$

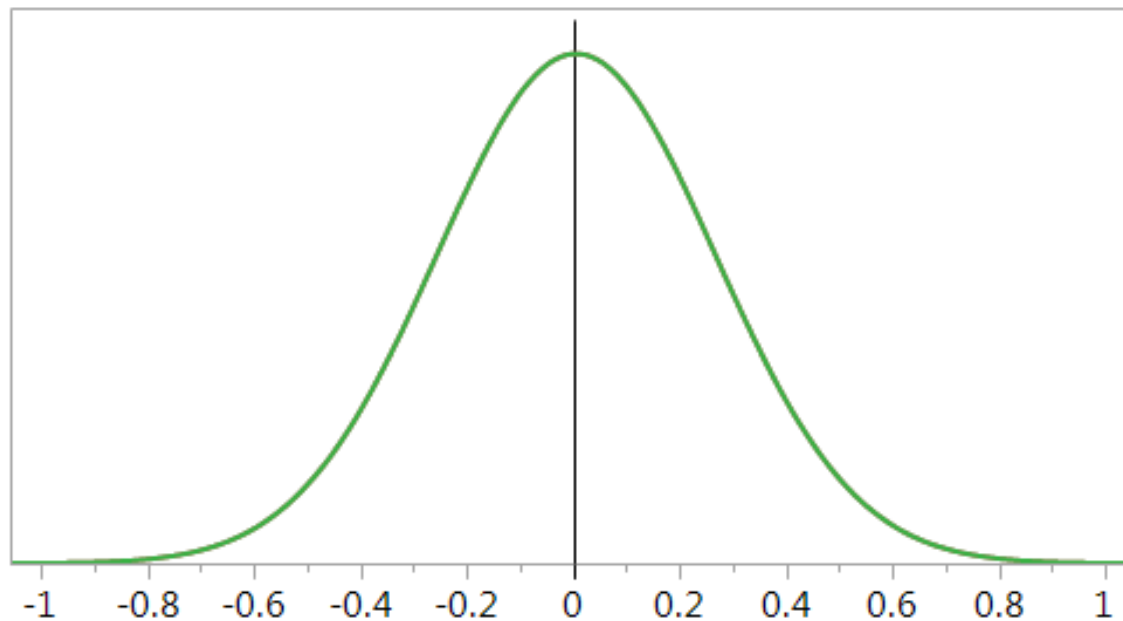
$$\sigma'$$

- Dans le cas de procédés / modalités équivalent(e)s :
 $m_1 = m_2 \Leftrightarrow m_1 - m_2 = 0$

=> Distribution des différences $y_1 - y_2$ (estimations de $m_1 - m_2$) :

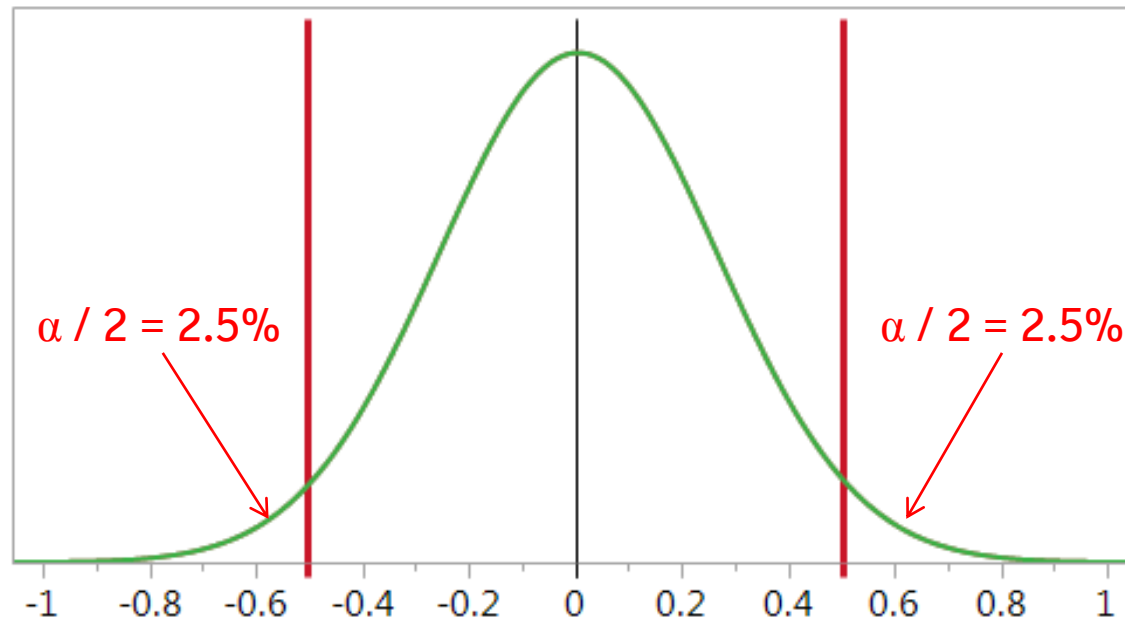
- Distribution Normale
- Centrée sur $m_1 - m_2 = 0$
- Variance = $\sigma'^2_1 + \sigma'^2_2 = 2 \times \sigma'^2$
 Ecart-type = $\sigma'\sqrt{2}$
- Exemple : $\sigma'\sqrt{2} = 0.182 \times \sqrt{2} = 0.258$

- Distribution des différences $y_1 - y_2$:



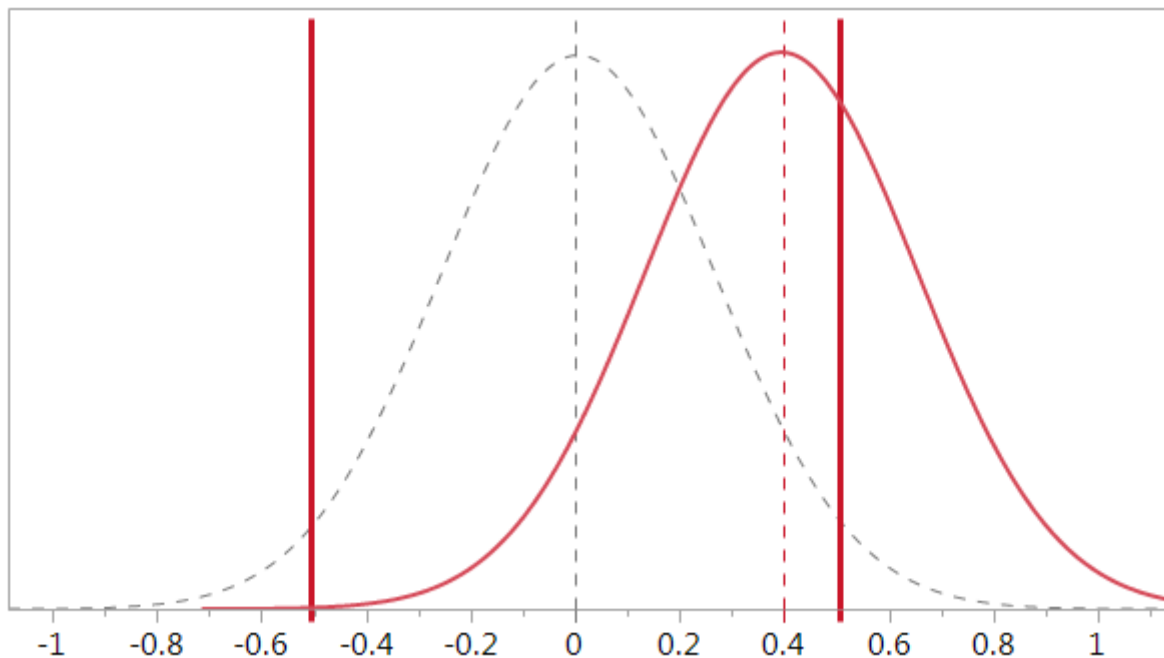
- On fixe notre risque $\alpha = 5\%$:
 - Risque de conclure à un écart significatif alors que les 2 procédés (*modalités*) sont équivalent(e)s

- Distribution des différences $y_1 - y_2$:



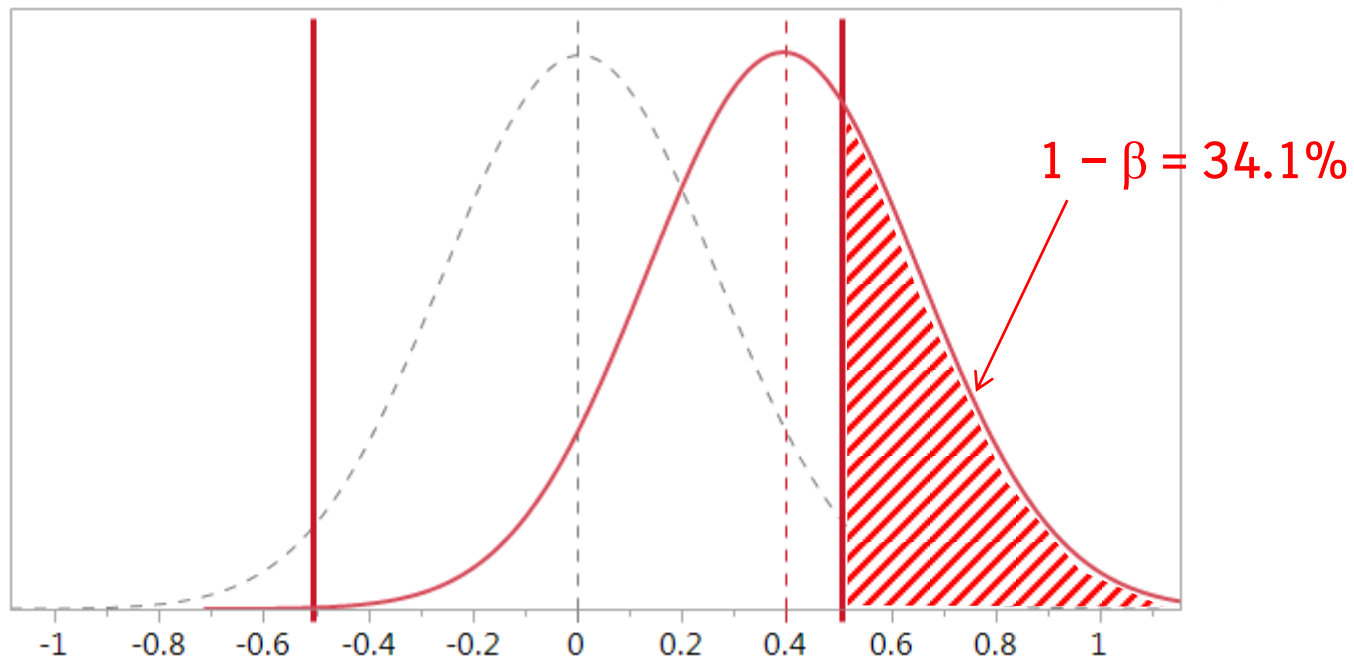
- On fixe notre risque $\alpha = 5\%$:
 - Risque de conclure à un écart significatif alors que les 2 procédés (modalités) sont équivalent(e)s
 - Seuils = $\pm 1.96 \times \sigma' \sqrt{2} = \pm 0.505$

- Exemple pour un écart réel de 0.4 entre les 2 procédés / modalités :
 - $m_1 - m_2$ (valeurs centrales) = 0.4
 - Distribution des différences $y_1 - y_2$ (estimations) centrée sur 0.4



- Probabilité d'observer une différence supérieure au seuil ($y_1 - y_2 > 0.505$)

= 34.1 %



- On a **un effet** réel entre les 2 procédés / modalités (0.4 d'écart entre m_1 et m_2)

- Avec le protocole envisagé (3 expériences x 3 séances x 3 titres par modalité) :
Capabilité = 34.1 %
(probabilité d'identifier que l'on a un effet significatif)

- ⇔ **65.9% de probabilité de conclure à tort que les 2 procédés/modalités sont équivalent(e)s** (risque β)

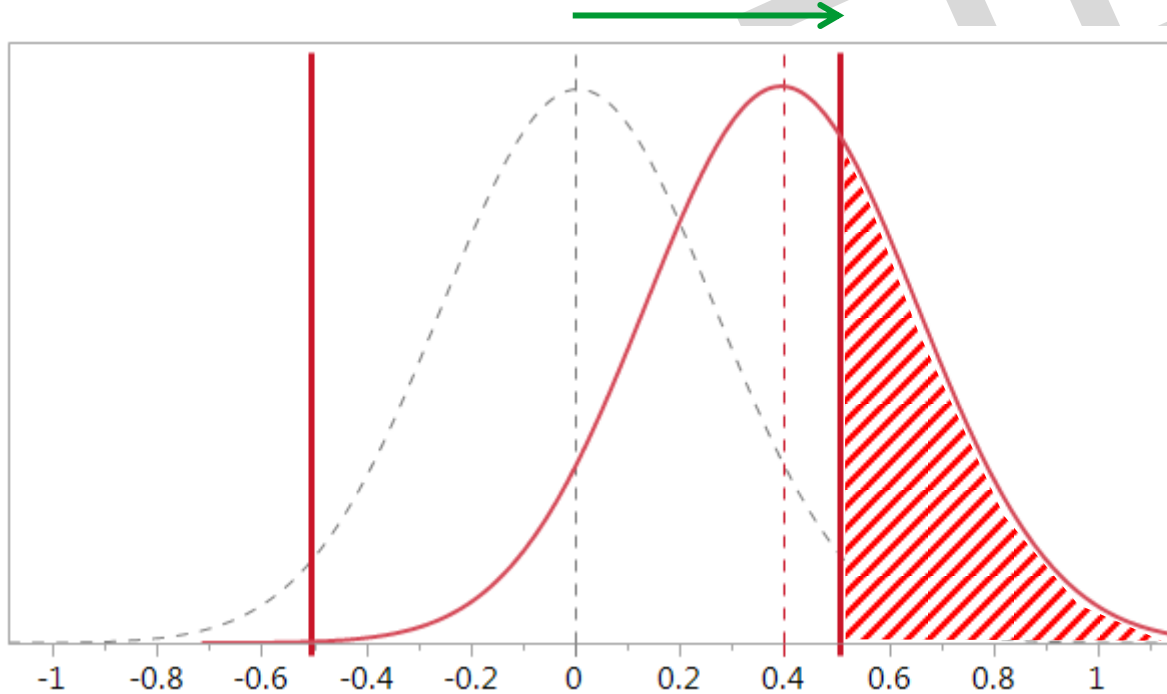
- **En pratique :**
 - On cherche à atteindre une capabilité $\geq 80\%$...

PROPRIÉTÉ BI

AUGMENTER LA CAPABILITÉ

Marion FERDINAND

- Ce qui entre dans le calcul de la capabilité :
 - L'écart réel entre les 2 procédés / modalités ($m_1 - m_2$) que l'on veut pouvoir identifier



Erreur standard : $\sigma' = 0.182$

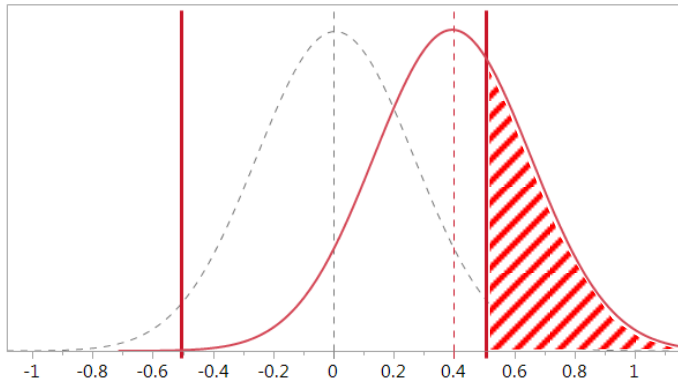
Distribution des différences $y_1 - y_2$:

$$\sigma'\sqrt{2} = 0.258$$

Seuil : 0.505

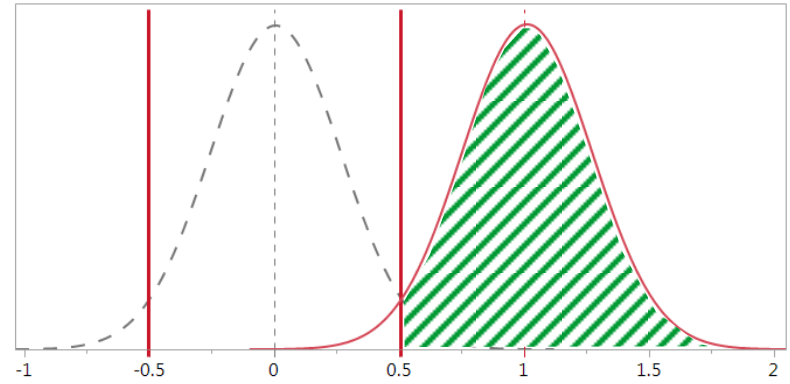
Différence réelle = 0.4

Capabilité : $1 - \beta = 34.1\%$



Différence réelle = 1

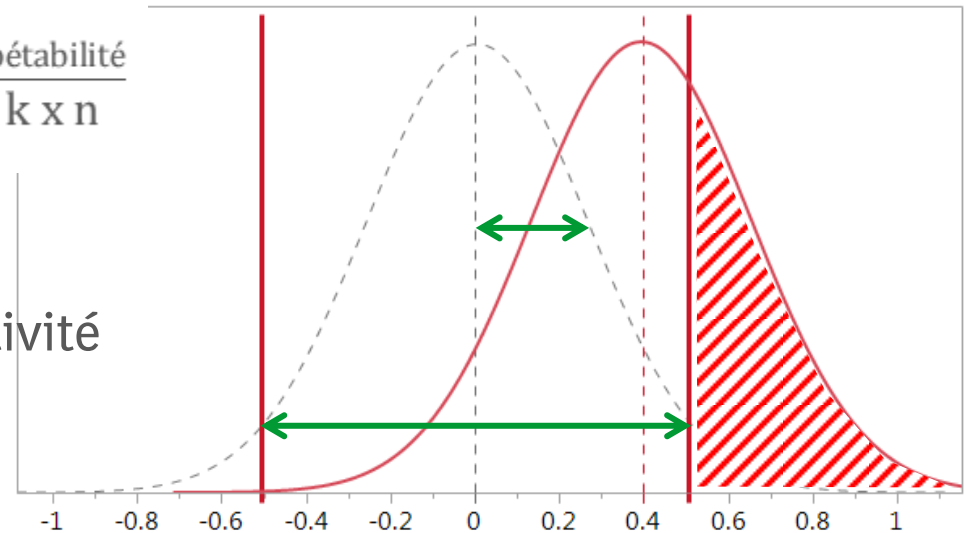
$1 - \beta = 97.3\%$



- Ce qui entre dans le calcul de la capabilité :
 - L'écart réel entre les 2 procédés / modalités ($m_1 - m_2$) que l'on veut pouvoir identifier
 - L'erreur standard σ'
- => Diminue si l'on augmente le nombre de répétitions
- nb expériences nb mesures*

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{p} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{p \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{p \times k \times n}}$$

=> Réduit le seuil de significativité



3 lots x 3 séances x 3 titrages

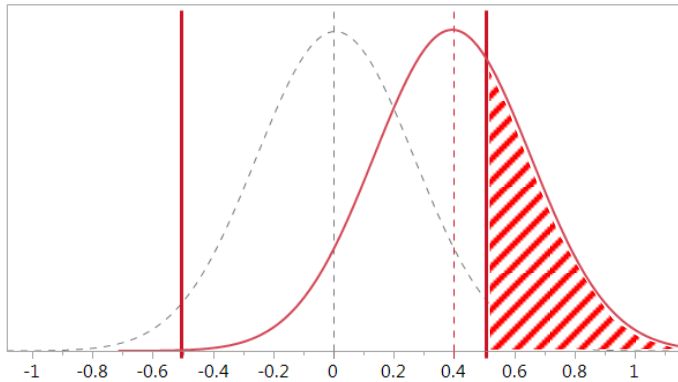
Erreur standard : $\sigma' = 0.182$

Distribution des différences :
 $\sigma'\sqrt{2} = 0.258$

Seuil : 0.505

Différence réelle : 0.4

Capabilité : $1 - \beta = 34.1\%$



6 lots x 6 séances x 3 titrages

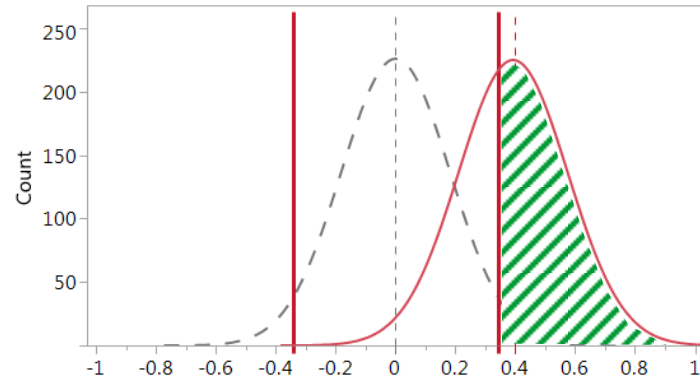
$\sigma' = 0.124$

$\sigma'\sqrt{2} = 0.176$

0.344

0.4

$1 - \beta = 62.4\%$



- Ce qui entre dans le calcul de la capabilité :
 - L'écart réel entre les 2 procédés / modalités ($m_1 - m_2$) que l'on veut pouvoir identifier
 - L'erreur standard σ'
 - Le risque α (fixé à 5%) **X**

- Calcul de la capabilité pour différents cas :
 - Nombre de répétitions => Augmentation de la précision (réduit erreur standard σ')

=> Selon contraintes !

- Nombre d'expériences, capacités analytiques (nombre séances, titrages)

Selon les valeurs des composantes de variations !

- Exemple : pour une variabilité procédé $\sigma = 0.00$:

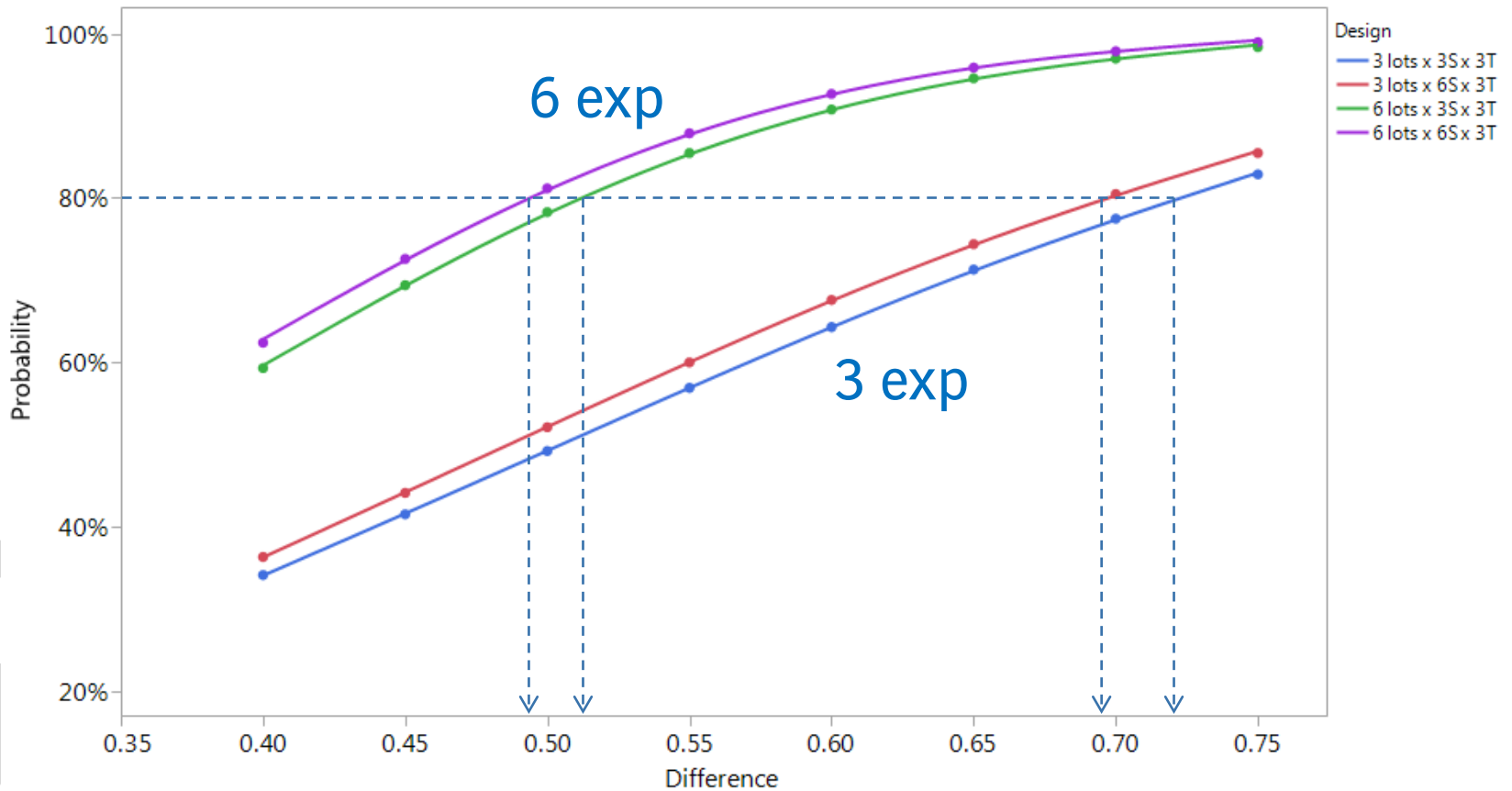
2 exp x 3 séances x 3 titrages \Leftrightarrow 1 exp x 6 séances x 3 titrages...

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{p} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{p \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{p \times k \times n}}$$

- Calcul de la capabilité pour différents cas :
 - L'écart réel ($m1 - m2$) que l'on pourra identifier dans 80% des cas
=> *Selon objectifs de l'étude*
 - Exemple : Vérifier que le changement d'un réactif n'a pas d'impact significatif sur le titre :
=> quelle perte de titre veut-on être « sûrs » de pouvoir identifier ?
/ quelle perte est *acceptable* ?

Protocole			Différence réelle $m1 - m2$ // Probabilité d'identifier une différence significative							
# Expériences	# Séances	# Titrages	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75
3	3	3	34.1%	41.5%	49.2%	56.9%	64.3%	71.3%	77.5%	82.9%
3	6	3	36.3%	44.1%	52.1%	60.0%	67.6%	74.4%	80.5%	85.5%
6	3	3	59.3%	69.4%	78.3%	85.5%	90.8%	94.6%	97.0%	98.4%
6	6	3	62.4%	72.6%	81.2%	87.9%	92.7%	95.9%	97.9%	99.0%

5. COURBES DE PUISSANCE



PROPRIÉTÉ BI

APPLICATION AUX PLANS
D'EXPÉRIENCES

Motion FERDINAND

RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

- Nombre de lots produits selon le même procédé
⇔ Répétition d'expériences selon la même modalité
- « Répétition » ?
=> Diffère selon le type de plan, les possibilités...

1. Comparaison de 2 modalités (1 facteur à 2 niveaux) :
=> p = nombre de répétitions (expériences) pour chacune des 2 modalités

2 expériences à 33°C

VS

2 expériences à 37°C

=> $p = 2$

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$

RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

a) Répétition de l'intégralité du plan :

2 x 2² :

Plan	Modalité	Expérience	Facteur X1	Facteur X2
1	1	1	-1	-1
	2	2	-1	1
	3	3	1	-1
	4	4	1	1
2	1	5	-1	-1
	2	6	-1	1
	3	7	1	-1
	4	8	1	1

Chaque modalité est réalisée
2 fois

⇔ **2** expériences par modalité

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$

p = 2

RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

b) Répétition des modalités dans un seul plan :

2 x 2² :

Plan	Modalité	Expérience	Facteur X1	Facteur X2
1	1	1	-1	-1
	2	2	-1	1
	3	3	1	-1
	4	4	1	1
	1	5	-1	-1
	2	6	-1	1
	3	7	1	-1
	4	8	1	1

Chaque modalité est réalisée 2 fois

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$



Un peu moins indépendant

$p = 2$

RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

c) Pas de « vraie » répétition...

p = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

2² :

Expérience	Facteur X1	Facteur X2
1	-1	-1
2	-1	1
3	1	-1
4	1	1

$p = 2$

Chaque niveau de chaque facteur (X) est représenté dans 2 modalités / 4

=> Pour l'étude du facteur X1 : 2 exp par modalité (-1,+1)

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{2} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{2 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{2 \times k \times n}}$$

RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

c) Pas de « vraie » répétition...

p = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

2³ :

Expérience	Facteur X1	Facteur X2	Facteur X3
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	1
3	-1	1	-1
4	-1	1	1
5	1	-1	-1
6	1	-1	1
7	1	1	-1
8	1	1	1

$$p = 4$$

Chaque niveau de chaque facteur (X) est représenté dans 4 modalités / 8

=> 4 expériences par modalité (-1,+1)

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{4} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{4 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{4 \times k \times n}}$$

RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

c) Pas de « vraie » répétition...

p = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

$2^2 3^1$:

Expérience	Facteur X1	Facteur X2	Facteur X3
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	0
3	-1	-1	1
4	-1	1	-1
5	-1	1	0
6	-1	1	1
7	1	-1	-1
8	1	-1	0
9	1	-1	1
10	1	1	-1
11	1	1	0
12	1	1	1

$p = 6$

$p = 4$

Selon le facteur, 4 ou 6 modalités / 12 par niveau

=> Etude de X1 et X2 :

6 expériences par modalité

=> Pour X3 : 4 expériences par modalité

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{4/6} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{4 \times k/6} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{4 \times k \times n/6}}$$

RÉPÉTITIONS « PROCÉDÉ »

2. Plan d'expériences : plusieurs facteurs

c) Pas de « vraie » répétition...

p = nombre d'expériences réalisées avec chaque niveau de chaque facteur

$2^2 3^1$:

Expérience	Facteur X1	Facteur X2	Facteur X3
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	0
3	-1	-1	1
4	-1	1	-1
5	-1	1	0
6	-1	1	1
7	1	-1	-1
8	1	-1	0
9	1	-1	1
10	1	1	-1
11	1	1	0
12	1	1	1



Puissance pour l'étude des effets principaux seulement !

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{procédé}}}{4} + \frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{4 \times k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{4 \times k \times n}}$$

(Note: In the original image, the denominators 4, 4 x k, and 4 x k x n are written in red below the fractions.)

EN PRATIQUE

- 1 plan proposé \Leftrightarrow 1 calcul de capabilité
- Conséquences ...

PROPRIÉTÉ BI

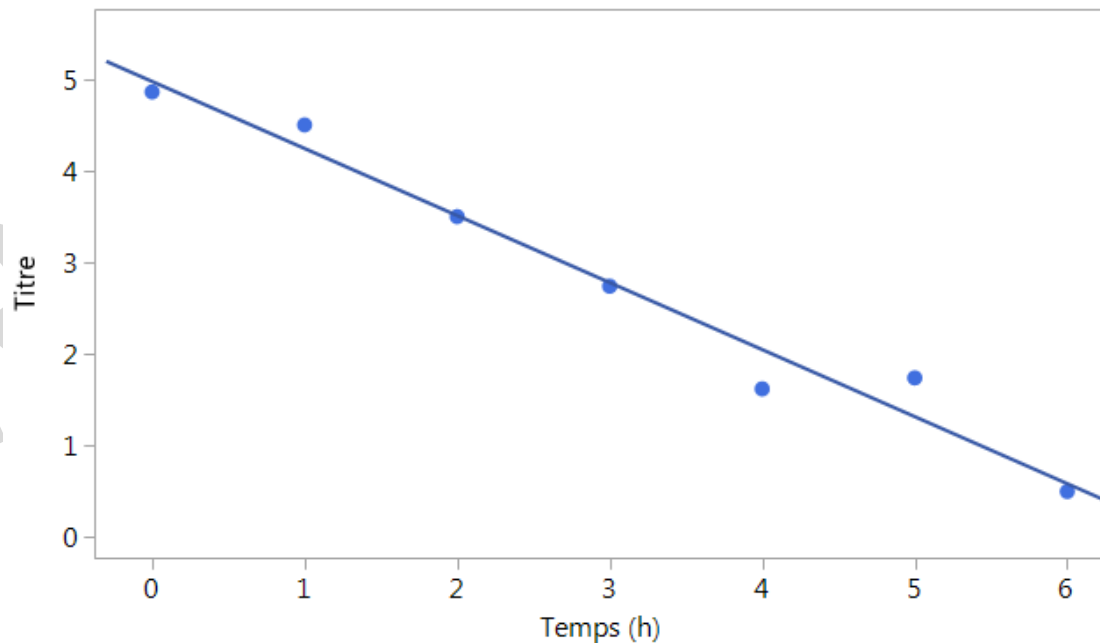
PROPRIÉTÉ BI

VARIANTE : CAPABILITÉ D'UNE
CINÉTIQUE

Marion FERDINAND

C O N T E X T E

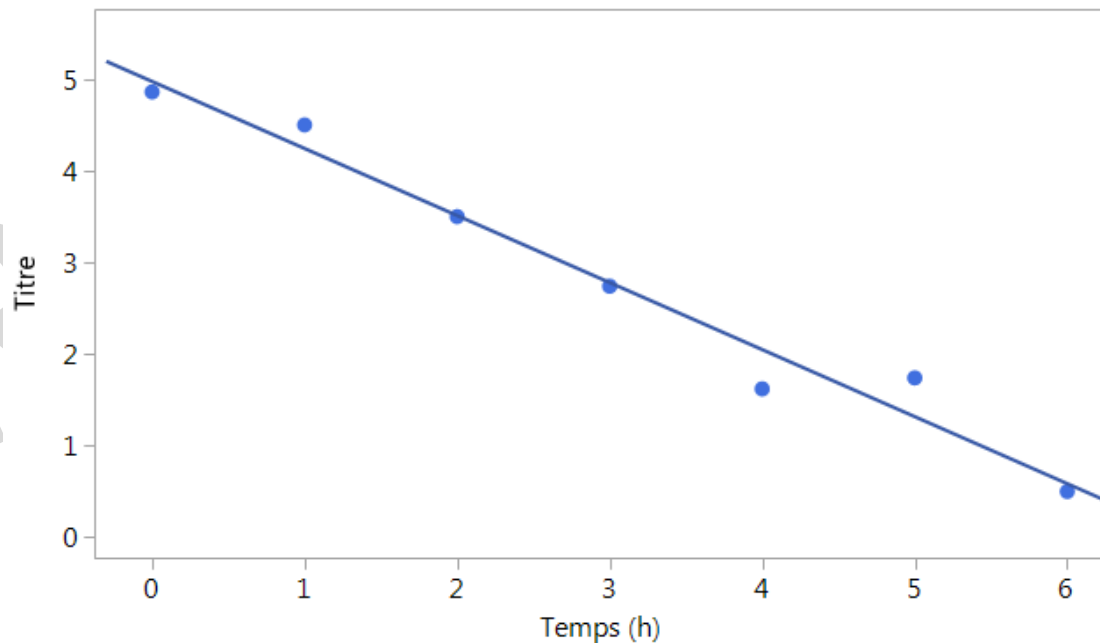
- Inactivation d'un vaccin : « Suppression du pouvoir pathogène du vaccin tout en gardant les propriétés immunologiques, c'est-à-dire la capacité à déclencher une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène fabriqué sans pour autant déclencher la maladie »
- Cinétique d'inactivation : évolution du titre dans le temps



- 1 Produit de départ (vaccin), concentré 1xC ou 10xC
- Objectif du protocole : comparaison des cinétiques d'inactivation pour les produits 1xC et 10xC

=> *Schéma de titrage : 2 séances x 1 titre par point de cinétique*

=> *Capabilité ?*



ERREUR STANDARD

- Précision avec laquelle on pourra estimer le titre moyen, à *chaque point de cinétique*
- Caractéristiques de la technique de titrage :

	Variance σ^2	Ecart-type σ
Inter-Séances	0.0407	0.202
Répétabilité (Intra-séance)	0.0224	0.150

$$\sigma' = \sqrt{\frac{\sigma^2_{\text{séance}}}{k} + \frac{\sigma^2_{\text{répétabilité}}}{k \times n}}$$

avec $k = 2$ séances

$n = 1$ titre par séance

$$\sigma' = \sqrt{\frac{0.0407}{2} + \frac{0.0224}{2 \times 1}} = 0.178$$

PRÉCISION SUR LA PENTE

- Précision avec laquelle on pourra estimer la pente de chaque cinétique (1xC et 10xC)

- $$\sigma_{\text{pente}} = \sqrt{\frac{\sigma'^2}{\sum(T_i - T_{\text{moy}})^2}}$$

avec T_i = point temps

T_{moy} = point temps moyen (T 3h)

- $$\sigma_{\text{pente}} = \sqrt{\frac{0.0316}{\sum(T_i - 3)^2}}$$

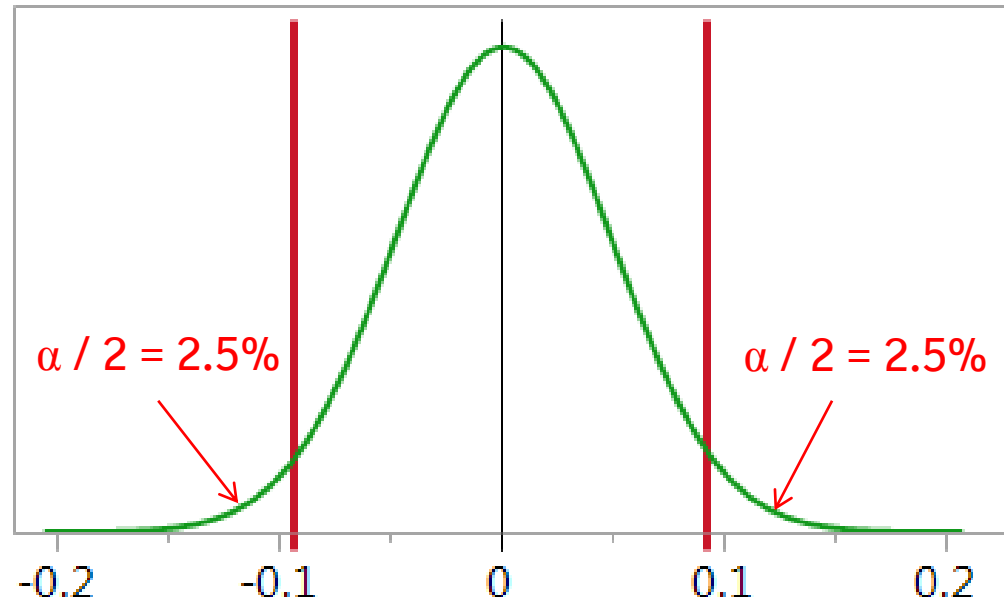
$$= \sqrt{\frac{0.0316}{(0-3)^2 + (1-3)^2 + (2-3)^2 + (3-3)^2 + (4-3)^2 + (5-3)^2 + (6-3)^2}}$$

$$= 0.034$$

CALCUL DE CAPABILITÉ

- Selon le même modèle...
- 2 pentes réelles P1 et P2, estimées par p1 et p2 :
 - p1 ~ distribution Normale / p2 ~ distribution Normale
Centrée sur P1 / Centrée sur P2
D'écart-type $\sigma_{\text{pente 1}} = \sigma_{\text{pente}}$ / D'écart-type $\sigma_{\text{pente 2}} = \sigma_{\text{pente}}$
- Dans le cas de pentes équivalentes (1xC et 10xC) :
 $P1 = P2 \Leftrightarrow P1 - P2 = 0$
=> distribution des différences p1 - p2 :
 - Normale
 - Centrée sur 0
 - Variance = $\sigma_{\text{pente 1}}^2 + \sigma_{\text{pente 2}}^2 = 2 \times \sigma_{\text{pente}}^2$
Ecart-type = $\sigma_{\text{pente}} \sqrt{2} = 0.034 \sqrt{2} = 0.048$

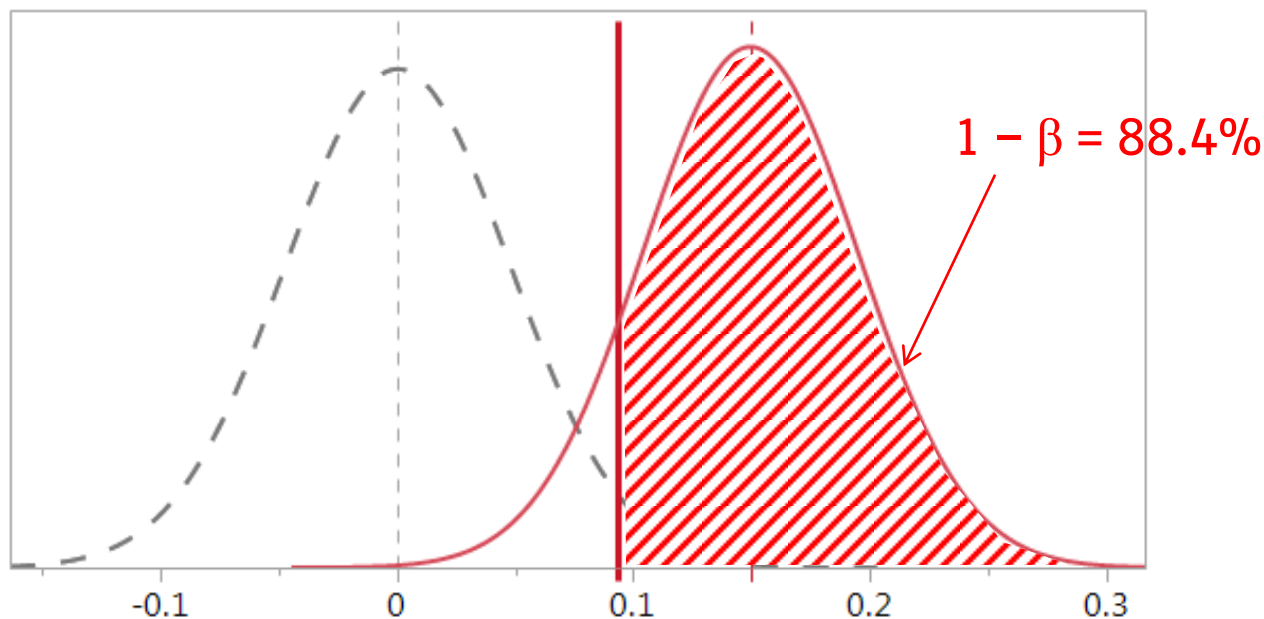
- Position des seuils = $\pm 1.96 \times \sigma_{\text{pente}} \sqrt{2} = \pm 0.093$



=> On attend 95% des différences $p_1 - p_2$ entre -0.093 et +0.093

- Probabilité de détecter une différence entre les 2 pentes, en fonction de la valeur de l'écart P1-P2 (pentes réelles) :

	Valeur de l'écart Δ entre 2 pentes (\log_{10} /heure)								
	0.05	0.075	0.1	0.125	0.15	0.175	0.2	0.225	0.25
2 séances x 1 titrage	18.2%	35.1%	55.8%	74.9%	88.4%	95.8%	98.8%	99.7%	100.0%



- Probabilité de détecter une différence entre les 2 pentes, en fonction de la valeur de l'écart P1-P2 (pentes réelles) :

	Valeur de l'écart Δ entre 2 pentes (\log_{10} /heure)								
	0.05	0.075	0.1	0.125	0.15	0.175	0.2	0.225	0.25
2 séances x 1 titrage	18.2%	35.1%	55.8%	74.9%	88.4%	95.8%	98.8%	99.7%	100.0%

