

# FORMATION 'COMMENT IMPLEMENTER L'ANALYSE DE TENDANCE'

Webinar 12<sup>th</sup> September 2023

Lorenzo Tesolin - Julien Auquier  
Vaccine Batch Release  
Immunology Testing Unit

# Agenda

- ❑ What is trend analysis?
- ❑ ISO 17025 Norm :
  - What to trend?
  - Examples
- ❑ WHO guideline: recommandations
- ❑ OMCL testing
  - Investigation linked to OOS/OOT
  - What to describe in SOP
- ❑ Final decision

# L'ANALYSE DE TENDANCE

# L'analyse de tendance

L'analyse des tendances vous permet d'évaluer l'évolution de vos données de réponse au fil du temps.

Il existe plusieurs types de modèles et de tendances de données et chacun d'entre eux peut avoir un impact sur le travail de laboratoire et la décision de libération.

Il est important que les analystes soient conscients des tendances et de leur signification.

Utilisez ces informations au profit du laboratoire et de la santé publique : évaluez la cohérence de la production, la cohérence des tests de laboratoire.

# L'analyse de tendance

L'OMCL prend des décisions pour les patients lors de la mise sur le marché des lots.

Des décisions correctes doivent être prises en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Sur la base de nombreux tests effectués régulièrement en laboratoire.

Cycle de vie du produit : performance égale/fiabilité des résultats et de la production au fil du temps.

# L'analyse de tendance

"A picture is worth a thousand words"

- Utiliser des cartes de contrôle et des graphiques plutôt que des tableaux donne une vue d'ensemble
- Résumez des centaines de données en un seul graphique facile à partager avec les équipes

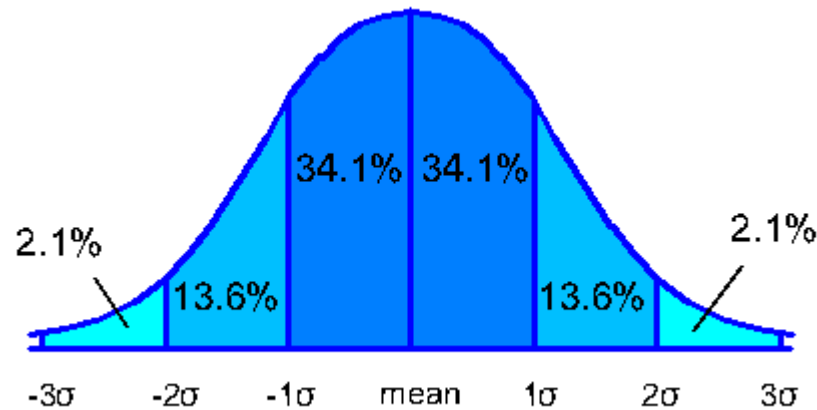
# L'analyse de tendance

## Goal:

1. Check testing and process consistency
2. Detect out-of-control situations in a timely manner and
3. Take necessary actions to ensure product of quality and avoid shortage on the markets

# L'analyse de tendance

## Basics



3-sigma limits couvre 99.73%des résultats.

OOC: 0.27% de chance (1 occurrence tous les 370 resultats)



# ISO NORM 17025

# ISO NORM 17025

Que dit la norme (ISO 17025-2017):

## 7.7 Garantir la validité des résultats

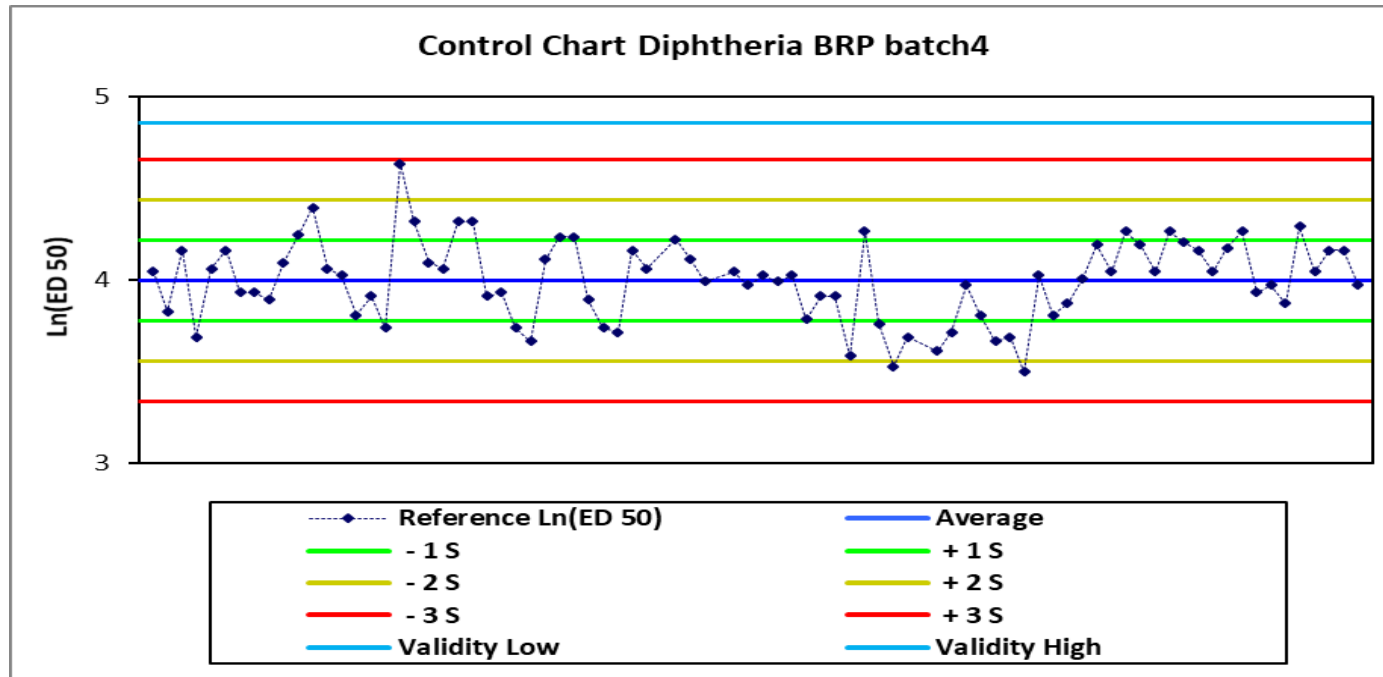


**7.7.1 “Le Laboratoire disposera d'une procédure de contrôle de la validité des résultats. Les données obtenues seront enregistrées de manière à permettre la détection de tendances et, lorsque cela est possible, des techniques statistiques seront appliquées pour examiner les résultats. ce contrôle sera planifié et revu...»**

“... et comprennent, le cas échéant, mais pas exclusivement :

# ISO NORM 17025

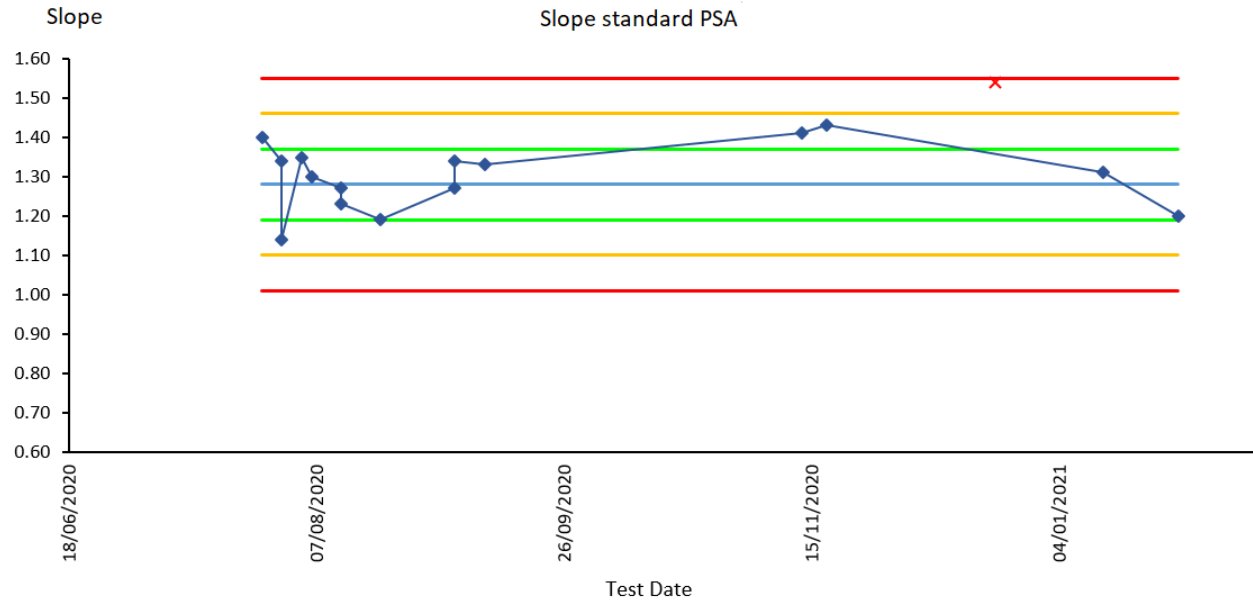
➤ reference and quality control materials.



e.g. -reference vaccine pour tests in vivo  
-live viral vaccine reference (Rotavirus)

# ISO NORM 17025

- Utilisation de la vérification des standards à l'aide de cartes de contrôle

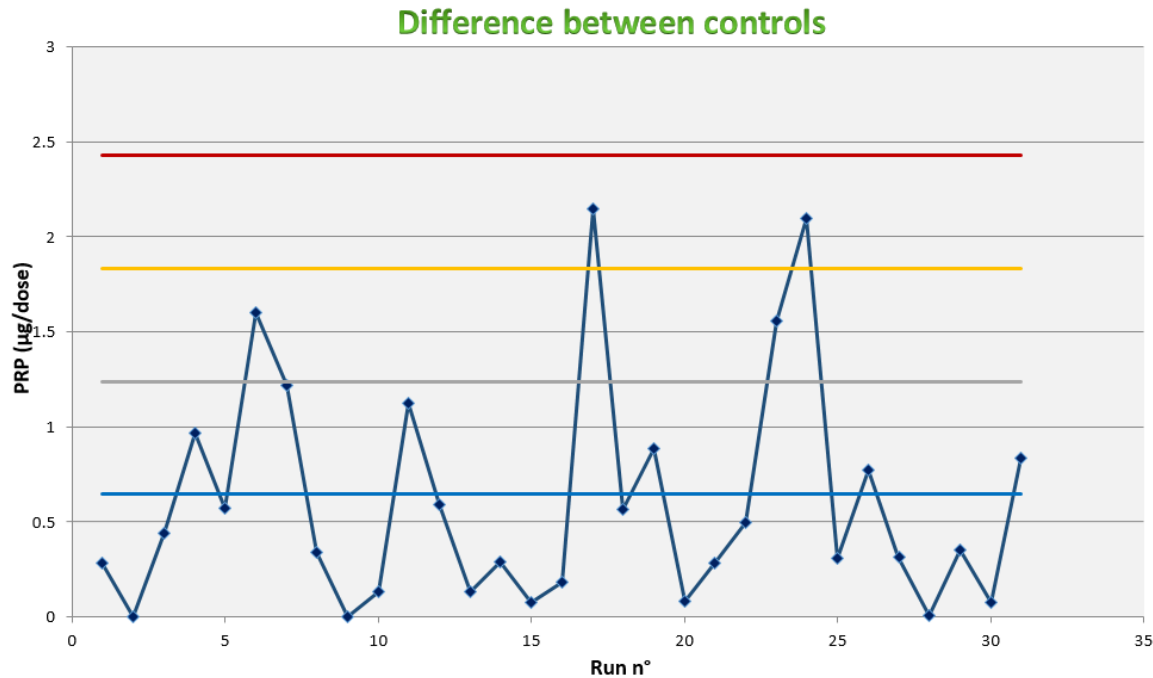


# ISO NORM 17025

- Contrôle fonctionnel ou contrôles intermédiaires des équipements de mesure et d'essai
- e.g. -qualification des équipement avec kits spécifiques
- -pic surface de standard (HPLC)
- OD réponse (Spectro UV)

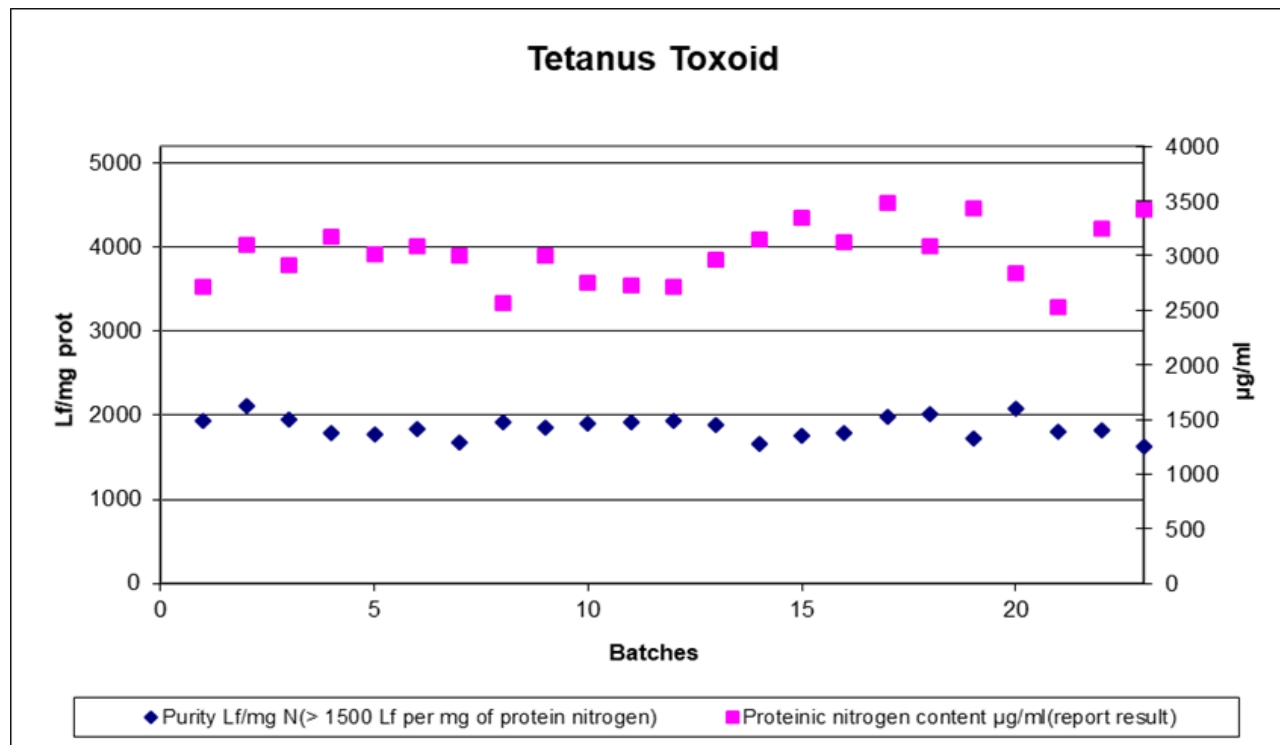
# ISO NORM 17025

➤ reproduire un essai ou un étalonnage en utilisant des méthodes identiques ou différentes



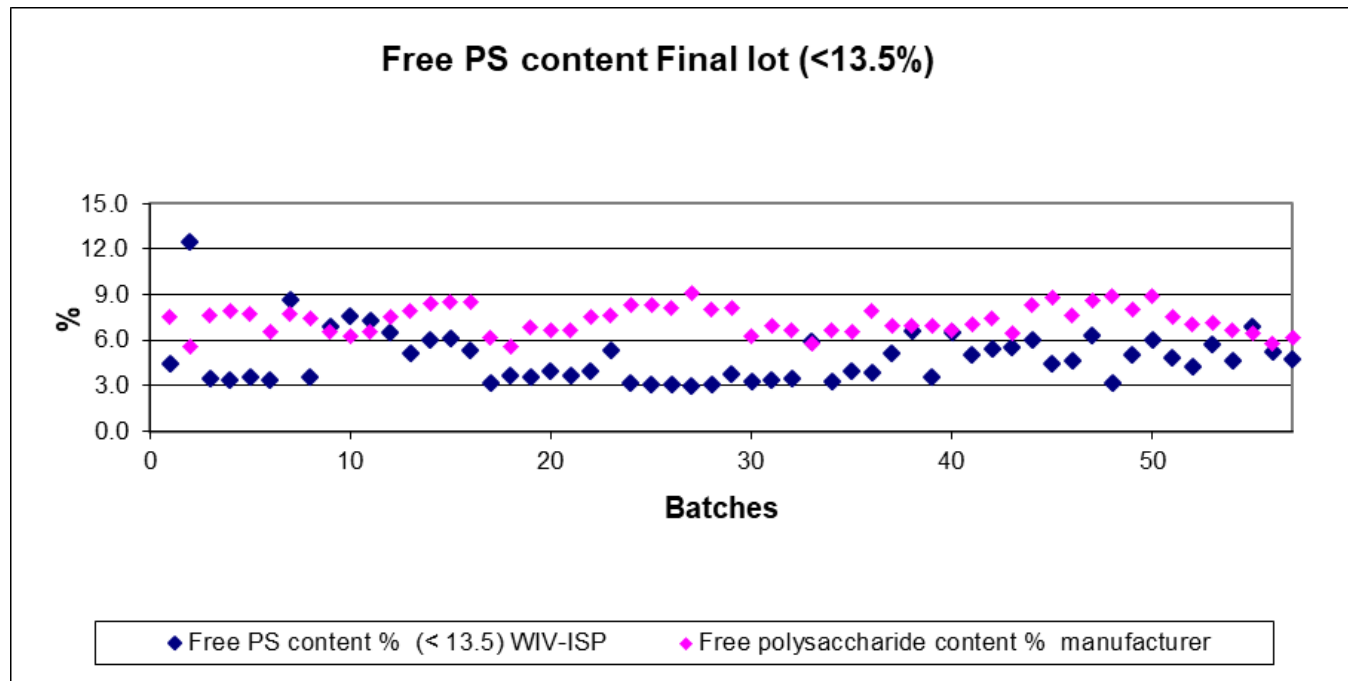
# ISO NORM 17025

- Corrélation des résultats pour différentes caractéristiques d'un élément



# ISO NORM 17025

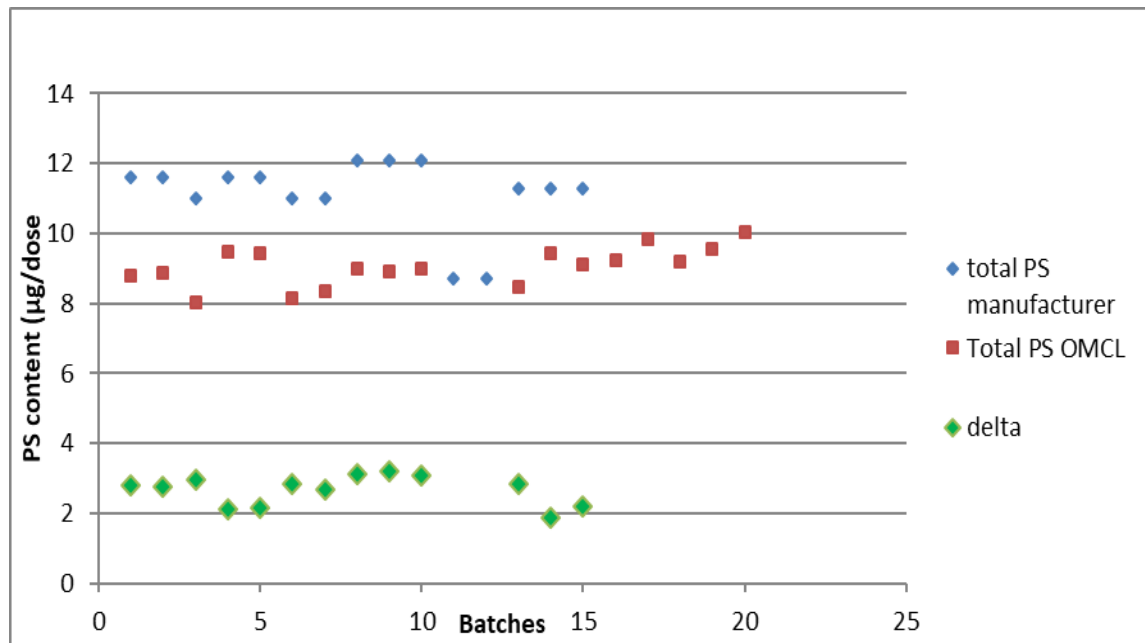
- Examen des résultats communiqués
- e.g. Résultats laboratoire national de contrôle  
résultats du fabricant ou les deux





# ISO NORM 17025

e.g. surveiller l'écart entre vos résultats et ceux du fabricant



# ISO NORM 17025

Mais aussi

Re-test ou recalibrage des éléments retenus

Comparaison intra-laboratoire

Test d'échantillons en aveugle

# ISO NORM 17025

En résumé : Tout peut faire l'objet d'une tendance !

Choisissez le paramètre le plus pertinent (résultats d'activité, référence, contrôle, pente, écart,...) à surveiller.

Détectez toute tendance ou tout écart de contrôle en utilisant les règles définies (par ex. règles Westgaard décrites dans les procédures opératoires).

Prenez les mesures nécessaires (par exemple, invalider le test, changer de matériau de référence, de colonne HPLC ou de pré-colonne, de réactifs...).

# WHO GUIDELINES

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2

Reference: TRS 978- Annex 2 Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities  
paragraph 6 Data monitoring



## 6.Data monitoring

- Toutes les données quantitatives critiques de contrôle qualité, et en particulier l'activité, doivent être utilisées pour l'analyse des tendances en tant qu'élément essentiel de la libération des lots.
- Utiliser l'analyse statistique avec des données suffisantes. En général, lorsque les données sont distribuées normalement,  $\pm 2$  et  $\pm 3$  écarts types de la moyenne sont fixés respectivement pour les limites d'alerte ou d'avertissement et les limites d'action.

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2

- L'analyse des tendances des paramètres clés peut être demandée aux fabricants ou à l'ANR/labo de contrôle responsable.
- Des méthodes statistiques plus complexes d'analyse des tendances peuvent être utilisées lorsque les données et l'expertise sont suffisantes (par exemple, analyse de la distribution normale logarithmique, somme cumulative, moyenne mobile pondérée exponentielle,...).

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2



- Comparer des ensembles de données provenant de périodes différentes (par exemple, 6 mois ou 1 an), afin de détecter toute différence significative ou tout changement de tendance.
- Un mode opératoire normalisé doit être élaboré pour décrire le suivi et les tendances des résultats des fabricants et, le cas échéant, du labo de contrôle.

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2

## 6.1 Analyse des tendances, y compris les données du laboratoire national de contrôle

Dans les cas où le Labo effectue des tests indépendants sur les lots, toutes les données de ces tests, y compris les performances des étalons de référence et des contrôles, doivent également être analysées et faire l'objet d'une analyse des tendances. Il convient de garder à l'esprit que tous les pays ne testent pas tous les lots consécutifs d'un fabricant.

- les tendances doivent être interprétées avec prudence
- demander des informations complémentaires au fabricant



# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2

## 6.2 Comparaison des résultats du fabricant avec ceux du Laboratoire national de contrôle

Les résultats du labo doivent être comparés à ceux du fabricant. Toute différence systématique doit être documentée. Toute différence de tendance doit être examinée et résolue en collaboration avec le fabricant. Le retard dans les essais doit être pris en considération (stabilité).

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2

## 7. Évaluation du lot et du processus décisionnel

### 7.1 Établissement des procédures de prise de décision

Définir les rôles et les responsabilités de l'autorité réglementaire et du laboratoire national de contrôle, en particulier lorsqu'il s'agit d'entités distinctes.

Un processus décisionnel formel doit être mis en place pour décider si le lot peut être libéré.

Un mode opératoire normalisé doit être mis en place pour décrire clairement le processus et les éléments requis pour la décision finale.

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2



- Un diagramme de processus de libération des lots doit être mis en place, décrivant le processus d'approbation des lots et les personnes responsables de chaque activité.
- Les procédures doivent couvrir les options utilisées : libération après examen du protocole sommaire uniquement et/ou libération après examen du protocole sommaire et essais indépendants par le Laboratoire national....

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2



L'examen sommaire du protocole doit être décrit ainsi que toutes les étapes de l'examen jusqu'à la conclusion finale sur le protocole sommaire.

Une conclusion écrite formelle concernant l'examen du protocole doit être produite.

Un mode opératoire normalisé doit décrire les critères d'acceptation des résultats des tests du laboratoire national de contrôle et la manière d'enregistrer tous les résultats des tests individuels dans le(s) certificat(s) d'analyse.

# WHO Guidelines: TRS 978- Annex 2

Une politique de réanalyse doit être élaborée conformément aux principes généraux d'assurance de la qualité, afin de garantir le traitement des résultats non conformes.

En outre, en cas de non-conformité, une enquête de traçabilité complète doit être menée (contacter le fabricant). En cas de dérogation, une procédure doit décrire le processus de prise de décision, y compris la documentation et les critères écrits à l'appui la décision prise (également dans le cas, par exemple, d'une situation d'urgence/de crise, d'un problème d'approvisionnement, etc. situation d'urgence/de crise, pénurie d'approvisionnement,...)



# OMCL TESTING

# OMCL Testing: QA

***Exemple d'Assurance Qualité : Les résultats OOS ou OOT doivent être signalés conformément aux SOP.***

Si les résultats sont hors spécifications ou hors tendance (8X ou 6T), une enquête est menée selon le principe des 5M (main-d'œuvre, machine, méthode/mesure, matériel, environnement) :

Le test peut être répété selon les modalités suivantes : La répétition maximale pour un test in vivo est de un ; deux fois pour les autres tests.

Tous les résultats valides doivent être pris en compte en tant que moyenne des résultats pour prendre la décision finale de libération.

Chaque libération avec un résultat OOS doit être scientifiquement justifiée et approuvée par un personnel autorisé.

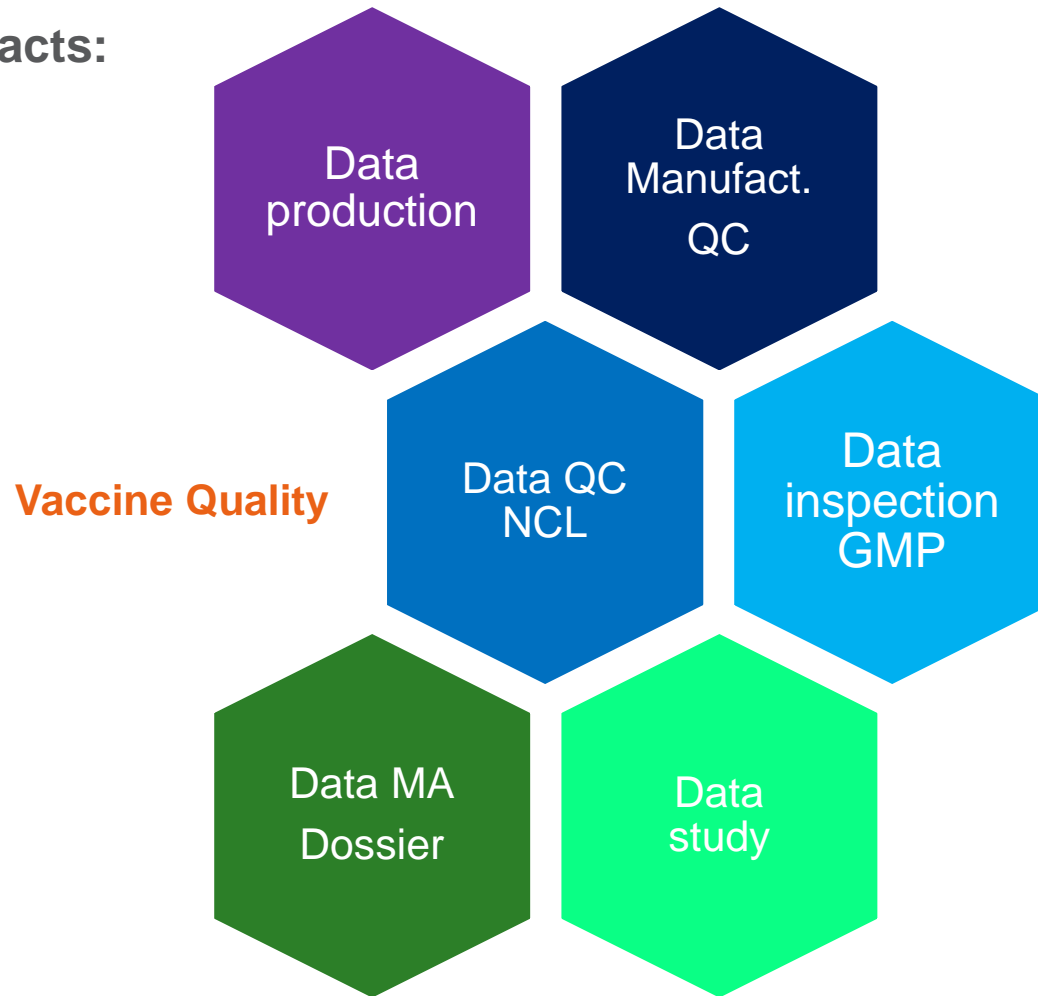
# OMCL testing: investigations

Action	QA system
Comment détecter et que faire avec OOS/OOT/Trendance	Décrire dans une procedure
Comment conduire une investigation	Décrire dans une procedure
Communication avec le fabricant	Enregistrer dans rapport investigation
Investigation fabricants	Enregistrer dans rapport investigation
Final decision basée sur faits	Décrire dans une procedure



# OMCL testing: Final decision

Based on facts:



# CONCLUSIONS

# Conclusions

Tout peut faire l'objet d'une tendance.

Choisissez le paramètre le plus approprié

Contrôler régulièrement les tendances (par exemple, 1, 2 ou 3 fois par an).

Prendre des mesures (enquête, modification du matériau de référence ou du matériel de laboratoire, étalonnage de l'équipement, etc.)

prendre la décision finale sur la libération du lot en se basant sur les faits.

Et décrire ces processus dans une procédure!



# Questions?



[lorenzo.tesolin@sciensano.be](mailto:lorenzo.tesolin@sciensano.be)  
[julien.auquier@sciensano.be](mailto:julien.auquier@sciensano.be)