

Inspecciones FDA



Inspecciones FDA

Como nos preparamos para una
inspección de la FDA ?

Inspecciones FDA

Tipos de inspección

- ***Pre-approval***
 - Pre-requisito para la aprobación y comercialización en US (ANDA/NDA).
 - Veracidad de la información incluida en el dossier:
Biobatches, estabilidad, validación métodos,...
- ***Post-approval / Rutina / Periódicas***
 - Cada 2-3 años (Análisis de riesgos)
 - CAPA de anteriores insp. (483 o informe PEI)
 - cGMP's
- ***For-cause***

Inspecciones adicionales por causas concretas

 - Efectos adversos
 - Reclamaciones
 - Retiradas del mercado

Inspecciones FDA



U.S. Food and Drug Administration



If you fail to respond to this notice before DD/MM/YY, your products may be refused entry into the United States.

To: MR.....(persona de contacto)

This is an official notification that the United States Food and Drug Administration (USFDA) is planning to conduct an inspection at your facility for compliance with USFDA requirements. We proposed to inspect your facility at a reasonable time and place, and in a reasonable manner, on **DD/MM/YY**.

Our records indicate that your facility is registered with the USFDA as manufacturing, preparing, propagating, compounding or processing drugs offered for consumption in the United States (U.S.), and is shipping drugs to the U.S. Please respond with suggested dates for this inspection.

The inspection will be conducted by **one or more investigators** from the USFDA to determine whether your facility is operating in accordance with the U.S. Food, Drug and Cosmetic Act, and regulations set forth in Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations that are applicable to the products you produce, and other laws that FDA enforces. FDA will need to conduct the inspection at your facility **during normal operating hours** when responsible personnel are available to provide FDA with adequate information about your operations and access to your processing and production records. We **expect that the facility will be operating during the inspection** so that our investigator can observe production activities.

Please confirm that the dates we propose for the inspection are acceptable. In addition, please include the following information in your response:

- Contact name, telephone and fax numbers for responsible person at your firm
- Mailing address for your company
- Address of manufacturing facilities
- Whether an English-speaking staff member or translator will be present during the inspection
- Complete the attached **Factory Profile Information** sheet and return it with your reply to this Notice of Inspection

Inspecciones FDA



U.S. Food and Drug Administration



After we receive your response, we will contact you to confirm and may **request your assistance in identifying the nearest airport, hotels, and transportation**. You will **NOT be responsible for any costs** incurred by USFDA related to this inspection.

If it is not possible for you to accommodate the inspection on the dates we propose, you must respond in writing why this time and place is not reasonable and propose a suitable time and place for the inspection.

Failure to reply to this notice before the stated deadline or to **unreasonably deny the inspection will be interpreted as a refusal to permit USFDA** to conduct the inspection at your facility. A failure on your part to accommodate reasonable inspection can be used by USFDA as evidence that your firm is failing to comply with FDA regulations. **Based on this evidence, FDA may refuse entry of your products into the U.S. until FDA is able to verify, through inspection, that they meet applicable U.S. requirements.**

YOU MUST RESPOND BEFORE D/MM/YY TO THESE ADDRESSES:

ORAHQDFFIIOBDRUGFIRMNOTIFICATION@fda.hhs.gov

Fax: 301-827-9791

12420 Parklawn Dr., Element BLDG., Rockville, MD 20857

Inspecciones FDA

A partir de este momento pasaran cosas..., algunas ...

❖ *Antes de la inspección*

❖ *Durante la inspección*

❖ *Después de la inspección*

Inspecciones FDA

❖ *Antes*

- *Definir el alcance*
- *Definir las áreas auditables y productos (sistemas, documentos,...)*
- *Definir equipo de la inspección*
- *Definir persona responsable de cada item: interlocutores y Back up's*
- *Uno o varios inspectores? Perfil?*

Inspecciones FDA

❖ *Antes*

Six-system Inspection Model (FDA – CDER)

- Quality System
- Production System
- Facilities & Equipment System
- Laboratory Controls System
- Materials System
- Packaging & Labeling System



Full inspection/ Abbreviated inspection (2 o 4 systems)

Inspecciones FDA

❖ *Antes*

➤ *Comunicación/organización interna*

- **Información a todos de la inspección.**
 - Seguridad
 - Dirección
 - Recursos humanos
 - Logística, almacenes...
 - Producción (programación de actividades, limpieza, vestimenta...)
 - Laboratorios /Calidad
 - Departamentos técnicos (para mantenimiento, validaciones, calibraciones...)
 - TIC – IT
 - Regulatory
 - Actividades externas contratadas (en su caso)
 - ...
- **Impacto sobre actividades programadas:** “La fábrica no parará”
- **Reserva salas de reuniones, salas de trabajo, transportes, comidas,...**

Inspecciones FDA

❖ *Antes*

➤ *Preparación*

- **Plan de acción de preparación:** auditorias internas y *Mock inspection* (simulacros de inspección)
- **Equipo de la inspección.**
 - **Front office:** personas que estarán en contacto directo con el inspector. Definición del "escort" del inspector.
 - **Representante oficial de la compañía. Papel de "enlace".**
 - **Interlocutor principal**
 - **Runner, writer**
 - Definición de "**speakers**": expertos para cada grupo de temas.
 - **Back office:** sin contacto directo, filtran, ordenan "tráfico"
 - **Intérpretes,** si fuera necesario

Inspecciones FDA

❖ *Antes*

- **Presentaciones / esquemas/ listados:**
 - Presentación de la Cia.; historia, productos, registros, organigramas...
 - Producto a auditar: proceso de fabricación y control (flow chart)
 - Aspectos generales GMP, por ejemplo:
 - Sistema de formación/capacitación
 - Validación / Qualificación (VMP): procesos, métodos de análisis, limpieza, ...
 - Mantenimiento, limpieza, calibración
 - Sistemas de gestión del reclamos, control de cambios, desviaciones y no-conformidades, CAPAS
 - Liberación de lotes
 - Homologación proveedores, auditorías,...
 - PQR,...
 - Aspectos específicos con el producto inspeccionado
 - Lotes fabricados lotes rechazados
 - Desviaciones, oos
 - Reclamaciones, recalls
 - Cambios,....

Inspecciones FDA

❖ Antes

No esperes un agenda 😞 !!!

Requested Documents

Due to time constraints, I am requesting the following information to be prepared in a binder at the beginning of the scheduled inspection:

1. Organizational chart
 - Corporate Management
 - QA/QC
 - Contact information of US Agent (including address/email/phone)
2. List of roles/responsibilities of the site's Key Management
3. List of subsidiaries and/or Headquarter sites
 - Location/address
4. List of U.S. marketed and/or approved drug products tested at this facility
 - Complete list of all products distributed to the United States in the last two years including, customer/location, lot numbers and quantities
5. List of U.S. products manufactured at this facility
 - Include U.S. approved drug products (if applicable)
 - Include DMFs (if applicable)
6. Schedule of production and testing during inspection:
 - Schedule of manufacturing
 - Schedule of sampling (example: IPC, water)
 - Schedule of laboratory analysis (chemistry/microbial)
7. SOP Table of Contents
 - Quality
 - QC Labs (chem./micro)
8. Written procedures to review:
 - Complaints, OOS, Deviations, Recalls
9. In Process flow charts and identify critical areas/steps of manufacturing (if applicable)
10. Previous FDA 483 observations w/corrective actions (if applicable)
11. Site Master File (if applicable)

For U.S. marketed products:

12. List of all OOS/Failures and Deviations (from 2011 – present)

Inspecciones FDA

❖ *Durante*

- *Recepción del inspector y acreditación*
- *Reunión inicial con presencia de la Dirección*
- *Front office (uno o más inspectores)*
- *Interlocutor/facilitador*
- *Back office*
- *Coordinación, orden, tiempos de respuesta*
- *Reunión final diaria con el inspector*
- *Reunión interna de trabajo*

Inspecciones FDA

- *Durante*
- **Recepción y Reunión inicial:**
- *“Who is in charge?”*
 - Recepción: todos avisados (incluso portería/seguridad). *Escort.*
 - Sala de reuniones (será la “oficina” del inspector)
 - Participantes.
 - Presentaciones (con tarjeta). Acreditación. Lenguaje corporal
 - Presentación de la Compañía
 - Instrucciones de seguridad (p.ej. alarmas).
 - Horario laboral.
 - Propuesta de agenda del inspector (No siempre).
 - Propuesta de visita a las instalaciones.
 - Atmósfera formal y cooperativa

Inspecciones FDA

- **Visita física a las instalaciones:**

PREVIO

- Disponible plano general en la sala de reuniones.
- Explicación de flujo de materiales y de personas.
- Explicación de la clasificación ambiental de las zonas, presiones,...
- Propuesta de circuito (aconsejable seguir flujo de materiales).
- Vestimenta.
- Aviso a los “acompañantes” de cada zona.
- Coordinación: explicaciones, preguntas y respuestas.

DURANTE

- Disponibilidad de documentación específica de cada zona:
 - Planos, job-descriptions, capacitación, PNT's, calibración, limpieza, lista de equipos, ...
- Información “on-time” a la back-room.

Inspecciones FDA

- *What does the inspector expect when he arrives at your site:*

Is the facility following cGMPs?

- Does the facility have **proper SOPs for all operations** and are they being **followed**?
- Is the **staff fully knowledgeable** and familiar with its procedures?
- Is there **proper documentation available** that shows it?.
- Are **Quality Systems** in place and running also **in stress situations** (i.e., deviations, complaints, OOS,...)?
- Are people transmitting **coherence**?

Inspecciones FDA

❖ *Durante*

Do's and don'ts during an FDA inspection

Inspecciones FDA

- Never give false data, **always tell the truth**
- Demonstrate **knowledge of and confidence** in your quality system
- Be prepared to show **to which process or SOP** the work you are performing **is tied**
- ONLY answer questions related to **your position and role**
- Answer only questions **you know** the answer to—otherwise say “I don’t know, but will follow up”
- Be aware: **restrict conversations** in front of the inspector (English or not)
- Refer to **pertinent documentation**, if possible
- Ensure you **understand the question** before answering

Inspecciones FDA

- ❑ Do not **volunteer additional information**—instead, you should answer questions to the point
- ❑ Do **not deny the obvious**
- ❑ Do **not promise things** if you are not sure you can deliver
- ❑ Do **not provide direct access to any electronic systems, not even “read-only” access**
- ❑ Do **not provide** self inspections reports, audit reports of sites and vendors, personnel records (other than training), or financial information
- ❑ Do **not argue** with the FDA
- ❑ Do **not allow FDA inspectors to freely do** any of the following:
 - ✓ Look through documents
 - ✓ Walk through the facility unescorted

Inspecciones FDA

- ❑ Inspectors use some “tricks” to pull information from you during the audit
 - ✓ **Silence**—there is a tendency for people to try to fill in voids with more information
- ❑ Be aware of what you are saying and doing: “*expresión no oral*”
 - ✓ Get a concerned look, shaking of the head, group consulting, stand around looking worried
- ❑ Don’t make the inspector **ask for information again**—do not wait to see if they forgot about the request
- ❑ Do **not interrupt** the investigator or other employees when they are speak
- ❑ Stick to the **facts** not opinions.





Inspecciones FDA

Trending topics

- Independencia y autoridad de la Unidad de calidad
- Data integrity (sistemas informáticos)
- Destrucción de documentos / evidencias
- Procedimientos de limpieza y su validación
- OOT/OOS
- Eficacia del Sistema de Calidad

Inspecciones FDA

❖ Después

			
<ul style="list-style-type: none">▪ Sin Form 483.▪ Autocomplacencia▪ Non relax !!!	<ul style="list-style-type: none">▪ Form 483.▪ Compañía responde (CAPA).▪ Revisada la contestación, FDA confirma si recomienda la aprobación o demanda más acciones a la compañía▪ timming en PAI!- FTF!.	<ul style="list-style-type: none">▪ Desv.criticas y respuesta no ok.▪ <i>Warning letter</i>, pública (www.fda.gov/foi/warning.htm):▪ Posible suspensión de comercialización o nuevos registros▪ Plan de adecuación.▪ Aceptación del CAPA y follow up▪ Nueva inspección	<ul style="list-style-type: none">▪ Desv. criticas y respuesta no ok.▪ Evaluación del riesgo como no subsanable.▪ <i>“Revocation of the approval”</i>.▪ En caso extremo personal responsable incluido en el <i>“Debarment list”</i>,

Inspecciones FDA

❖ *Después*

Análisis del resultado



- La inspección ha puesto de manifiesto **debilidades ya previamente conocidas y con acciones correctivas y preventivas puestas en marcha.**
 - **Sistema bajo control. Mejora continua.**
-



- La inspección ha puesto de manifiesto **debilidades ya previamente conocidas y sin acciones correctivas y preventivas puestas en marcha.**
 - **Sistema CAPA deficiente.**
-



- La inspección ha puesto de manifiesto **desviaciones no conocidas, requerimientos o criterios diferentes a los establecidos en la compañía.**
- **Sistema de Calidad y autoinspecciones deficiente.**

Inspecciones FDA

❖ *Después*

PERO SIEMPRE

..... TRABAJAR PARA LA SIGUIENTE!