

Comment remplir (et éviter) un formulaire 483 de la FDA

Aucun fabricant soumis à la réglementation FDA ne tient à recevoir un formulaire 483 à l'issue d'une inspection. Dans des industries aussi strictement contrôlées que la fabrication de produits pharmaceutiques et biotechniques ou d'appareils médicaux, la réception d'une liste de défauts peut porter atteinte de façon importante au système de gestion de la qualité de l'entreprise. Malheureusement, avec la récente augmentation du personnel de mise en application¹ et le nouveau délai de réponse au 483 – désormais 15 jours – il est clair que le service hausse son mandat exécutif. ²La probabilité de recevoir un 483 de post-inspection est maintenant plus grande que jamais.

Le présent article présente trois extraits représentatifs d'écarts fréquemment relevés dans les formulaires 483 récents. (Les noms sont ici omis, mais figurent dans les documents publics.)³ Chacun de ces écarts porte sur des conditions environnementales dans le cadre d'établissements de fabrication diverses – du manque de résultats d'étalonnage correctement documentés pour des appareils stériles de Classe 1 à un manque de contrôle de l'humidité lors de la fabrication d'appareils d'assistance au patient. Aucun des écarts mis en valeur ici n'est unique, mais tous sont évitables.



Au fur et à mesure qu'émergent de nouvelles technologies pour la surveillance et la documentation des environnements contrôlés, les exigences en terme de réglementations augmentent aussi.

A la suite des extraits, nous esquissons quelques bonnes pratiques en vue de l'élaboration d'une réponse appropriée, avec une liste de vérification en 10 points propre à faciliter la maîtrise du délai de réponse. Nous fournissons également des liens vers les conseils de la FDA pour les besoins d'une recherche ultérieure. Finalement, nous proposons quelques solutions susceptibles de simplifier et automatiser la surveillance, les alertes et les rapports requis des environnements régulés FDA.

Exemple d'écart n° 1

A un fabricant d'appareils médicaux :

« Les procédures applicables au contrôle des zones de fabrication et de stockage dans lesquelles les conditions environnementales seraient raisonnablement susceptibles d'avoir un effet nuisible sur la qualité des produits n'étaient pas suffisamment suivies [21 CFR 820.70(c)]. Des valeurs d'humidité relatives de 19 % et 20 % – qui tombent sous les limites... qui vous sont spécifiées – ont révélé des défaillances concernant vos zones de travail... »

Exemple d'écart n° 2

A un sous-traitant, fabricant d'appareils :

« Défaillance à tester, étalonner et standardiser correctement l'équipement utilisé pour la création, la mesure ou l'évaluation des données [21 CFR § 58.63]. Des enregistrements écrits adéquats ne sont pas conservés sur toutes les opérations d'inspection, entretien, essais, étalonnage et/ou standardisation. Spécifiquement, il n'y a pas d'enregistrement sur l'équipement utilisé au Laboratoire... pour l'examen du laboratoire (non-clinique) inspecté. »



Les paramètres critiques des installations de fabrication, traitement et stockage doivent être surveillés en continu. Surveillez-vous et enregistrez-vous les paramètres et les lieux nécessaires ?

Exemple d'écart n° 3

A un sous-traitant, fabricant d'appareils :

« Défaillance à établir et entretenir des procédures pour la surveillance et le contrôle des paramètres de process pour les process standard afin de s'assurer que les exigences spécifiées continuent d'être satisfaites comme requis par 21 C.F.R. § 820.75(b). Votre établissement n'a fait état d'aucune procédure pour la surveillance et le contrôle des paramètres de process utilisés au cours de la stérilisation ETO et de l'emballage de vos produits finis. Par exemple, nous avons observé lors de l'inspection que votre établissement enregistrait l'humidité relative (HR) dans la salle de traitement mais pas dans la chambre de stérilisation. Nous avons également observé que votre établissement ne tenait ou ne vérifiait pas les graphiques de l'enregistreur de température générés au cours du processus de stérilisation des implants stériles. »

La réponse à un 483 n'est pas obligatoire. Selon la FDA, c'est simplement « ... des observations d'inspection et n'est pas déterminant selon la FDA au sujet de votre conformité. » D'un certain point de vue, un 483 peut être considéré comme une offre d'aide non sollicitée en terme de difficultés de conformité. (Qui pourrait mieux vous aider

viewLinc Alarm Report

Alarm events from 2009-06-10 21:14:58 to 2009-06-13 21:14:58

Report generated on 2009-06-13 21:15:13

Included zones and channels: All Channels

Include alarm details: Yes

Summary

Activated alarms: 11

Deactivated alarms: 14

Acknowledged alarms: 16

Activation	Deactivation	Duration	Source	Description	Acknowledgement
2009-05-30 17:56:19	2009-06-11 07:14:38	11 days, 13 hours, 18 minutes, 19 seconds	Threshold: channel value greater than 60.0 RH for Channel Fz2 top RH (2) on Logger Freezer 1 (08052069) on Host kana	Threshold: Custom Alarm for Threshold channel value greater than 60.0 RH for Channel Fz2 top RH (2) on Logger Freezer 1 (08052069) on Host kana	door open
Details:					
2009-06-11 07:14:38			Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.		
2009-05-30 18:00:27	2009-06-11 07:14:35	11 days, 13 hours, 14 minutes, 7 seconds	Logger Freezer 1 (08052069) on Host kana	Comm Alarm: Default Communication Alarm for Logger Freezer 1 (08052069) on Host kana	sleep logger out for calibration
Details:					
2009-06-11 07:14:35			Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.		
2009-05-30 18:00:29	2009-06-11 07:17:32	11 days, 13 hours, 17 minutes, 3 seconds	Logger Fridge 1 upper (08102055) on Host kana	Logger Configuration Alarm: Default Logger Configuration Alarm for Logger Fridge 1 upper (08102055) on Host kana	delay logger start
Details:					
2009-06-11 07:17:32			Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.		
2009-05-01 08:29:58	2009-06-11 07:21:21	9 days, 22 hours, 51 minutes, 22 seconds	Threshold: channel value greater than -12.00 C for Channel Fz2 mid T (2) on Logger Freezer 2 (08101136) on Host kana	Threshold: Custom Alarm for Threshold channel value greater than -12.00 C for Channel Fz2 mid T (2) on Logger Freezer 2 (08101136) on Host kana	door open
Details:					
2009-06-11 07:21:21			Alarm condition no longer met. Deactivating alarm.		

Time zone: Pacific Daylight Time

Page 1 of 1

Un historique détaillé de tous les événements et changements est primordial pour prouver que les conditions environnementales sont surveillées en continu et entièrement documentées.

que l'organisme exécutif ?) Cependant, ne pas répondre vite et soigneusement peut entraîner un examen approfondi susceptible de se traduire par des avertissements et une action contraignante ultérieure. De plus, toutes les lettres d'avertissement (Warning Letters) sont publiées sur le site de la FDA⁴ au format html et de ce fait sont indexées par les moteurs de recherche. Dès que vous avez reçu un 483, tout ce qu'il y a à faire est de taper [nom de votre société] + FDA (ou 483) dans la boîte de recherche pour vous trouver – probablement dans les tout premiers résultats.

Conseils de formulation de réponse un à 483

Votre réponse initiale doit comporter trois étapes : elle doit établir la crédibilité, elle doit démontrer la reconnaissance des observations et une compréhension des exigences spécifiques référencées, et elle doit montrer que votre établissement s'est engagé dans la ou les actions correctives.

Vous pouvez prouver votre engagement en étendant votre champ d'action à l'ensemble des services, indépendamment de leurs délimitations théoriques. Pour ce faire, assurez-vous d'inclure une déclaration de tous les chefs de département ou d'équipe concernés traitant brièvement (mais spécifiquement) chaque observation. Chaque observation doit faire l'objet d'une action corrective – planifiée ou déjà accomplie – qui doit être faisable et réalisable dans un cadre temporel prédéterminé. Exposez le calendrier ainsi que le personnel concerné.

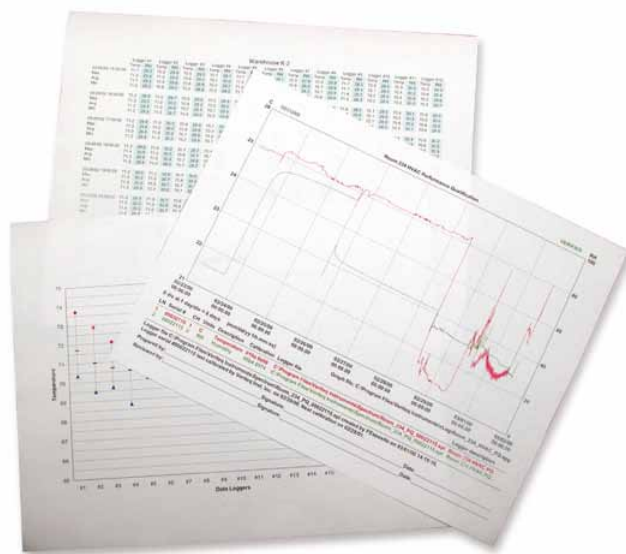
Ci-après sont exposées en 10 points – certains simples, d'autres un peu plus complexes – les principes permettant de répondre de manière appropriée à un 483 :

1. Produisez votre réponse à temps et par écrit. Vous disposez de 15 jours ; veillez ainsi à ce que la correction finale et l'édition soient faites au moins au jour 10.
2. Dans le premier paragraphe, exposez explicitement votre compréhension de la réglementation de la FDA et votre volonté de vous y conformer. Comment ? Constatez simplement que votre société entreprend immédiatement l'action corrective. Puis élaborez.
3. Répondez individuellement à chaque point abordé dans le formulaire. Soyez spécifique. Ne cherchez pas à résoudre toutes les questions en un seul paragraphe, ce qui pourrait entraîner le rejet de votre réponse et provoquer une action ultérieure de la part de la FDA. Précisez une action corrective et un calendrier pour chaque observation.
4. Répondez en fonction de l'importance. Priorisez les observations ayant l'impact le plus probable sur la qualité des produits. Ces observations peuvent ne pas être les premières sur le Formulaire 483, mais elles doivent être les premières de votre réponse.
5. Soyez précis mais concis. Plutôt que d'exposer comment chaque défaut est apparu, esquissez comment et quand il sera corrigé. Annexe une documentation de l'engagement d'action corrective de la personne qui en répondra, de préférence signée par cette personne.
6. Exposez des faits positifs ; évitez un langage impliquant erreur. Abordez chaque point du 483 comme l'opportunité d'un réglage plus fin des systèmes et du personnel attachés à la qualité et à la conformité.
7. Incluez tous les documents de référence à l'appui de l'action corrective entreprise. Par exemple, « <votre entreprise> va utiliser un système de surveillance en continu de Vaisala pour la production de rapports sur la température à intervalles de 10 minutes, mois par mois... » et annexe un exemple de rapport. Les spécifications des produits, les protocoles et les plans d'étalonnage peuvent être joints à l'appui de l'exposé des actions correctives.
8. Si vous estimez qu'un point du 483 était un incident isolé, signalez-le dans votre réponse. Assurez-vous que vos données sont exactes. Dans le cas d'une observation erronée, une démarche officielle de résolution d'un différend est indiquée dans le document de la FDA intitulé Guidance for Industry - Formal Dispute Resolution: Scientific and Technical Issues Related to Pharmaceutical CGMP.⁵
9. Soyez proactif. Remettez en question et réévaluez vos programmes de mise en conformité internes – Pourquoi les déficiences signalées par le 483 n'ont-elles pas été détectées de manière interne ? Notez ce point dans votre lettre, en faisant état de votre engagement au regard de la gestion des CQ/AQ. Le guide ultime quant

à ce que veulent les inspecteurs de la FDA (du moins en théorie) est le "Investigations Operations Manual"⁶ de la FDA accessible à <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>

10. Si vous avez besoin d'une clarification, demandez-la – par écrit et auprès du bon service. Dans l'idéal, quand l'inspecteur vous a remis le formulaire 483 à l'issue de l'inspection, vous lui avez posé un certain nombre de questions en vue de clarifier votre compréhension sur chaque point. Efforcez-vous d'obtenir les clarifications sur chaque observation avant que l'inspecteur quitte votre établissement et prenez des notes lors de ses explications. Si vos questions touchent à un point politique, contactez le bureau central de la FDA (plutôt que votre représentant de la FDA local, les politiques se déterminant au niveau du bureau central).
- 10.5 Il se peut que vous ayez besoin d'un expert de l'industrie. Il existe de nombreuses entreprises spécialisées dans la création et la mise en œuvre de stratégies réglementaires, en partant du tout début ou à partir de vos systèmes de qualité et de conformité réglementaire existants. Si cela est rentable, il peut valoir la peine de louer les services de quelqu'un sachant comment faire les choses correctement.

La conformité FDA se faisant de plus en plus complexe, de nombreuses entreprises se sont créées afin de fournir des solutions dans les domaines classiques de la réglementation tels que la réponse aux demandes de renseignements de la FDA et l'aide à l'organisation de réunions de la FDA, l'analyse et l'élimination des écarts réglementaire, les audits BPL/BPF internes et les inspections avant approbation.



Des rapports peuvent être personnalisés en fonction des besoins de la société, mais une fois configurés ils devraient être standardisés et généralisés.

Eviter les 483 dans les environnements contrôlés

Dans l'idéal, une inspection est la bienvenue pour démontrer que vos environnements régulés et instruments sont en permanence conformes. Un système automatisé de surveillance et d'alarme mesurant avec précision et enregistrant les données au point de mesure peut garantir l'efficacité, l'optimisation de votre AQ/CQ et le tenir prêt à toute évaluation critique, interne ou externe. Les enregistrements et rapports susceptibles d'être produits par ce type de système peuvent constituer une partie de votre réponse détaillée face aux préoccupations qualitatives avancées dans un 483 ou – de préférence encore – prévenir toute observation pour absence de documentation au cours de l'inspection.

Par exemple, l'extrait du 483 relatif à un appareil d'assistance au patient signalait « Des valeurs d'humidité relatives de 19 % et 20 % – qui tombent sous les limites... qui vous sont spécifiées ». Un système de surveillance en continu assurerait la mémorisation sûre et sécurisée des données d'humidité relative enregistrées et aisément consultables pour une période donnée. Les enregistreurs de données sont équipés de batteries, mémoires et capteurs internes pouvant continuer d'enregistrer les conditions en cours au point de mesure, ce qui rend les données insensibles aux coupures de réseau ou de courant. Le fait de savoir répondre à une inspection avec des enregistrements sans failles peut modérer le risque de tout reproche pour enregistrements inappropriés.

La réponse à l'extrait de 483 adressé à un laboratoire d'essais a constaté que « ...les températures... seront enregistrées manuellement... chaque chercheur [sera]

responsable de la vérification de la température... [et] de l'enregistrement quotidien des températures ». Un système de surveillance en continu éliminerait la corvée de l'enregistrement manuel des données. De plus, un système avec alarme assurerait une protection 24/7 et toutes les données archivées seraient aisément accessibles et consultables.

En ce qui concerne l'observation relative au sous-traitant fabricant d'appareils médicaux, le défi de ne pas avoir correctement documenté ou vérifié les conditions de température et d'humidité relative pourrait être résolu par un système assurant une surveillance à distance, tous les sites étant accessibles pour contrôle via un navigateur Internet.

Certaines sociétés continuent d'utiliser des enregistreurs graphiques ou des méthodes manuelles pour suivre la température et l'humidité. Les aspects liés à ces méthodes dépassent le cadre du présent article ; mais un nombre croissant d'établissements automatisent les processus d'assurance et contrôle de qualité pour optimiser les ressources tout en garantissant la conformité, car le fait de se fier à des technologies anciennes reste problématique.

La FDA, avec ses « recommandations insistantes » ne peut obliger les sociétés à se hisser à un niveau de technologie donné. Mais s'engager à utiliser les meilleurs instruments et systèmes de l'industrie peut éviter le moindre doute quant à l'engagement d'une société au regard de la qualité.

Pour plus d'information sur les systèmes de surveillance en continu, contactez HYPERLINK "mailto:veriteqinfo@vaisala.com" **sales@vaisala.com** ou appelez au numéro vert ++ 33 (0) 800 67 67 26 . Visitez-nous en ligne à HYPERLINK "http://www.veriteq.com/index.htm" **vaisala.com/lifescience-hitech**

Sources:

¹ Des parties du présent article sont extraites, avec permission, de deux documents: 1) **“FDA 483 Responses – Compliance Considerations”** de Richard Poska et Ballard Graham, tel que publié dans le Journal of Validation Technology, Winter 2010 “ disponible par souscription à <http://www.gxpanidjvt.com/ivtnews/templates/IVTNews.aspx?articleid=1896&zoneid=27> et

² l'exposé de la FDA **“Writing An Effective 483 Response”** présenté par Anita Richardson, Associate Director for Policy, Office of Compliance & Biologics Quality, à la 5e Conférence annuelle RI Pharma de la FDA University, en janvier 2009, disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM102921.pdf>

³ De la page web de la Warning Letter de la FDA : **“Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations”** <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/warningletters/wlSearchResult.cfm?filter=temperature&sortColumn=&qryStr=21+CFR+Part+11>

³ Voir les Archives électroniques ORA FOIA à: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>

⁴ Voir ORA FOIA: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>

⁵ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070279.pdf>

⁶ **“Investigations Operations Manual”** <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>

VAISALA

Pour plus d'informations, rendez-vous sur notre site www.vaisala.fr ou écrivez-nous à l'adresse sales@vaisala.com

Ref. B211111FR-A ©Vaisala 2011

Le présent matériel est soumis à la protection du copyright, tous les droits étant conservés par Vaisala et chacun de ses partenaires. Tous droits réservés. Tous les logos et/ou noms de produits constituent des marques de Vaisala ou de ses partenaires. Il est strictement interdit de reproduire, transférer, distribuer ou stocker les informations contenues dans la présente brochure, sous quelque forme que ce soit, sans le consentement écrit préalable de Vaisala. Toutes les spécifications – y compris techniques – sont susceptibles d'être modifiées sans préavis.