

## Como responder (e evitar) o formulário 483 do FDA

*Nenhum fabricante regulamentado pelo FDA gostaria de receber um formulário do tipo 483 no final de uma inspeção. Neste tipo de indústrias, rigorosamente controladas, como a fabricação de dispositivos farmacêuticos, de biotecnologia e médicos, receber uma lista de deficiências pode ser um duro golpe para o seu sistema de qualidade. Infelizmente, com o recente aumento dos agentes responsáveis pela execução e o tempo de resposta do novo 483, agora 15 dias – fica evidente que a agência está intensificando seu mandato de execução<sup>2</sup>. A probabilidade de receber uma postagem de inspeção-483 é agora mais provável do que nunca.*

O artigo seguinte apresenta três trechos que representam desvios comuns observados recentemente no Formulário 483s. (Os nomes foram deixados de fora neste artigo, mas é uma questão de registro público). <sup>1</sup>Cada um destes desvios envolveram condições ambientais em uma variedade de configurações de produção - a partir de falha em documentar os resultados de calibração de dispositivos "estéreis



*Assim como as tecnologias surgem para monitorar e documentar ambientes controlados, as expectativas de reguladores aumentam.*

de Classe 1 até uma falta de controle de umidade na fabricação de dispositivos auxiliares ao paciente. Nenhum dos desvios extraídos aqui são únicos, mas todos são evitáveis.

Após os trechos do 483, descreveremos algumas das melhores práticas para criar uma resposta adequada, proporcionando-lhe uma lista de 10 pontos que devem fazer os quadros de tempo de

resposta do 483 mais controláveis. Nós também fornecemos links para guias de agências e para novas pesquisas. Por fim, apresentamos algumas soluções que podem simplificar e automatizar o seu monitoramento, alarme e requisitos de informação para ambientes regulamentados pelo FDA.

## Desvio de amostra #1

Para um fabricante de dispositivos médicos:

*"Procedimentos para o controle da produção e áreas de armazenamento, onde as condições ambientais poderiam ser razoavelmente esperadas a ter um efeito adverso na qualidade do produto, não foram seguidas adequadamente [21 CFR 820,70 (c). As leituras de umidade relativa de 19% e 20% - que estão abaixo do seu limite ... especificado - foram reveladas falhas de investigação na área de trabalho..."*

## Desvio de amostra #2

Para um laboratório de testes:

*"Falha ao testar adequadamente, calibrar e padronizar os equipamentos utilizados para a geração, medição ou avaliação de dados. [21 CFR § 58,63]. Registros escritos adequados não são mantidos com todos os equipamentos de inspeção, manutenção, ensaios, calibração e / ou operações de normalização. Especificamente, não há registros de manutenção do equipamento no Laboratório ... que foram usados para o estudo de laboratório inspecionado não-clínicos."*



*A produção, processamento e armazenamento devem ser monitorados continuamente para parâmetros críticos. Você está monitorando e gravando os parâmetros e os locais necessários?*

## Desvio de amostra #3

Para um contrato do fabricante de dispositivo:

*"Houve falha ao estabelecer e manter procedimentos de monitorização e controle dos parâmetros de processo para os processos padrão a fim de assegurar que os requisitos continuem a ser cumpridos, conforme exigido pelo CFR 21- § 820,75 (b). Sua empresa não apresentou nenhum procedimento para o monitoramento e controle dos parâmetros de processo utilizados durante a esterilização ETO e embalagem dos seus dispositivos finais. Por exemplo, durante a inspeção observou-se que a sua empresa estava gravando a umidade relativa do ar (UR) na sala de processamento e não a UR na câmara de esterilização. Observamos também que sua empresa não estava mantendo*

| 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 07:14:36 | 11 days, 13 hours, 19 minutes, 19 seconds       | Threshold: channel value greater than 60.0 RH for Channel Fz2 RH (2) on Logger Freezer 1 (0802095) on Host kana      | Threshold: Custom Alarm for Threshold: channel value greater than 60.0 RH for Channel Fz2 RH (2) on Logger Freezer 1 (0802095) on Host kana      | door open                       |  |
| <b>Details:</b>              |                     |   |  |  |                                 |  |
| 2009-06-11 07:14:36          | 2009-06-11 07:14:36 | Alarm condition no longer met                   | Deactivating alarm.  | Logger Freezer 1 (0802095) on Host kana  | swap logger out for calibration |  |
| <b>Details:</b>              |                     |   |  |  |                                 |  |
| 2009-05-30 18:00:27          | 2009-06-11 07:14:35 | 11 days, 13 hours, 14 minutes, 7 seconds        | Logger Fridge 1 upper (08102055) on Host kana  | Comm Alarm: Default Communication Alarm for Logger Freezer 1 (0802095) on Host kana  | delay logger start              |  |
| <b>Details:</b>              |                     |   |  |  |                                 |  |
| 2009-06-11 07:14:35          | 2009-06-11 07:14:35 | Alarm condition no longer met                   | Deactivating alarm.  | Logger Fridge 1 upper (08102055) on Host kana  | delay logger start              |  |
| <b>Details:</b>              |                     |   |  |  |                                 |  |
| 2009-06-11 07:17:32          | 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              |  |
| <b>Details:</b>              |                     |   |  |  |                                 |  |
| 2009-06-11 07:17:32          | 2009-06-11 07:17:32 | Alarm condition no longer met                   | Deactivating alarm.  | Logger Fridge 1 upper (08102055) on Host kana  | delay logger start              |  |
| 2009-06-01 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                       |  |
| <b>Details:</b>              |                     |   |  |  |                                 |  |
| 2009-06-11 07:21:21          | 2009-06-11 07:21:21 | Alarm condition no longer met                   | Deactivating alarm.  | Logger Freezer 2 (08101136) on Host kana   | door open                       |  |

*Uma história detalhada de todos os acontecimentos e mudanças é fundamental para provar que as condições ambientais são constantemente monitorados e devidamente documentadas.*

*ou mesmo revisando os prontuários registradores de temperatura gerados durante o processo de esterilização de implantes estéreis."*

Não há exigências regulamentares para responder a um 483. Segundo a agência, elas são apenas "... observações de inspeção, e não representam uma determinação da Agência final sobre seu cumprimento." De uma certa perspectiva, um 483 pode ser visto como uma oferta não solicitada para ajudá-lo com seus problemas de cumprimento das normas. (Quem melhor para ajudar do que o aplicador?). No entanto, não respondendo rapidamente e com cuidado pode resultar em uma investigação aprofundada que pode levar a advertências e outras medidas de aplicação. Além disso, todas as cartas de advertência são postados no site do FDA em formato html e, como tal, são indexadas pelos buscadores. Depois de receber um 483, tudo que alguém precisa fazer é digitar [Nome da sua Empresa] + FDA (ou 483) na caixa de pesquisa, e lá estará você, provavelmente no topo dos resultados.

## 10.5 Dicas para formatação de respostas para o 483

Sua resposta inicial deve satisfazer três quesitos: Deve estabelecer a credibilidade, deve demonstrar o reconhecimento das observações e um entendimento dos requisitos específicos de referência e deve demonstrar que sua instalação está empenhada em ações corretivas, toda e qualquer.

Você pode mostrar o compromisso trabalhando com outros departamentos. Para fazer isso, certifique-se de incluir uma declaração de todos os chefes de departamentos competentes ou líderes de equipe que de maneira resumida (mas especificamente) abordam cada observação. Cada observação deve ter uma ação corretiva.

– planejadas ou realizadas – e deve ser viável e entregue dentro de um determinado espaço de tempo. Inclua na lista o prazo para execução, bem como as pessoas relevante.

Aqui estão 10 passos – alguns simples, outros um pouco mais complexos – para responder adequadamente a um 483:

1. Tenha a sua resposta no prazo e por escrito. Você tem 15 dias, desse modo, assegure-se que a prova final e edição de material sejam feitas no máximo até 10 dias.
2. No primeiro parágrafo da carta de resposta, seja explícito em sua compreensão e desejo de cumprir com os regulamentos da FDA. Como? Basta afirmar que sua organização tomará as medidas corretivas imediatas. Em seguida, elabore ...
3. Responda individualmente a cada item que foi endereçado no formulário. Seja específico. Não tente resolver todas as questões em um parágrafo ou a sua resposta pode ser rejeitada, alertam as novas ações do FDA. Forneça uma ação corretiva e um tempo determinado para cada observação.
4. Responda pelo grau de importância. Priorize as observações que são mais propensas a impacto na qualidade do produto. Estas não podem ser os primeiros itens no formulário 483, mas eles devem ser o primeiro na sua resposta.
5. Seja detalhado, porém conciso. Faça um esboço de como e quando cada deficiência será corrigida, ao invés de como aconteceu a deficiência. Forneça a documentação de um compromisso de ação corretiva da pessoa responsável, de preferência assinado por essa pessoa.
6. Utilize afirmações positivas, evite linguagem que implique culpa. Esclareça cada item no formulário 483 como uma oportunidade para afinar os sistemas de qualidade e conformidade e de pessoal.
7. Inclua todos os documentos de referência para apoiar as ações corretivas tomadas. Por exemplo, "<Sua empresa> vai usar o sistema de monitorização contínua da Vaisala para fornecer relatórios sobre a temperatura em intervalos de 10 minutos, mês a mês ..." e fornecer um relatório de exemplo. As especificações, protocolos e planos de calibração podem ser oferecidos em apoio da ações corretivas.
8. Se você acha que um item de 483 foi um incidente isolado, faça uma observação na sua resposta. Certifique-se de que seus dados sejam precisos. Se uma observação foi um erro, há um processo formal de resolução de litígios delineado no relatório da agência "Orientação para a Indústria – Resolução de disputas formais: Questões científicas e técnicas relacionadas a CGMP farmacêutica. "

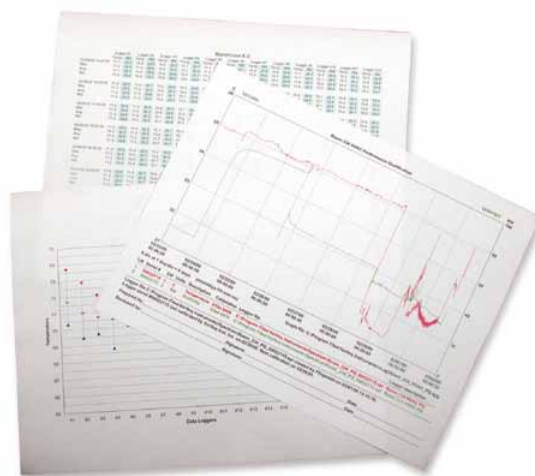
9. Seja proativo. Reavalie seus programas internos de conformidade - Porque irregularidades no 483 não foram detectadas internamente? Mencione esse fato na sua carta de resposta, destacando o seu compromisso com a gestão de auditoria QC / QA. O guia definitivo que os inspetores do FDA estão procurando (pelo menos em teoria) é o "Manual de Operações de Investigações" da agência, acessível em:

<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>

10. Se precisar de esclarecimentos, procure – por escrito e da parte correta. De preferência, após a inspeção, quando o investigador lhe der o formulário 483 você pode aproveitar a oportunidade para fazer todas as perguntas necessárias a fim de esclarecer o seu entendimento sobre cada item. Tente ser claro sobre cada observação, antes de o inspetor deixar as suas instalações e fazer anotações enquanto este está explicando as observações. Se suas perguntas envolvem a política da empresa, contacte a matriz da FDA (ao invés de seu representante local da FDA porque a política da empresa está definida na matriz).

10.5 Você pode precisar de um perito da indústria. Há muitas companhias que se especializam na criação e implementação de estratégias de regulação, seja a partir do zero ou a partir de sua qualidade e sistemas existentes de regulamentação. Se valer a pena fazer, pode ser sensato contratar um especialista.

Como o atendimento à FDA se torna mais complexo, muitas empresas foram criadas para oferecer soluções em áreas comuns de regulamentação, como exemplo: resposta a consultas de agências e auxílio com as reuniões das agências, análise de lacunas regulatórias e de remediação, auditoria interna GLP / GMP e inspeções para pré-aprovação.



Os relatórios podem ser personalizados para atender as necessidades da sua organização, mas uma vez configurado, deve ser consistente e padronizado.

## Evitando 483s em Ambientes Controlados

De preferência, dê as boas vindas a uma inspeção para mostrar como seus ambientes regulados e equipamentos estão sempre em total conformidade. Um monitoramento automatizado e sistema de alarme que mede com precisão e registra os dados no ponto de medição – pode fazer o seu QA / QC ser eficiente, ótimo e pronto para qualquer avaliação crítica, interna ou externa. Os registros e relatórios que este tipo de sistema deve fornecer pode fazer parte de sua resposta detalhada a questões de qualidade descritos em uma carta modelo 483, ou, de preferência, impedir qualquer observação das condições não documentadas durante uma inspeção.

Por exemplo, o 483 salientou neste artigo, sobre um dispositivo de assistência ao paciente afirmou: *"As leituras de umidade relativa de 19% e 20% - que estão abaixo do seu limite especificado..."* Um sistema de monitoramento contínuo proporcionaria seguramente gravação de dados de umidade relativa sem lacunas gap-free em registros que podem ser armazenados e recuperados facilmente, para um determinado intervalo de tempo. Os registradores que estão equipados com baterias internas, memória e sensores podem continuar a registrar as condições no ponto de medição, que processa os dados imunes a falhas de rede ou de energia. Provendo uma inspeção com registros sem lacunas pode reduzir o risco de todas as observações dos registros inadequados.

No trecho do laboratório, o observador declarou: *"...temperaturas...serão registradas manualmente... cada pesquisador e registrar as temperaturas diariamente..."*

*registro das temperaturas diárias"* Um sistema de monitoramento automatizado retiraria a responsabilidade dos indivíduos que fazem os registros dos dados manualmente. Além disso, um sistema de alarme permite proteção 24 h/dia e todos os dados arquivados são facilmente acessíveis para avaliação .

Em relação ao comentário do contrato sobre o fabricante do dispositivo médico, o desafio de não ter devidamente documentados ou revisadas as condições de temperatura e umidade relativa do ar seria resolvido com um sistema que pode ser monitorado remotamente, com todos os locais acessíveis para revisão via web browser.

Algumas organizações ainda usam gravadores de gráficos ou métodos manuais para rastrear dados de temperatura e umidade. Os problemas com estes métodos estão além do escopo deste artigo. Como mais empresas automatizam a garantia do controle de qualidade dos processos para otimizar recursos, e ao mesmo tempo mantendo a conformidade, mas dependendo de tecnologias antigas, isso é e continuará sendo problemático.

O FDA, com a suas "exigentes recomendações", não pode insistir que as organizações atualizem para uma determinada tecnologia. Mas, o compromisso de usar a melhor instrumentação e sistemas da indústria, podem afastar dúvidas sobre o compromisso da organização com a qualidade.

Para obter maiores informações sobre o sistema de monitorização contínua, contate: **rejane.smith@vaisala.com** ou ligue para 0800-891-7392. Visite-nos online no site **vaisala.com/veriteq**

## Sources:

<sup>1</sup> Parts of this article were sourced from two documents **1) "FDA 483 Responses – Compliance Considerations"** cited with permission by the authors: Richard Poska and Ballard Graham, as published in the Journal of Validation Technology, Winter 2010 available with subscription at: <http://www.gxpanjdvt.com/ivtnews/templates/IVTNews.aspx?articleid=1896&zoneid=27> and

<sup>2</sup> **"Writing An Effective 483 Response"** also cited with permission, was presented by Anita Richardson, Associate Director for Policy, Office of Compliance & Biologics Quality at the 5th Annual FDA University RI Pharma Conference, January 2009 available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM102921.pdf>

<sup>3</sup> **"FDA's Enforcement Crackdown To Increase Inspections, Delays"**, Drug GMP Report - Issue No. 210, January 2010;

[http://img.en25.com/Web/Vaisala/FDAnews\\_Enforcement\\_Crackdown\\_article.pdf](http://img.en25.com/Web/Vaisala/FDAnews_Enforcement_Crackdown_article.pdf)

<sup>3</sup> From the FDA's Warning Letter web page: **"Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations"** <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/warningletters/wlSearchResult.cfm?filter=temperature&sortColumn=&qryStr=21+CFR+Part+11>)

<sup>4</sup> See the ORA FOIA Electronic Reading Room at: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>

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

<sup>6</sup> "Investigations Operations Manual" <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>

# VAISALA

Para maiores informações, visite [br.vaisala.com](http://br.vaisala.com) ou contate-nos [sales@vaisala.com](mailto:sales@vaisala.com)

Ref. B211111PT-A ©Vaisala 2011

Este material é sob proteção de direitos autorais, com todos os direitos autorais retidos pela Vaisala e seus colaboradores individuais. Todos os direitos reservados. Quaisquer logotipos e/ou nomes de produtos são marcas registradas de Vaisala ou dos seus colaboradores individuais. A reprodução, transferência, distribuição ou armazenamento de informação contida nesta brochura em qualquer forma, sem o consentimento prévio escrito da Vaisala, é estritamente proibida. Todas as especificações - incluindo as técnicas - são sujeitas às mudanças sem a notificação.