

Wie reagiere ich auf (und vermeide) Formblatt 483 der FDA?

Kein Hersteller, der FDA-Bestimmungen unterliegt, möchte am Ende einer Inspektion das Formblatt 483 erhalten. In derartig streng kontrollierten Bereichen wie der Herstellung von Arzneimitteln und medizinischen Geräten oder der Biotechnologie kann der Erhalt einer Mängelliste für Ihr Qualitätssystem erheblichen Schaden bedeuten. Durch die Aufstockung des Strafverfolgungspersonals¹ und dem neu festgelegten Zeitraum für die Beantwortung des Formblatts 483, nunmehr 15 Tage, hat die Behörde ganz deutlich ihr Mandat zur Rechtsdurchsetzung verstärkt². So ist die Wahrscheinlichkeit nach einer Inspektion ein Formblatt 483 zu erhalten höher als jemals zuvor.

Der nachfolgende Artikel stellt Ihnen drei Auszüge aus kürzlich ausgefertigten Formblättern 483 vor, die sich auf häufig festgestellte Abweichungen beziehen. (Die Namen der Unternehmen werden hier nicht genannt, sind aber in öffentlichen Verzeichnissen zugänglich). Alle Abweichungen beziehen sich auf Umgebungsbedingungen in unterschiedlichen Fertigungsbereichen. Sie beziehen sich auf das Fehlen oder die unsachgemäße Dokumentation von Kalibrierergebnissen für sterile Medizinprodukte Klasse I bis hin zu fehlender Kontrolle der Luftfeuchte bei produzierten patienten unterstützenden Geräten. Keines der hier vorgestellten Beispiele



Die Entwicklung von Technologien zur Überwachung und Dokumentation von kontrollierten Umgebungsbedingungen führt zu immer höheren Erwartungen der Regulierungsbehörden.

ist ein Einzelfall, aber alle wären vermeidbar.

Im Anschluss an die Auszüge aus diesen Typ 483 Formblättern finden Sie einige Hinweise, wie Sie bei der Beantwortung vorgehen und Ihre Antwort verfassen sollten. Eine Zehn-Punkte-Liste soll Ihnen die Beantwortung des Formblatts 483 innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens erleichtern. Darüber hinaus finden Sie Links zu Seiten mit Empfehlungen der Behörde sowie zur weiteren Recherche. Abschließend finden Sie einige Lösungsvorschläge, die Ihre Überwachungs-, Alarm- und Berichtsanforderungen für FDA-regulierte Umgebungen vereinfachen und automatisieren können.

Abweichung Beispiel 1

An einen Hersteller von medizinischen Geräten:

“Verfahren zur Überwachung der Produktions- und Lagerbereiche, in denen davon ausgegangen werden kann, dass Umgebungsbedingungen die Produktqualität beeinträchtigen könnten, wurden nicht hinreichend eingehalten. [21 CFR 820.70(c)]. Messwerte der relativen Feuchte von 19 % und 20 % -die unterhalb Ihrer vorgegebenen ... Grenzwerte liegen-wurden in den Arbeitsbereichen, die einer Fehleruntersuchung unterzogen worden sind, festgestellt ...”

Abweichung Beispiel 2

An ein Prüflabor:

“Nichteinhaltung einer angemessenen Prüfung, Kalibrierung und Standardisierung von Geräten, die für die Erstellung, Messung und Auswertung von Daten verwendet werden. [21 CFR § 58.63]. Es werden keine angemessenen schriftlichen Aufzeichnungen zu Prüfungs-, Kalibrier- und/oder Standardisierungsvorgängen aller Geräteüberprüfungen geführt. Im ... Labor gibt es insbesondere keine Aufzeichnungen über die Wartung der Geräte ..., die für die untersuchte nichtklinische Studie verwendet wurden.”



Kritische Parameter von Einrichtungen zur Herstellung, Verarbeitung und Lagerung müssen ständig kontrolliert werden. Kontrollieren und erfassen Sie alle notwendigen Parameter und Standorte?

Abweichung Beispiel 3

An einen Auftragsgerätehersteller:

“Nichteinhaltung der Einführung und Aufrechterhaltung von Verfahren zur Überwachung und Kontrolle von Prozessparametern für Standardprozesse, um die in 21 C.F.R. § 820.75(b) festgelegten Anforderungen auch weiterhin zu erfüllen. Ihre Firma hat keine Verfahren für die Aufzeichnung und Kontrolle von Prozessparametern während der ETO-Sterilisierung und Verpackung der fertigen Produkte vorgelegt. Während der Inspektion wurde beispielsweise beobachtet, dass Ihre Firma die relative Feuchte (rF) im Prozessraum, aber nicht in der Sterilisationskammer protokolliert. Außerdem wurde beobachtet, dass Ihre Firma die Aufzeichnungen der Temperaturschreiber, die während der Sterilisation von sterilen Implantaten angefertigt wurden, weder eingepflegt noch überprüft hat.”

Es besteht eine gesetzliche Verpflichtung, das Formblatt 483 zu beantworten. Nach Angaben der Behörde sind die dort aufgeführten Punkte lediglich "...während der Inspektion gemachte Beobachtungen und stellen keine abschließende Festlegung der Behörde hinsichtlich Ihrer Einhaltung der Bestimmungen dar." In gewisser Weise kann das Formblatt 483 als ein unaufgefordertes Angebot

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	2009-05-11 07:14:38	11 days, 13 hours, 18 minutes, 19 seconds	Threshold: channel value greater than 80.0 RH for Channel F#2 top RH (2) on Logger Freezer 1 (08052099) on Host kana	Threshold: Custom Alarm for Threshold channel value greater than 80.0 RH for Channel F#2 top RH (2) on Logger Freezer 1 (08052099) 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 (08052099) on Host kana	Comm Alarm: Default Communication Alarm for Logger Freezer 1 (08052099) on Host kana	keep 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, 81 minutes, 22 seconds	Threshold: channel value greater than -12.00 C for Channel F#2 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 F#2 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.		

Eine genaue Aufzeichnung aller Ereignisse und Veränderungen ist entscheidend für den Nachweis einer kontinuierlichen Überwachung und vollständigen Dokumentation aller Umgebungsbedingungen.

angesehen werden, Sie in Compliance-Angelegenheiten zu unterstützen. (Wer kann besser helfen als der Vollstrecker dieser Bestimmungen selbst?) Wenn jedoch keine schnelle und sorgfältige Beantwortung erfolgt, kann dies zu eingehenderen Untersuchungen führen, die möglicherweise Verwarnungen oder weitere Maßnahmen zur Durchsetzung der Richtlinien nach sich ziehen. Darüber hinaus werden alle Verwarnungsschreiben auf der Webseite des FDA ⁴im HTML-Format veröffentlicht und sind daher von Suchmaschinen erfasst. Wenn Sie ein Formblatt 483 erhalten, muss lediglich der [Name Ihres Unternehmens] + FDA (oder 483) in ein Suchfeld eintragen werden und schon erscheinen Sie auf dem Bildschirm – wahrscheinlich gleich unter den ersten Treffern.

10.5 Tipps für die Beantwortung des Formblatts 483

Ihr erstes Antwortschreiben sollte folgende drei Kriterien erfüllen:

Glaubwürdigkeit herstellen, die festgehaltenen Beobachtungen anerkennen und Verständnis für die speziellen Anforderungen, auf die verwiesen wird, zeigen. Außerdem muss es zeigen, dass Ihr Unternehmen sich zur Umsetzung aller erforderlichen korrigierenden Maßnahmen verpflichtet.

Sie können Ihre Bereitschaft zeigen, indem Sie abteilungsübergreifend arbeiten. Fügen Sie Stellungnahmen aller maßgeblichen Abteilungs- oder Teamleiter hinzu, die kurz aber plausibel jede Beobachtung ansprechen. Zu jeder Beobachtung muss eine korrigierende Maßnahme angeführt werden, die entweder geplant oder bereits umgesetzt ist. Außerdem muss sie in einem vorgegebenen

Zeitraum machbar und abzuschließen sein. Geben Sie einen Zeitraum für die Durchführung und das zuständige Personal an.

Wir stellen Ihnen zehn Schritte – einige sehr einfach, einige etwas komplexer - zur richtigen Beantwortung des Formblatts 483 vor:

1. Übermitteln Sie ihre Antwort fristgerecht und in Schriftform. Sie haben dafür 15 Tage Zeit. Spätestens am Tag 10 sollten Sie abschließende Korrekturen und die sachliche Bearbeitung Ihres Schreibens vornehmen.
2. Legen Sie im ersten Abschnitt Ihres Antwortschreibens deutlich dar, dass Sie gewillt sind, die FDA-Bestimmungen einzuhalten und sich der Bedeutung bewusst sind. Wie? Legen Sie dar, dass ihr Unternehmen sofortige korrigierende Maßnahmen ergreifen wird. Dann führen Sie diese im Einzelnen aus.
3. Beantworten Sie jeden im Formblatt aufgeführten Punkt einzeln. Seien Sie präzise. Versuchen Sie nicht, alle Punkte in einem Absatz darzulegen. Das könnte zu einer Ablehnung Ihrer Antwort führen und weitere Maßnahmen der FDA zur Folge haben. Geben Sie für jeden aufgeführten Punkt Korrekturmaßnahmen und einen Zeitraum für deren Umsetzung an.
4. Gehen Sie entsprechend der Wichtigkeit der einzelnen Beobachtungen vor. Geben Sie solchen Punkten Vorrang, die am wahrscheinlichsten die Produktqualität beeinflussen. Auch wenn diese nicht als Erstes auf dem Formblatt 483 vermerkt sind, sollten Sie diese Punkte ganz an den Anfang Ihres Antwortschreibens setzen.
5. Ihr Schreiben sollte ausführlich aber übersichtlich sein. Legen Sie dar, wie und wann der Mangel korrigiert werden wird und nicht wie es zu dem Mangel kam. Fügen Sie Unterlagen über die korrigierenden Maßnahmen hinzu, die von der dafür verantwortlichen Person verfasst und unterschrieben wurden.
6. Verwenden Sie positive Aussagen und vermeiden Sie eine Sprache, die sich auf Fehler bezieht. Gehen Sie auf jeden Punkt als eine Gelegenheit zur Verbesserung Ihres Qualitäts- und Compliance-Systems und Qualifizierung Ihres Personals ein.
7. Fügen Sie Referenzunterlagen hinzu, um die von Ihnen vorgenommenen korrigierenden Maßnahmen zu belegen. Z. B.: "<Unser Unternehmen> wird ein kontinuierliches Überwachungssystem von Vaisala einsetzen, um Berichte über die Temperatur in 10-Minuten- Intervallen zu erstellen, monatsgenau ..." und legen Sie einen Musterbericht bei. Es können zusätzlich auch Produktspezifikationen, Protokolle und Kalibrierpläne angeboten werden.
8. Wenn Sie der Meinung sind, dass ein im Formblatt 483 aufgeführter Punkt ein einmaliger Vorfall war, vermerken Sie das ebenfalls in Ihrer Antwort. Achten

Sie darauf, dass Ihre Daten korrekt sind. Falls eine Beobachtung sich als Irrtum herausstellt, gibt es ein formelles Streitbeilegungsverfahren der Behörde. Die Richtlinien dazu finden Sie unter "Guidance for Industry - Formal Dispute Resolution: Scientific and Technical Issues Related to Pharmaceutical CGMP."⁵

9. Ergreifen Sie die Initiative. Bewerten Sie erneut Ihre betriebsinternen Compliance-Programme. Warum wurden die im Formblatt 483 aufgeführten Mängel nicht im Unternehmen selbst festgestellt? Erwähnen Sie dies in Ihrem Antwortschreiben sowie Ihr Bekenntnis zum QC/QA Auditmanagement. Das ultimative Handbuch zu allem, worauf FDA-Inspektoren achten (zumindest in der Theorie) ist das "Investigations Operations Manual" der FDA unter: <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>
10. Falls Sie weitere Erklärungen benötigen, fragen Sie nach. Falls erforderlich bitten Sie schriftlich um eine zusätzliche Klärung von Sachverhalten. Richten Sie Ihre Anfrage an die dafür zuständige Stelle. Idealerweise haben Sie bereits nach der Aushändigung des Formblattes 483 durch den Prüfer zahlreiche Fragen zur Klärung und Ihrem besseren Verständnis der einzelnen Punkte gestellt. Verschaffen Sie sich Klarheit zu jeder festgehaltenen Beobachtung, bevor der Inspektor Ihre Einrichtung verlässt. Machen Sie sich Notizen während er/ sie die jeweiligen Beobachtungen kommentiert. Sollte sich Ihre Frage auf die Richtlinien beziehen, wenden Sie sich an die FDA-Zentrale (und nicht an Ihren FDA-Vertreter vor Ort, da die allgemeinen Richtlinien von der Zentrale festgelegt werden).
- 10.5 Eventuell benötigen Sie einen Branchenexperten. Es gibt zahlreiche Firmen, die sich auf die Erarbeitung und Umsetzung von regulatorischen Strategien spezialisiert haben, sowohl von Grund auf oder ausgehend von Ihrem bereits bestehenden Qualitäts- und Regulierungssystem. Es könnte lohnenswert sein, jemanden zu engagieren, der sich darin auskennt.
Da die Einhaltung der FDA-Richtlinien immer komplexer wird, sind viele Unternehmen entstanden, die Lösungen für allgemeine Regulierungsbereiche anbieten, wie z. B. die Beantwortung von Anfragen der Behörde und Unterstützung bei Treffen mit deren Vertreter, regulatorische Lückenanalyse & Mängelbeseitigung, interne GLP/GMP Audits und Maßnahmen nach der Inspektion.

Vermeidung des Formblatts 483 in einer kontrollierten Umgebung

Idealerweise ist für Sie eine Inspektion der willkommene Anlass nachzuweisen, dass Ihre regulierten Umgebungsbereiche und Geräte immer allen Anforderungen der Richtlinien entsprechen. Ein

automatisches Überwachungs- und Alarmsystem, das exakte Messungen vornimmt und die Daten am Messpunkt aufzeichnet, kann Ihre QA/ QC effizient und optimal machen. Eine kritische Auswertung, sowohl intern als auch extern, ist dann jederzeit möglich. Die Aufzeichnungen und Berichte, die ein solches System zur Verfügung stellen sollte, können wichtige Bestandteile einer ausführlichen Beantwortung von Qualitätsnachfragen im Formblatt 483 sein oder wirken zumindest jeder Beobachtung von nichtdokumentierten Bedingungen während der Inspektion entgegen.

Beispielsweise hieß es in einem der Auszüge aus dem Formblatt 483 in Bezug auf das patienten-unterstützende Gerät: "Messwerte der relative Feuchte von 19 % und 20 % -die unterhalb ihrer vorgegebenen Grenzwerte liegen..." Ein kontinuierliches Überwachungssystem würde eine sichere, lückenlose Datenaufzeichnung der relativen Feuchte vornehmen. Die aufgezeichneten Daten können für einen vorgegebenen Zeitraum gespeichert und abgerufen werden. Datenlogger mit eingebauten Batterien, Speicher und Sensoren zeichnen die Daten am Messpunkt auch dann auf, wenn es zum Ausfall der Stromversorgung kommen sollte. Lückenlose Aufzeichnungen können bei Inspektionen das Risiko verringern, dass unzureichende Aufzeichnungen bemängelt werden.

In dem Auszug über die Prüfstelle wird festgestellt: "... Temperaturen...werden manuell aufgezeichnet ... jeder Wissenschaftler [ist] für die Überprüfung der Temperatur verantwortlich...[und] für das Aufzeichnen der täglichen Temperaturen." Durch ein automatisiertes Überwachungssystem würde das manuelle Aufzeichnen der Daten entfallen, was eine Entlastung für die beteiligten

Personen bedeutet. Darüber hinaus bietet ein Alarmsystem Schutz rund um die Uhr, und archivierte Daten können leicht überprüft werden.

Im Hinblick auf die Beobachtungen zu Auftragsherstellern für medizinische Geräte könnte die unzureichende Dokumentation und Überprüfung der Temperatur und relativen Feuchte durch ein System gelöst werden, das fernüberwacht werden kann und bei dem eine Überprüfung aller Standorte über den Web-Browser möglich ist.

Einige Unternehmen nutzen immer noch Diagrammschreiber oder manuelle Verfahren zur Temperatur- und Feuchteüberwachung. Fragen im Zusammenhang mit diesen Verfahren würden den Rahmen dieses Artikels sprengen. Da jedoch immer mehr Einrichtungen sowohl Qualitätssicherung als auch Kontrollverfahren automatisieren, um ihre Ressourcen zu optimieren und gleichzeitig die Einhaltung von Standards und Bestimmungen sicherzustellen, wird es zukünftig immer problematischer werden, sich auf ältere Technologien zu verlassen.

Die FDA kann mit ihren "strengen Empfehlungen" nicht darauf bestehen, dass ein Unternehmen sein System durch eine bestimmte Art von Technologie erweitert. Jedoch kann eine Verpflichtung zum Einsatz der branchenbesten Messgeräte und Systeme Bedenken über das Qualitätsengagement eines Unternehmens ausräumen.

Weitere Informationen zu kontinuierlichen Überwachungssystemen erhalten Sie unter veriteqinfo@vaisala.com oder rufen Sie uns an: 0800-VAISALA. Besuchen Sie uns auch auf unserer Website vaisala.com/veriteq

Sources:

¹ Teile dieses Artikels wurden mit Genehmigung aus zwei Dokumenten entnommen: 1) "FDA 483 Responses – Compliance Considerations" von Richard Poska und Ballard Graham, veröffentlicht in Journal of Validation Technology, Winter 2010 mit Abonnement erhältlich unter: <http://www.gxpandjvt.com/ivtnews/templates/IVTNews.aspx?articleid=1896&zoneid=27> und FDA-Präsentation ² "Writing An Effective 483 Response" vorgestellt von Anita Richardson, Associate Director for Policy, Office of Compliance & Biologics Quality auf der 5th Annual FDA University RI Pharma Conference, Januar 2009 unter: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM102921.pdf>

² "FDA's Enforcement Crackdown To Increase Inspections, Delays", Drug GMP Report – Ausgabe Nr. 210, Januar 2010

³ Website der FDA zum Warning Letter: "Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations"

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/warningletters/wlSearchResult.cfm?filter=temperature&sortColumn=&qryStr=21+CFR+Part+11>

⁴ Siehe ORA FOIA Electronic Reading Room unter: <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

Weitere Informationen erhalten Sie auf unserer Webseite unter www.vaisala.de oder senden Sie eine Nachricht an sales@vaisala.com

Ref. B211111DE-A ©Vaisala 2011

Das vorliegende Material ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte hierfür liegen bei Vaisala und ihren jeweiligen Partnern. Alle Rechte vorbehalten. Alle Logos und/oder Produktnamen sind Markenzeichen von Vaisala oder ihrer jeweiligen Partner. Die Reproduktion, Übertragung, Weitergabe oder Speicherung von Informationen aus den vorliegenden Unterlagen in jeglicher Form ist ohne die schriftliche Zustimmung von Vaisala verboten. Alle Spezifikationen, einschließlich der technischen, können ohne vorherige Ankündigung geändert werden.