

La inspección de la FDA. Keep calm & go to USA



JAIME MARTÍN
FDA CONSULTING MANAGER DE
QUALIPHARMA

A nivel mundial, muchas compañías fabricantes de productos farmacéuticos, productos sanitarios y cosméticos tienen en sus objetivos estratégicos de expansión y crecimiento, la comercialización de sus productos en EEUU, un mercado potencial de 331 millones de habitantes y con un gasto farmacéutico de 1,229 US\$ por habitante frente, por ejemplo, a los 525 US\$ de España (2019).

Tradicionalmente en nuestro país, y en muchos otros de la Unión Europea, se ha considerado que el mercado norteamericano está muy regulado y es muy difícil acceder a él debido a todos los requisitos exigidos para la aprobación de productos y para superar con éxito las inspecciones de la FDA.

La FDA (*Food and Drug Administration*) tiene la responsabilidad de regular la fabricación, comercialización y distribución de entre otros, medicamentos, productos sanitarios, productos biológicos, productos veterinarios y cosméticos. Además, lleva a cabo inspecciones y evaluaciones de instalaciones reguladas para determinar el cumplimiento de una empresa con las leyes y regulaciones aplicables. Estas inspecciones se realizan en el establecimiento de fabricación.

Hay 4 tipos diferentes de inspecciones realizadas por la FDA, que son:

1. Pre-approval inspections (PAI): las inspecciones previas a la aprobación se llevan a cabo después de que una empresa presente una solicitud a la FDA para comercializar un producto (NDA/ANDA/BLA/PMA), en una nueva planta de fabricación, que no ha sido previamente inspeccionada. Estas inspecciones se centran en verificar los datos incluidos en la aplicación, y confirmar que la instalación es capaz de fabricar dicho producto. El resultado de una PAI es que los inspec-

Tradicionalmente se ha considerado que el mercado norteamericano está muy regulado y es muy difícil acceder a él

- res recomendarán a favor o en contra de la aprobación de la FDA.
2. Surveillance inspections: son inspecciones de rutina cGMP para medicamentos (21CFR211) o del sistema de calidad (21CFR820) obligatorias por ley cada 2-3 años para los fabricantes de productos. En el caso de la autorización de un producto sanitario mediante 510(k), la ins-

pección del sistema de calidad puede realizarse en cualquier momento después de la autorización.

3. Compliance follow-up inspections: las inspecciones de seguimiento de cumplimiento revisan las acciones tomadas por una empresa/fabricante en respuesta a una inspección previa que resultó en observaciones significativas 483's o una *warning letter*. Se realiza un seguimiento del cumplimiento para verificar la corrección adecuada de las observaciones anteriores, para documentar si no se han corregido o para respaldar futuras medidas reglamentarias.
4. "For cause" inspections: investigan un problema específico que se ha reportado a la FDA. La fuente del informe puede ser el fabricante (por ejemplo, el resultado de una retirada del mercado), las quejas

COMMODITY	TIER 1: MISSION CRITICAL	TIER 2: HIGHER PRIORITY	TIER 3: LOWER PRIORITY
Human and Animal Food	Agency crisis or emergency response For-cause work	For-cause but not considered mission critical	Routine-surveillance, including non-high-risk* inspection and sampling assignment
	Other mission-critical special assignment	High-priority and high-risk* inspection and sampling	
Human and Animal Drugs	Agency crisis or emergency response activities	For-cause but not considered mission critical	Post-approval inspection
	For-cause public health emergency work		
	Essential medicine assignment	Application-approval inspection not considered mission critical	Routine-surveillance, including inspection and sampling assignment
	Application-approval for high-priority products		
	Mission-critical violation follow-up	Compounding inspection not considered mission critical	
Medical Devices and Radiological Health	Essential product assignment	Application-approval inspection not considered mission critical	Post-approval inspection
	Agency crisis or emergency response For-cause work	For-cause but not considered mission critical	
	Application-approval for high-priority product	Overdue MQSA inspection*	Routine-surveillance, including inspection and sampling assignment
	Mission-critical violation follow-up	High-risk assignment based on Risk Based Work Plan	
Biologics	Emergency-use authorization product	Application-approval inspection not considered mission critical	Routine-surveillance inspection
	Agency crisis or emergency response For-cause work		
	Application-approval for high-priority product	For-cause but not considered mission critical	

Tabla 1.

Mission-Critical Inspections

Factors Determining Mission-Critical Inspections



Product received breakthrough therapy or regenerative medicine advanced therapy designation.



Product requires follow-up due to recall, or there is evidence of serious adverse events or outbreaks of a foodborne illness.



Product is used to treat a serious disease or medical condition and there is no substitute.



Product is related to FDA's COVID-19 response (e.g., drug shortages).

Gráfico 1.

de los consumidores/usuarios, efectos adversos reportados por personal médico, etc. Una inspección “por causa” se centrará en el problema en particular, pero puede ramificarse para cubrir elementos no relacionados de las operaciones de la empresa.

Existe un acuerdo de reconocimiento mutuo (*mutual recognition agreements* -MRA) entre la FDA y las autoridades reguladoras europeas. Dicho acuerdo permite reconocer las inspecciones de medicamentos realizadas por autoridades reguladoras europeas si la FDA determina que esas autoridades son capaces de realizar inspecciones que cumplan con los requisitos de los Estados Unidos.

El 1 de noviembre de 2017, la FDA reconoció a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como capacitada para realizar acciones de inspección en lugar de FDA.

Por otra parte, el alcance del MRA entre la FDA y AEMPS, se limita a inspecciones rutinarias (*surveillance inspections*) de medicamentos y fabricantes de principios activos, quedando fuera del acuerdo los otros 3 tipos de inspecciones, los productos sanitarios e inspecciones rutinarias cGMP de:

- Vacunas de uso humano.
- Productos farmacéuticos derivados del plasma.
- Productos en investigación (material de ensayo clínico).
- Productos veterinarios.
- Medicamentos de terapia avanzada (ATMPs), sangre humana, plasma humano, tejidos y órganos humanos e inmu-



Gráfico 2.

nológicos veterinarios.

Debido a la situación provocada por la pandemia de la COVID-19, la FDA en mayo de 2021 presentó un documento “*Resilience roadmap for FDA inspectional oversight*” explicando las prioridades y estrategia a seguir para la aprobación de productos que requieran inspección.

Básicamente, se establecen 3 niveles de prioridad en la realización de inspecciones conforme la tabla 1.

Las inspecciones “mission-critical” son relativas al establecimiento de fabricación de productos críticos, únicos, relacionados con la COVID-19 o inspecciones “for cause” de problemas sanitarios significativos (gráfico 1).

Con respecto a las inspecciones FDA en España, aparte de si son *mission-critical*, que se seguirán realizando por la FDA, estarán

basadas en la información disponible suministrada por la AEMPS y complementada con requerimiento de información adicional (15 días para su presentación, 30 días si tiene que traducirse) y una auditoría en remoto. El resultado de dicha auditoría en remoto podría ser: tienen suficiente información y se aprueba el producto sin inspección física o es requerida inspección y se realizará cuando se determine el fin de las restricciones entre EEUU y España. En cualquiera de los 2 casos, inspección presencial o inspección remota, la preparación es esencial para tener un resultado exitoso.

Para la preparación de la inspección, hemos de tener en cuenta los 5 factores que van a intervenir en el resultado final de la inspección. Dichos factores están representados en el gráfico 2.

Revisemos cada uno de los factores:

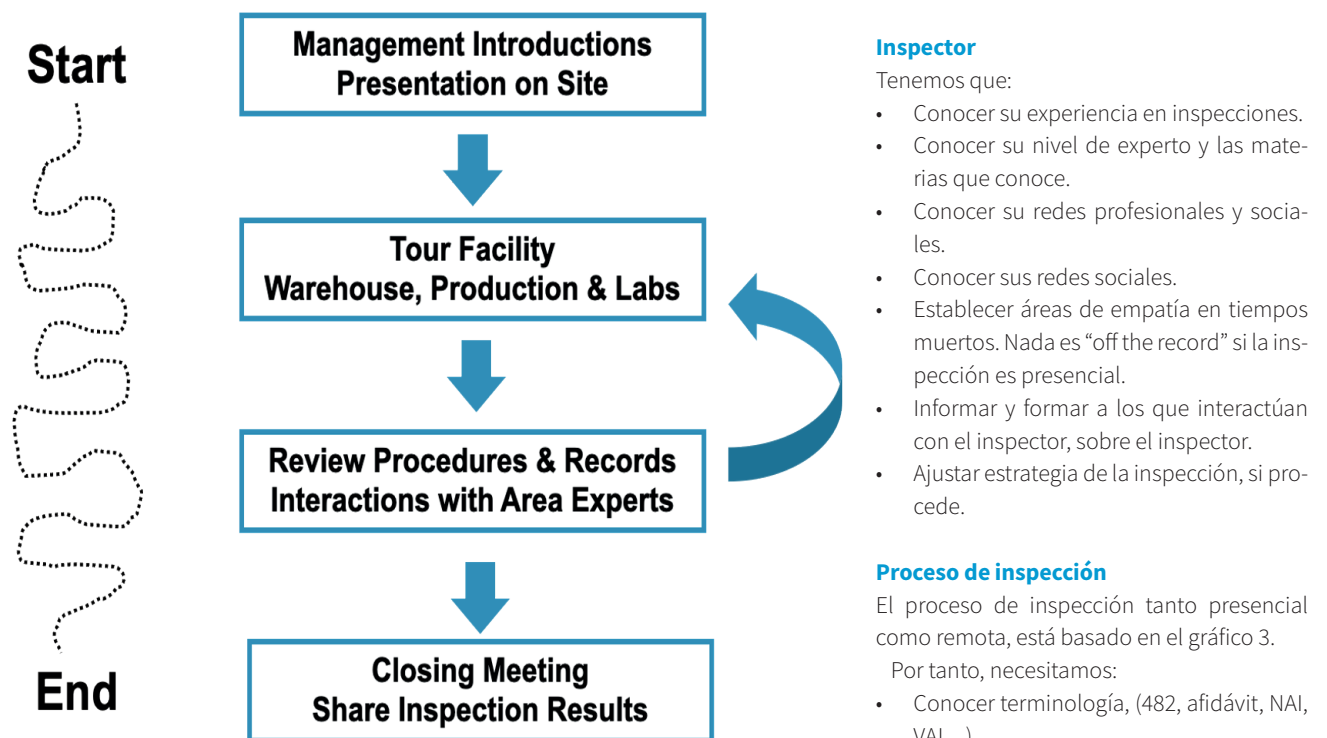


Gráfico 3.

Sistema de calidad

Previamente habremos trabajado en alinear nuestro sistema de calidad a los requisitos de la FDA y habremos establecido un plan de trabajo (*gap assessment*) para eliminar cualquier observación (483's) en la inspección FDA.

Como acciones inminentes tenemos:

- Revisar el status del gap assessment.
- Priorizar, buscar recursos y planificar lo que se puede cerrar correctamente.
- Planificar abrir desviaciones/CAPA plan de gaps no cerrados.
- Revisar 483's anteriores. Re-confirmar que todo esté cerrado “como se dijo” y que no hay recurrencias posteriores.
- Preparar cómo se van a presentar los “hot topics” desviaciones críticas/mayores, reclamaciones, adverse events, etc.
- Preparar SOPs de día 1 y listados revisados (desviaciones, CAPA, reclamaciones, lotes, rechazos y una fecha desde la última inspección o al menos 2 años).

Instalaciones

Como acciones inminentes tenemos:

- Hacer una auditoría interna inicial y planificar visitas a las instalaciones semanalmente.
- Reparar, pintar, limpiar y volver a reparar, pintar y limpiar.
- Verificar equipo por equipo, visualmen-

te, incluido instrumentación QC / IPC.

- Prestar atención a los exteriores de los edificios y el programa de Pest Control.
- Revisar el control de acceso a las instalaciones.

Personal

Como acciones inminentes tenemos:

- Involucrar a todo el personal de un establecimiento, ya que todos participan en la inspección.
- Definir los roles y responsabilidades durante la inspección. (Administrador, SMEs (subject matter expert), coordinador, strategy líder, supervisor, preparador/ revisor, runners, entre otros).
- Informar y formar a todo el personal.
- Establecer los SMEs y sus backup. Evaluar sus habilidades de escucha activa, comprensión y respuesta.
- Entrenar a los SME's a exponer y presentar sus áreas o tópicos asignados.
- Practicar hasta que el acto de exponer sea algo natural (role-play).
- Simular el proceso de inspección (*mockup audit*). Desde recepción hasta despedida, o probar los sistemas de comunicación en remoto, *live-streaming* video, teleconferencia, intercambio de ficheros, presentación de documentos en pantalla, etc.

En definitiva, no es más difícil comercializar en EEUU que en Europa. Solo es necesario conocer bien los pasos y las características de sus inspecciones ●



QLOUD

Garantiza la integridad de datos en tus cualificaciones internas



SOFTWARE AS
A SERVICE



AUTONOMÍA EN
EJECUCIONES



DIGITALIZACIÓN
DE PROCESOS



INFORMES
INMEDIATOS



SOORTE
INTEGRAL