

Convegno sui Dispositivi Medici
EU e USA: due visioni a confronto

L'organizzazione di un'ispezione FDA

Gilda D'Incerti / Francesco Amorosi
September, 23rd 2008
Castello dei Pico – Mirandola (MO)

La Qualità é ...

.... non solo una caratteristica interessante per i prodotti e servizi offerti, ma...

... **per I Medical Device è obbligatoria**

Le normative nazionali ed internazionali richiedono ai produttori di avere un Sistema di Qualità al fine di assicurare prodotti e servizi efficaci e sicuri

... **Non esistono violazioni "accettabili" alle normative**

Quality [Management] System per i Medical Devices

Fonti normative:

USA - 21 CFR 820

QSR: Quality System Regulation

Internazionale - ISO 13485:2003

Medical devices Quality Management Systems

Concetti:

Struttura organizzativa, responsabilità, procedure, processi e risorse per implementare il Quality Management

[21CFR 820.3 (v)]

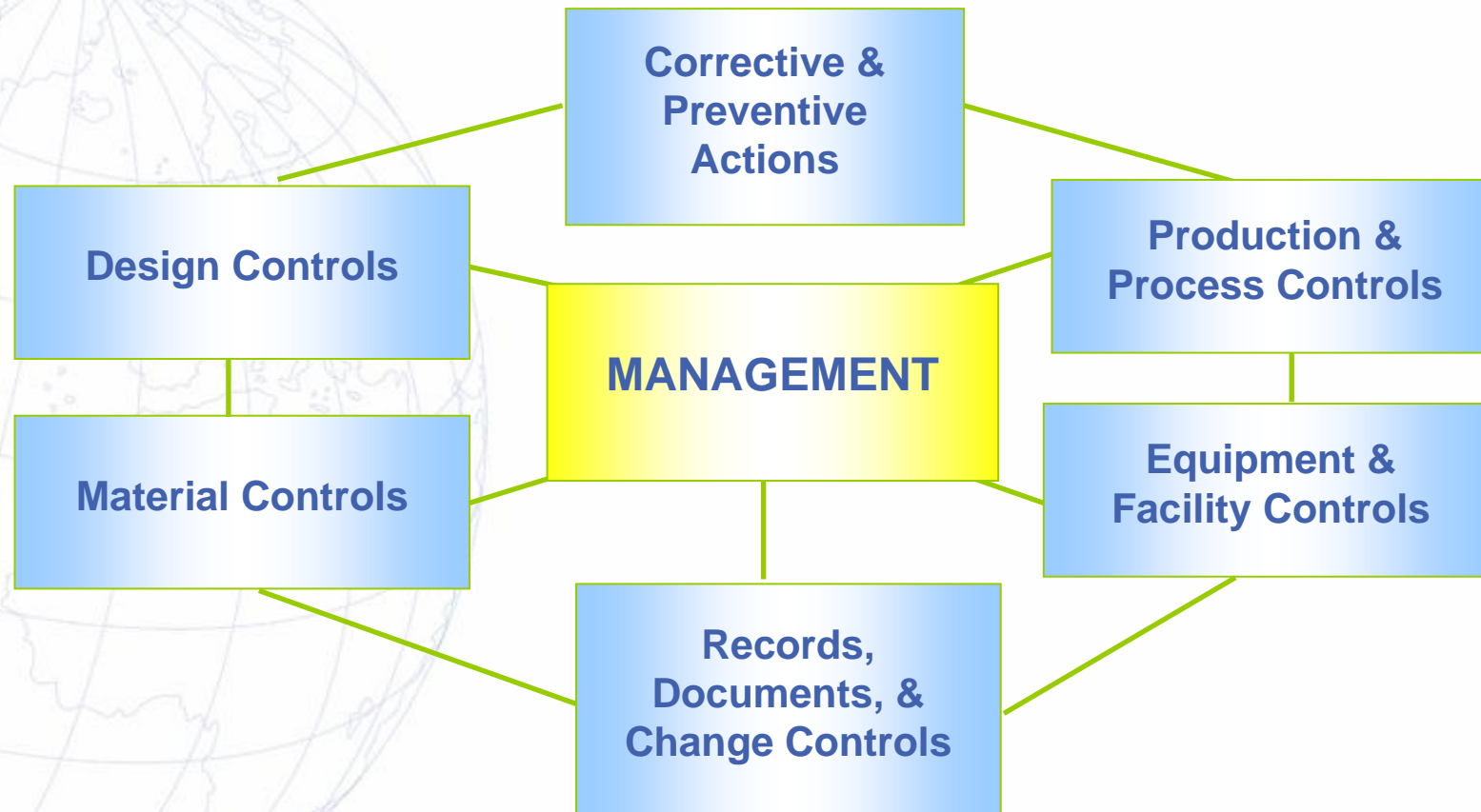
Sistema di gestione per dirigere e controllare l'organizzazione per quanto riguarda la Qualità.

[ISO 9000, § 3.2.3]

21CFR820 QSR vs ISO 13485

- ⇒ Struttura diversa, ma concetti simili, mappabili
- ⇒ Differenze solo terminologiche
- ⇒ QSR più specifico in alcuni requisiti di area
- ⇒ QSR richiesto dagli USA e fatto rispettare dall'FDA
- ⇒ ISO 13485 richiesta in tutto il resto del mondo
 - ⇒ Si basa sui requisiti al QMS presenti nell'ISO 9001
 - ⇒ Consenso unanime sui requisiti per i dispositivi medici
- ⇒ Quality Manual:
 - ⇒ Richiesto dalle ISO 13485
 - ⇒ Non è obbligatorio per il QSR ma è un valido strumento per rispondere ai suoi requisiti (es. Quality System Records)

Elementi di QMS dal 21CFR820 QSR



La matrice del Sistema di Qualità

Management Controls	Design Controls	Corrective & Preventive Action	Production and Process Controls	Document, Records and Change Controls	Facilities and Equipment Controls	Material Controls
Scope 820.1	Design Controls 820.30	Corrective and Preventive Action 820.100(a-b)	General 820.70(a)	Document Controls 820.40	Environmental Control 820.70(c)	Purchasing Controls 820.50
Quality System 820.5	General 820.30(a)	Nonconforming Product 820.90	Personnel 820.70(d)	Document Approval and Distribution 820.40(a)	Contamination Control 820.70(e)	Evaluation of Suppliers 820.50(a)
Management Responsibility 820.20	Design and Development Planning 820.30(b)	Control of Nonconformities 820.90(a)	Manufacturing Material 820.70(h)	Document Changes 820.40(b)	Buildings 820.70(f)	Purchasing Data 820.50(b)
Quality Policy 820.20(a)	Design Input 820.30(c)	Review and Disposition 820.90(b)	Automated Processes 820.70(i)	Design Changes 820.30(i)	Equipment 820.70(g)	Identification 820.60
Organization 820.20(b)	Design Output 820.30(d)	Complaints 820.198(a-g)	<i>Process Validation</i> 820.75(a-c)	Design History File 820.30(j)	Inspection, Measuring and Test Equipment 820.72(a)	Traceability 820.65
Responsibility and Authority 820.20(b)(1)	Design Review 820.30(e)	<i>Statistical Techniques</i> 820.250	<i>Design Transfer</i> 820.30(h)	Production and Process Changes 820.70(b)	Calibration 820.72(b)	Acceptance Activities 820.80
Resources 820.20(b)(2)	Design Verification 820.30(f)		Device Labeling 820.120	General Records 820.180		General 820.80(a)
Management Representative 820.20(b)(3)	Design Validation 820.30(g)		Label Integrity 820.120(a)	Confidentiality 820.180(a)		Receiving Acceptance Activities 820.80(b)
Management Review 820.20(c)	<i>Design Transfer</i> 820.30(h)		Labeling Inspection 820.120(b)	Record Retention Period 820.180(b)		In-process Acceptance 820.80(c)
Quality Planning 820.20(d)	<i>Process Validation</i> 820.75(a-c)		Labeling Storage 820.120(c)	Exceptions 820.180(c)		Final Acceptance 820.80(d)
Quality System Procedures 820.20(e)	Device Packaging 820.130		Labeling Operations 820.120(d)	Device Master Record 820.181		Acceptance Status 820.86
Quality Audit 820.22	<i>Statistical Techniques</i> 820.250		Control Number 820.120(e)	Device History Record 820.184		Handling 820.140
Personnel/Training 820.25			Installation 820.170(a-b)	Quality System Record 820.186		Storage 820.150
<i>Traceability</i> 820.65			Servicing 820.200(a-d)			Distribution 820.160
			<i>Statistical Techniques</i> 820.250			<i>Statistical Techniques</i> 820.250

Approccio FDA

✓ Le risorse limitate in termini di uomini e tempo vengono investite dall'FDA in base ad un'Analisi di Rischio focalizzata su:

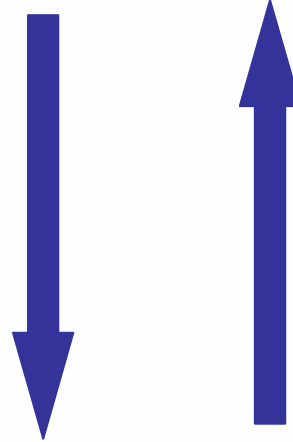
- Tipi di prodotto
- Situazione regolatoria/registrativa del prodotto
- Qualità del prodotto (Eventi Avveri e Richiami dal mercato)
- Volumi prodotti
- Complessità del processo produttivo.

Metodologie di Ispezione

❖ Il sistema di Ispezione per sotto-sistemi è di tipo "top-down"

TOP-DOWN

Attenzione rivolta a come l'azienda affronta la risoluzione di problemi prima di esaminare problemi specifici



BOTTOM-UP

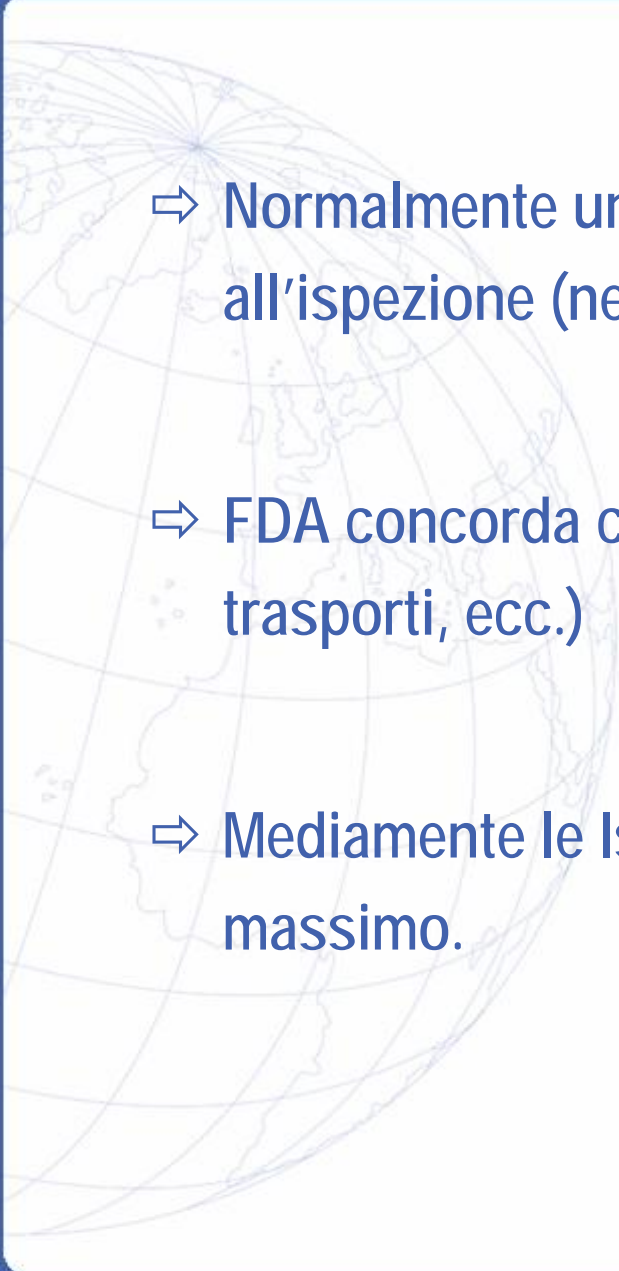
Partendo dall'esame di problemi concreti, che si sono verificati, arrivare ad esaminare il Sistema Qualità aziendale

❖ Entrambi gli approcci comportano la revisione di raw data e records, ma nel caso del "top-down" si utilizzano le Tabelle di Campionamento per la scelta dei records da esaminare.

La linea guida QSIT : l'approccio consigliato per le Ispezioni



Vantaggi dei produttori esteri rispetto a quelli americani

- 
- ⇒ Normalmente un mese di tempo dal primo contatto all'ispezione (nessuna visita a sorpresa)
 - ⇒ FDA concorda col produttore la logistica (alloggio, trasporti, ecc.)
 - ⇒ Mediamente le Ispezioni non durano più di 4-5 giorni al massimo.

Svantaggi dei produttori esteri rispetto a quelli americani

⇒ La barriera linguistica

- ⇒ L'ispezione si svolge in lingua inglese
- ⇒ I documenti principali devono essere tradotti ed è necessario avere personale specializzato in grado di esprimersi in inglese
- ⇒ Problemi di comunicazione possono essere all'origine di 483 e/o Warning Letters

⇒ Tempi ridotti per le Ispezioni


- ⇒ Le ispezioni in America non hanno limiti predefiniti e gli Ispettori possono prendersi del tempo anche per scrivere i 483 quando rientrano in ufficio
- ⇒ I tempi compressi delle Ispezioni estere non permettono di preparare e mettere in atto le azioni correttive prima della fine dell'Ispezione in modo da non generare osservazioni

Come prevedere quale processo produttivo sarà oggetto di Ispezione

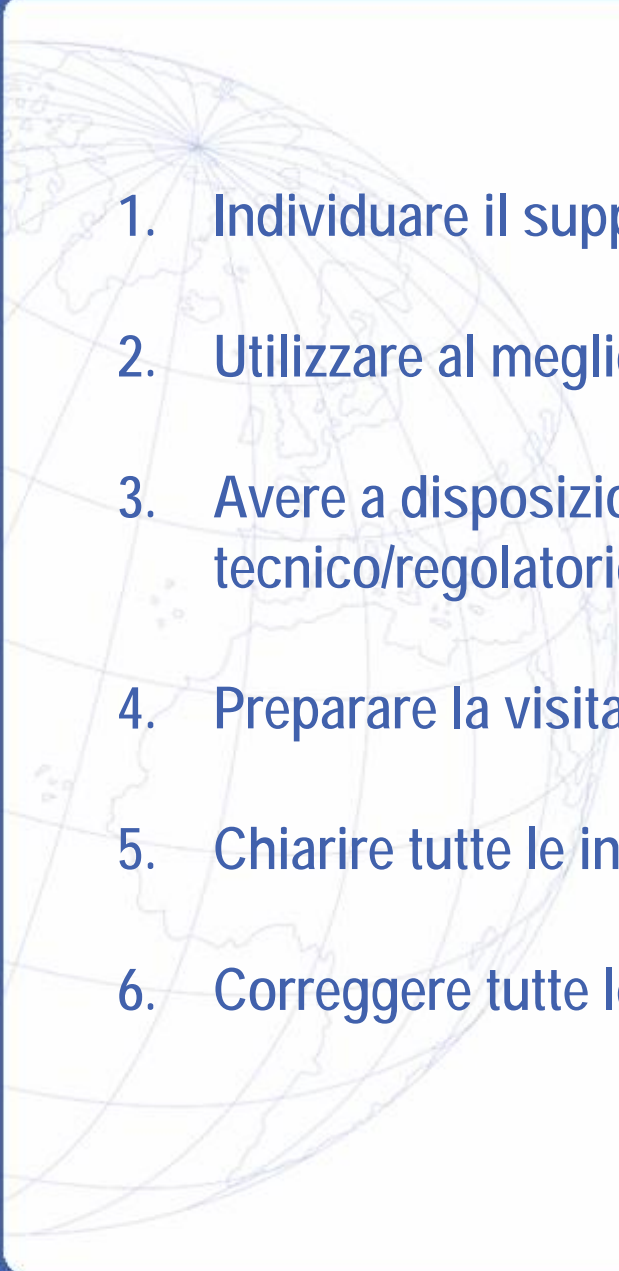
Considerazioni in base alle quali viene selezionato il processo da ispezionare

- ⇒ Indicatori presenti nel CAPA relativi a problemi nel processo
- ⇒ Processi legati a prodotti ad alto rischio
- ⇒ Processi con un rischio elevato di introdurre difetti nel prodotto
- ⇒ Processi per cui è richiesta la validazione
- ⇒ Nuovi processi produttivi (scarsa esperienza del fabbricante)
- ⇒ Processi che includono vari tipi di tecnologie diverse e di classi di profili
- ⇒ Processi unificati per produrre prodotti diversi
- ⇒ Processi ignorati durante Ispezioni precedenti

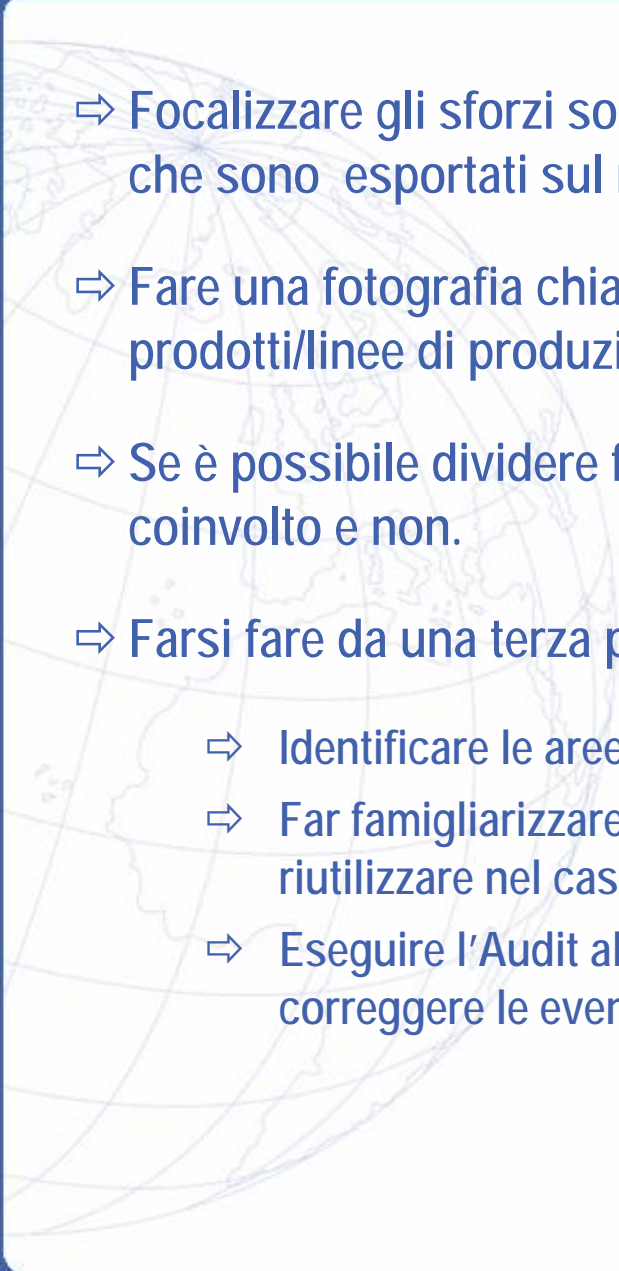
Piani di Campionamento

- 
- ⇒ Le Tabelle di campionamento sono in Allegato alla guida QSIT
 - ⇒ Alcuni Ispettori non utilizzano completamente i Piani di Campionamento
 - ⇒ In funzione della dimensione del fenomeno l'Ispettore può scegliere di esaminare tutti i records disponibili

6 passi da percorrere

- 
1. Individuare il supporto esterno necessario
 2. Utilizzare al meglio tutto il tempo a disposizione per prepararsi
 3. Avere a disposizione un interprete che conosca il linguaggio tecnico/regolatorio
 4. Preparare la visita dell'azienda
 5. Chiarire tutte le incomprensioni appena si manifestano
 6. Correggere tutte le non conformità appena possibile

Preparazione dell'Ispezione (1/2)

- 
- ⇒ Focalizzare gli sforzi solo sui prodotti per i quali è in atto una registrazione o che sono esportati sul mercato USA.
 - ⇒ Fare una fotografia chiara da presentare all'Ispettore di quali sono i prodotti/linee di produzione che interessano il mercato americano.
 - ⇒ Se è possibile dividere fisicamente prodotti, apparecchiature e personale coinvolto e non.
 - ⇒ Farsi fare da una terza parte una pre-ispezione
 - ⇒ Identificare le aree che hanno bisogno di miglioramento
 - ⇒ Far familiarizzare la terza parte con la realtà aziendale in modo da poterla riutilizzare nel caso siano necessari dei follow-up
 - ⇒ Eseguire l'Audit al più presto possibile in modo da avere tempo per correggere le eventuali non conformità

Preparazione dell'ispezione (2/2)

- ⇒ **Scrivere una procedura per la conduzione dell'ispezione che includa le regole di comportamento a cui si deve attenere il personale**
- ⇒ Scrivere una procedura per la conduzione dell'ispezione che includa le regole di comportamento a cui si deve attenere il personale
- ⇒ Addestrare il personale e verificare l'esistenza dei records del training
- ⇒ Verificare che i documenti chiave siano a portata di mano e pronti per l'uso
- ⇒ Familiarizzare con i contenuti dei documenti chiave
- ⇒ Conoscere i sistemi aziendali utilizzati ed il loro stato dal punto di vista della documentazione e la convalida
- ⇒ Verificare l'integrità e l'affidabilità dei records

Quali sono i vostri obiettivi?

Obiettivo	Domande da porsi
Provare la conformità	"Facciamo quello che va fatto?"
Provare che rispettiamo gli standard di qualità	"Lo facciamo in modo da rispettare gli standard?"
Instaurare fiducia	"Siamo coerenti con quello che promettiamo di fare?"
Provare il miglioramento continuo	"Facciamo meglio le cose quando le rifacciamo?"
Confermare la comprensione reciproca	"Ci siamo capiti e siamo d'accordo?"

Input ricevuti dall'Auditor

FISICI

- e-Data
- Stabilimenti
- Apparecchiatura
- Report
- Registros
- Certificati
- Impianti
- Procedure

VERBALI

- Pareri
- Spiegazioni
- Interpretazioni
- Interviste
- Risposte Si/No
- Sommari

NON VERBALI

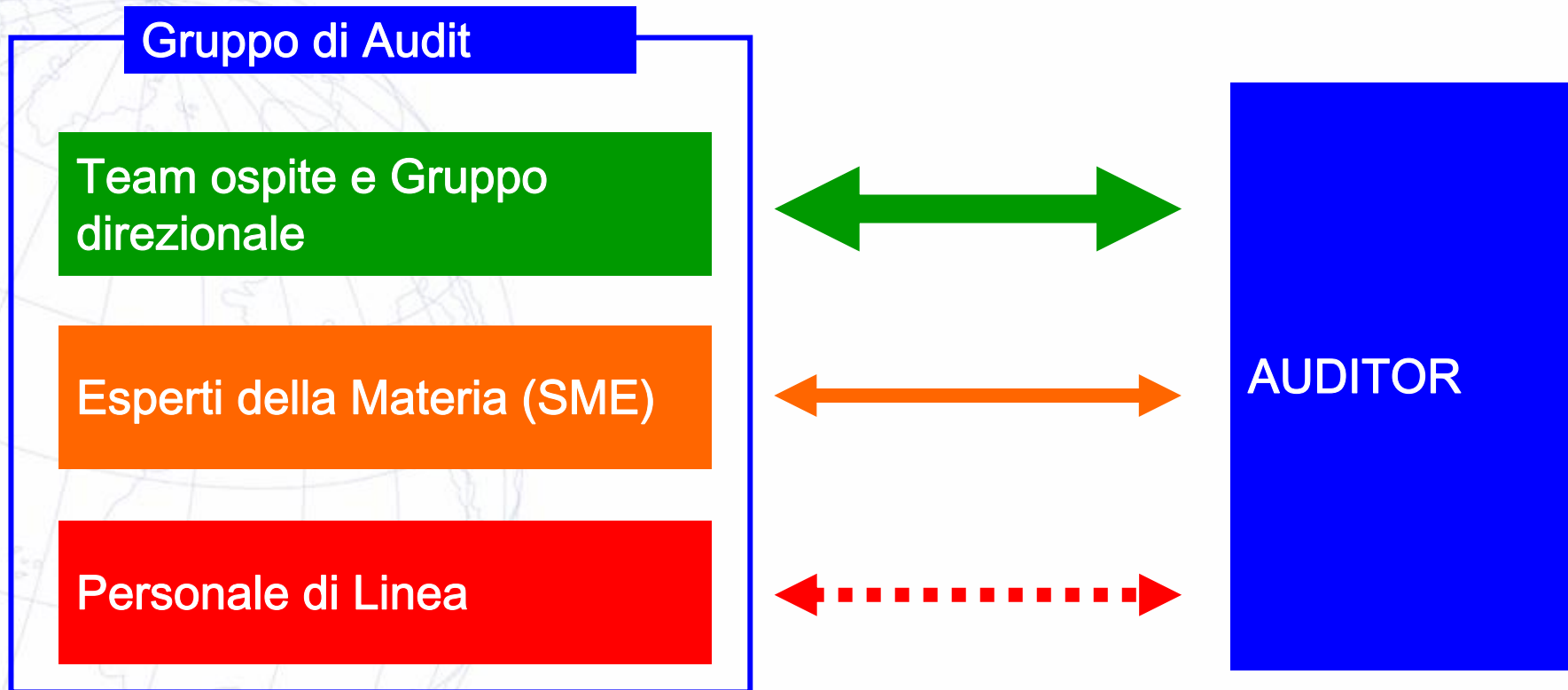
- Movimento degli occhi
- Comportamento
- Assenza di risposta
- Coerenza nei discorsi
- Indizi emotivi

Punteggio Analisi del rischio – Gruppo Audit

	Fattori di Rischio				Punteggio (K x I x C x E)
	Conoscenza Diretta (valore K)	Partecipazione Pianificata (valore I)	Rappresentare "vera" Conformità (valore C)	Mancanza di Esperienza di Audit (valore E)	
Team Ospite e Gruppo Direzionale	medio (2)	alto (3)	basso (1)	basso (1)	6
Esperti della Materia (SME)	alto (3)	medio (2)	medio (2)	medio (2)	24
Personale di Linea	alto (3)	basso (1)	alto (3)	alto (3)	27

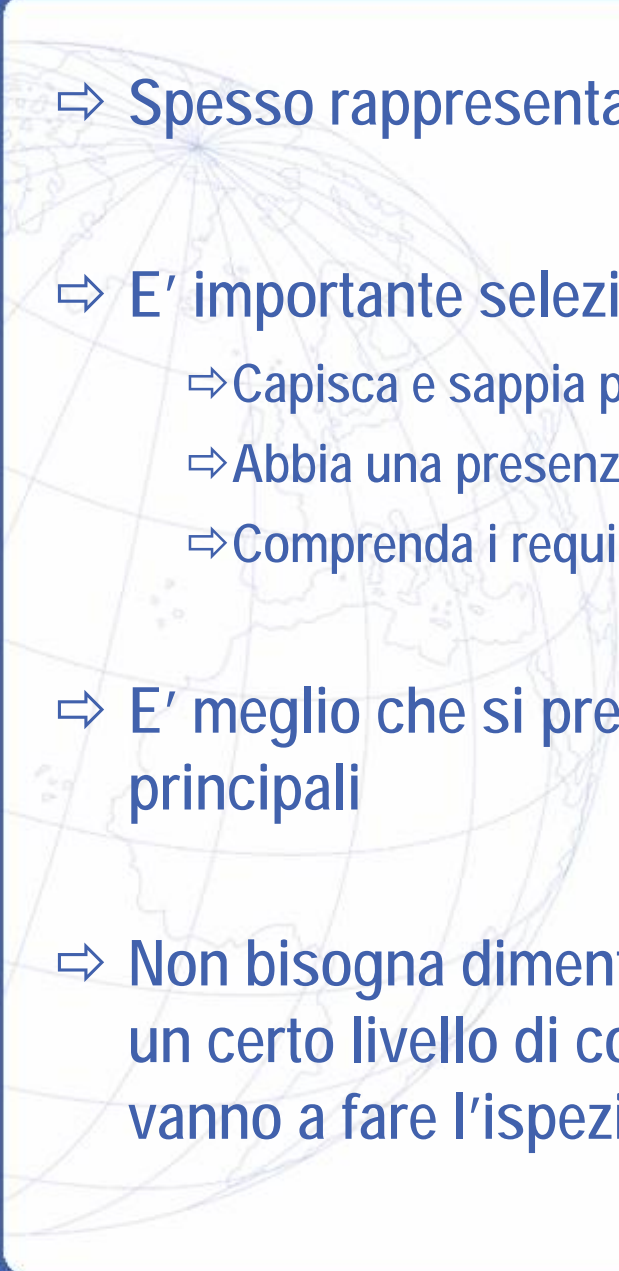
I Rischi Maggiori sono associati al **Personale di Linea**

Analisi del rischio – Il Gruppo Audit



I contatti dell'Auditor con i diversi membri del Gruppo di Audit sono diversi per durata, quantità di informazioni scambiate e contenuti

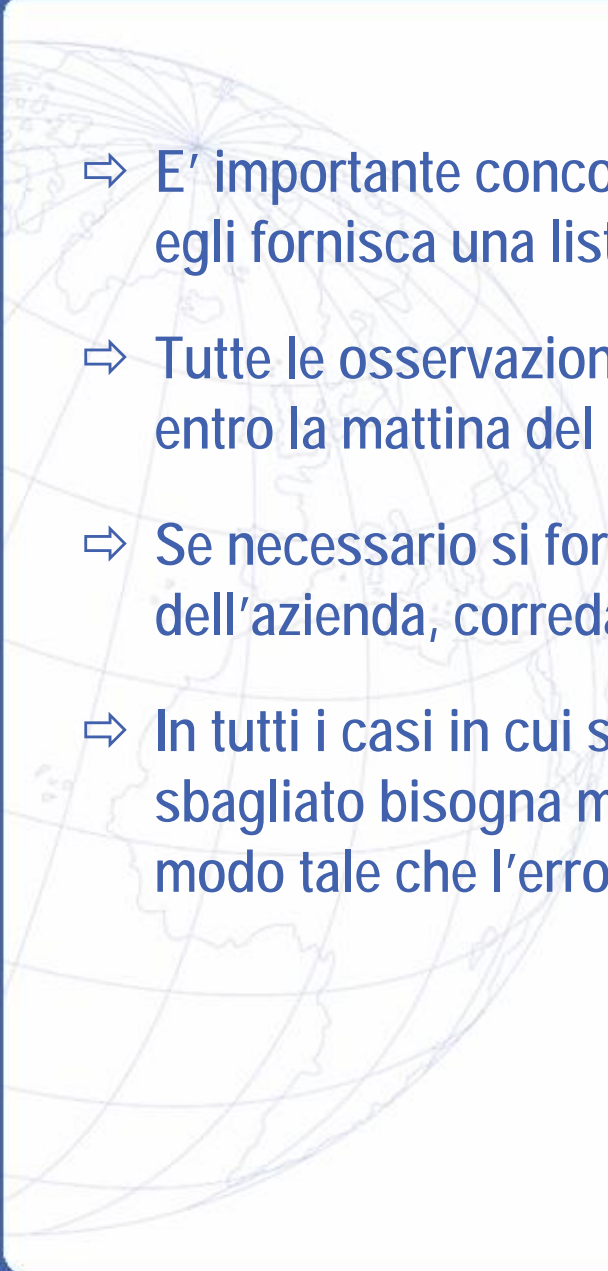
L'Interprete

- 
- ⇒ Spesso rappresenta l'immagine dell'azienda di fronte all'Ispettore.
 - ⇒ E' importante selezionarne uno che:
 - ⇒ Capisca e sappia presentare le attività svolte e i prodotti
 - ⇒ Abbia una presenza gradevole e trasmetta competenza
 - ⇒ Comprendi i requisiti regolatori
 - ⇒ E' meglio che si prepari la traduzione in inglese dei documenti principali
 - ⇒ Non bisogna dimenticare che in molti casi gli Ispettori FDA hanno un certo livello di comprensione della lingua del paese dove vanno a fare l'ispezione

Il Walk-Through

- ⇒ Il walk-through è una visita dell'azienda fatta all'inizio dell'ispezione, condotta normalmente seguendo il flusso produttivo, durante la quale l'Ispettore si fa un'idea iniziale sullo stato di controllo del Sistema Qualità aziendale
- ⇒ La visita dev'essere organizzata focalizzandosi sui prodotti per il mercato americano
- ⇒ Il personale deve essere preparato e avvisato dell'evento
- ⇒ Lo stabilimento dev'essere ben organizzato, pulito e illuminato
- ⇒ Tutti gli strumenti e le macchine (inclusi quelli per l'esecuzione dei test) devono essere debitamente etichettati, riportando, se del caso, la data dell'ultima calibrazione e di quando verrà eseguita la successiva. Non deve mancare l'informazione di dove vengono archiviati i records originali di calibrazione e manutenzione.

Risolvere le incomprensioni

- 
- ⇒ E' importante concordare coll'Ispettore che alla fine di ogni giornata egli fornisca una lista di non conformità rilevate
 - ⇒ Tutte le osservazioni non corrette devono essere chiarite e superate entro la mattina del giorno successivo
 - ⇒ Se necessario si fornisca un report scritto per spiegare la posizione dell'azienda, corredato dalla documentazione a supporto
 - ⇒ In tutti i casi in cui si ha la ragionevole certezza che l'Ispettore si è sbagliato bisogna mantenere una posizione cortese, ma ferma in modo tale che l'errore sia corretto e emendato dai 483.

Correggere le osservazioni

- ⇒ E' consigliabile risolvere tutte le osservazioni valide e facili da correggere prima della fine dell'Ispezione
- ⇒ Nei casi in cui le non-conformità riscontrate richiedano un tempo più lungo per essere risolte si consiglia di preparare una risposta dettagliata e ben documentata sulle azioni da intraprendere e i tempi necessari per arrivare alla risoluzione del problema.
- ⇒ Se le correzioni o i piani vengono forniti prima della fine dell'Ispezione, verranno inclusi nel Report di Ispezione e tenuti in considerazione nella decisione sullo stato di compliance del produttore da parte dell'FDA.
- ⇒ I report di avanzamento sulla risoluzione delle azioni correttive devono essere inviati all'FDA col massimo tempismo.
- ⇒ Bisogna fornire la più ampia documentazione, nei formati più appropriati (documenti, fotografie, ecc.), per dimostrare che le azioni correttive sono state portate a termine.
- ⇒ Tutta la corrispondenza e i documenti che si inviano all'FDA devono essere in inglese.

I 10 Peccati Mortali

1. Rispondere senza comprendere
2. Fornire troppa informazione
3. Mentire
4. Tirare a Indovinare
5. Non correggere informazioni errate
6. Rispondere per altri
7. Conversare del più e del meno
8. Essere colti con le mani nel sacco
9. Comportarsi in modo inappropriato
10. Rispondere senza testimoni



Un fiume di lacrime: la mappa dell'FDA per navigare nei vostri problemi (1/2)

L'FDA segue il cammino della vostra documentazione, in particolare:

1. CAPA

- ⇒ Punti principali emersi
- ⇒ Il vostro Log di non conformità cosa rivela?
- ⇒ Le date di chiusura delle non conformità rispettano le scadenze previste dalle SOP?
- ⇒ Le root cause sono chiaramente identificate?
- ⇒ Esistono dei trend che fanno ipotizzare problemi non risolti in modo efficace?

2. Design Controls

- ⇒ Potete documentare che state disegnando la qualità all'interno dei vostri prodotti?
- ⇒ I 9 elementi del 21 CFR 820.30
- ⇒ Design Changes and design validation/verification sono tra gli argomenti più citati nelle Warning Letters

Un fiume di lacrime: la mappa dell'FDA per navigare nei vostri problemi (2/2)

3. Gestione dei Reclami

- ⇒ Le procedure devono essere specifiche rispetto alle responsabilità ed alla tempistica
- ⇒ Le investigazioni dei reclami devono essere accurate
- ⇒ I criteri per il reporting dei reclami devono essere chiari (MDR)
 - ⇒ I reclami relativi a MDR vanno mantenuti in file separati
- ⇒ L'analisi dei trend è molto importante

4. Audits

- ⇒ Assicuratevi di avere una procedura scritta e un piano di esecuzione
- ⇒ Verificate le esecuzioni
- ⇒ Approfittate degli Audit per la certificazione per controllare l'aderenza ai piani

Obiettivi del Meeting Finale


FDA

- ⇒ Emettere il modulo FDA-483, "Inspectional Observations"
- ⇒ Revisione dei vari punti per la discussione finale
- ⇒ Documentare le risposte del management
- ⇒ Identificare le azioni correttive proposte

MANAGEMENT

- ⇒ Correggere le inaccurately o le osservazioni incorrette presenti nel modulo FDA-483
- ⇒ Fornire la documentazione relativa alle correzioni delle osservazioni
- ⇒ Presentare un piano per le azioni correttive rimanenti

Conformità

- 
- ⇒ Viene redatto un verbale che documenta i risultati delle ispezioni, in particolare, l'osservanza, da parte del produttore, dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medical devices. Il contenuto della relazione è comunicato al produttore.

Risultati dell'ispezione – Non Conformità

NON Conformità

- ⇒ Modulo 483 : dove vengono descritte le osservazioni riscontrate durante l'ispezione.
- ⇒ Il modulo può essere scritto a mano o tramite PC dall'Ispettore e viene consegnato all'azienda alla conclusione dell'ispezione.
- ⇒ Warning Letter: viene spedita dall'FDA all'azienda che ha ricevuto il Modulo 483 in caso di grave non-conformità

Non Conformità

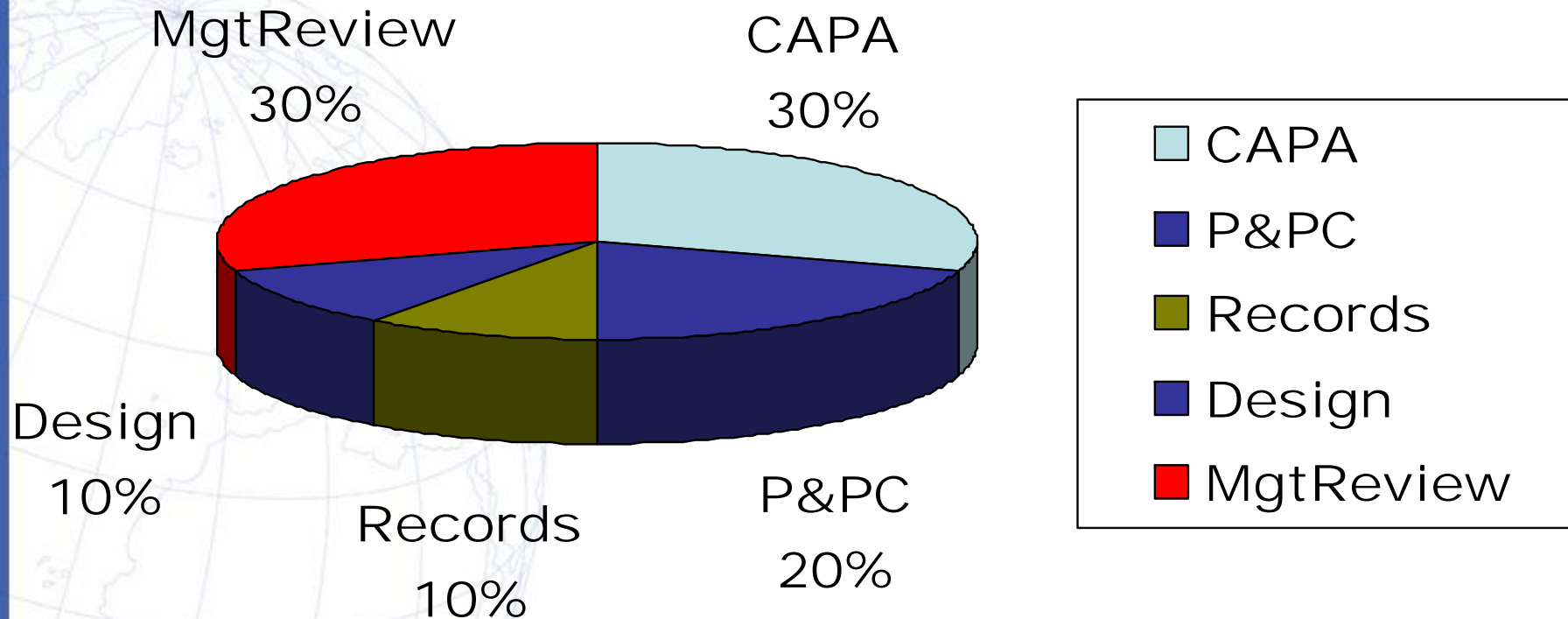
483

- ⇒ Fornito per aiutare le aziende a essere conformi alle regole stabilite dall' FDA
- ⇒ Lista di condizioni o procedure obiettabili che indicano violazioni
- ⇒ Presentato alla fine dell'ispezione ("closeout")
- ⇒ Il "close-out" fornisce la possibilità di una revisione di chiarimento finale (rilasciabile in base al FOIA)
- ⇒ Fornisce un primo avvertimento senza richieste di obbligo

Warning Letters

- ⇒ L'azienda che ha ricevuto una Warning Letter deve rispondere all'FDA entro 15 giorni. Se l'FDA non riceve nessuna risposta o la risposta non è adeguata, intraprenderà ulteriori azioni
- ⇒ Viene pianificata un'ispezione di follow-up per consentire all'azienda di rimediare alle osservazioni nel tempo prefissato

Osservazioni durante le Ispezioni FDA (483s)



La mancanza di follow up e di un meeting di chiusura efficace sono spesso menzionati nei 483

I trend più recenti dimostrano che, approssimativamente, fra il 30% e il 50% dei 483 è relazionata col CAPA.

DHF/DMR/DHR: FDA – Warning Letters

“La procedura relativa all’FMEA di prodotto prevede una revisione dell’analisi dei rischi annuale inclusa nel DHF.

Dopo l’analisi di rischio iniziale, eseguita nel Febbraio 2005, per il prodotto Straumann Bone Ceramic non è più stata rieseguita”.

“Il DHR non contiene i criteri di accettazione in base ai quali è possibile dimostrare che il device è stato prodotto in accordo col DMR”

Fogli Elettronici: FDA – Warning Letters

[...] Non c'è documentazione relativa all'uso del SW Exel, né esistono procedure relative alla protezione dei records elettronici o al back up dei sistemi.

[...] L'inserimento manuale di dati in Exel, per calcolare i risultati di un analisi di un HPLC, avviene senza controlli. I cambiamenti ai parametri non vengono tracciati né dagli utenti, né dal supervisore.

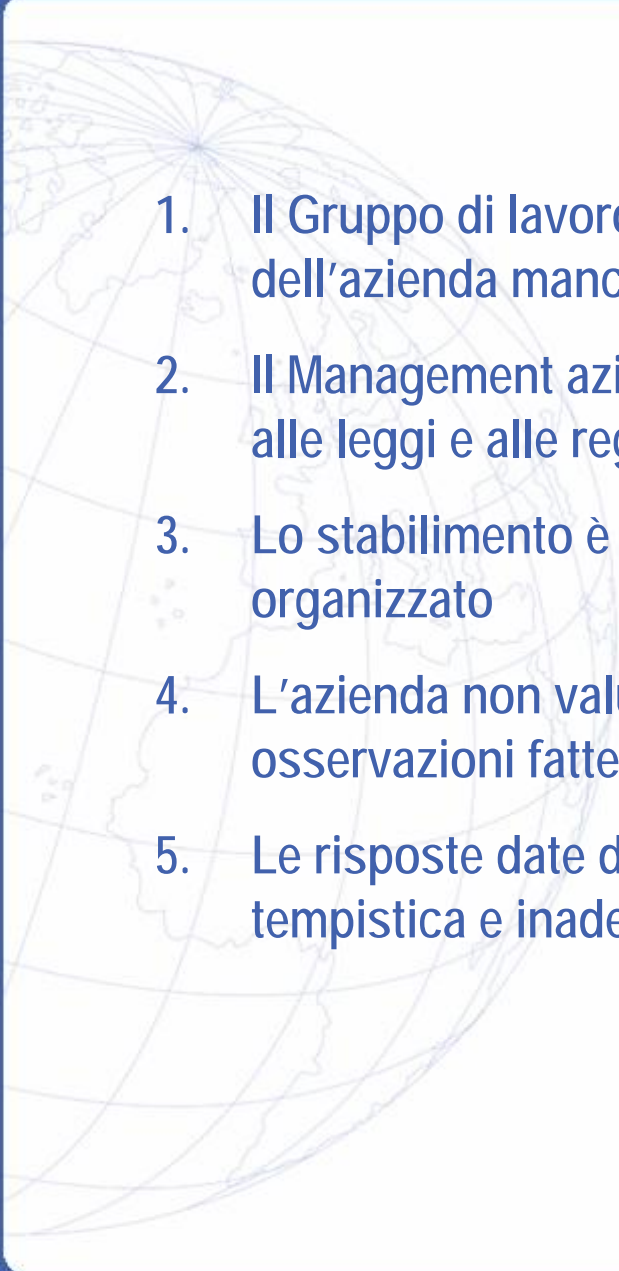
Controllo dei cambiamenti: FDA – Warning Letters

[...] mancano le evidenze documentali che il sistema di acquisizione dati continua ad operare in modo accurato e affidabile anche dopo l'aggiornamento della configurazione hardware e software

[...] L'azienda non traccia i cambiamenti alla strumentazione e al sistema di controllo

[...] Manca un impact assessment dei cambiamenti eseguiti sul software o su altre parti degli equipment

I 5 errori più frequenti

- 
1. Il Gruppo di lavoro per gestire l'ispezione FDA individuato all'interno dell'azienda manca di adeguata esperienza
 2. Il Management aziendale non ha la preparazione adeguata rispetto alle leggi e alle regolamentazioni FDA.
 3. Lo stabilimento è sporco e non dà l'idea di essere adeguatamente organizzato
 4. L'azienda non valuta correttamente la gravità o meno delle osservazioni fatte.
 5. Le risposte date dall'azienda all'ispettore sono sbagliate come tempistica e inadeguate nei contenuti.

La ricetta per un'Ispezione di successo...



...quando comunicazione e collaborazione si danno la mano.