

Vorgeschlagener Gesetzesentwurf zielt auf die Abschaffung unangekündigter FDA Inspektionen ausländischer Arzneimittel ab

Nach einem neu eingebrachten Gesetzesentwurf würde die US-Arzneimittelbehörde (FDA) ausländische Arzneimittelinspektionen nicht mehr im Voraus ankündigen. In der Vergangenheit hat die FDA Arzneimittelhersteller mit Sitz außerhalb der Vereinigten Staaten Wochen oder Monate vor einer geplanten Überwachungsinspektion benachrichtigt, wohingegen die FDA inländischen Arzneimittelherstellern in der Regel keine Vorankündigung zukommen lässt. Der Finanzausschuss des Senats hat kürzlich darauf hingewiesen, dass die Verzögerung zwischen Ankündigung und Inspektion einigen ausländischen Arzneimittelbetrieben genügend Zeit gibt, Verstöße in ihren Betrieben zu verbergen.

Am 13. Januar 2022 haben die republikanischen Abgeordneten Sens. Mike Braun aus Indiana und Joni Ernst aus Iowa den "Creating Efficiency in Foreign Inspections Act" ein, der die Abschaffung der FDA-Praxis der Vorankündigung ausländischer Überwachungsinspektionen vorsieht.

Laut Ernst benachteiligt die derzeitige Praxis die in den USA ansässigen Arzneimittelhersteller gegenüber ihren ausländischen Kollegen, die vor einer Inspektion der Anlage eine Vorankündigung erhalten. Ernst ist der Ansicht, dass dieser Gesetzesentwurf die Wettbewerbsbedingungen für US-Unternehmen verbessern wird. Ernst hofft außerdem, dass der Gesetzesentwurf dazu beitragen wird, die Produktion wieder in die USA zu holen, und so zu einer stärkeren inländischen Arzneimittelversorgungskette für wichtige pharmazeutische Produkte führt.

Der Finanzausschuss des Senats hatte zuvor seine Besorgnis darüber geäußert, dass die Vorankündigung ausländischer Hersteller zu weniger strengen Inspektionen und dazu geführt hat, dass ausländische Einrichtungen nicht die angemessenen Qualitäts- und Sicherheitsstandards einhalten. Dies ist von besonderer Bedeutung, da der Großteil der weltweit in US-Fertigarzneimitteln verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffe (API) in Einrichtungen außerhalb der USA hergestellt wird. Die FDA hat behauptet, dass die US-Arzneimittelversorgungskette zu den sichersten der Welt gehört (80 % bis 90 % der Arzneimittelhersteller, die den US-Markt beliefern, erfüllen im Wesentlichen die Anforderungen an die gute Herstellungspraxis, unabhängig vom Standort), weil die Behörde sowohl bei inländischen als auch bei ausländischen Inspektionen einen risikobasierten Ansatz verfolgt und eine Vielzahl von Instrumenten einsetzt, um die Einhaltung der Vorschriften zu fördern, wie z. B. unbenannte oder warnende Briefe, Behördentreffen, Importwarnungen, einstweilige Verfügungen und Beschlagnahmungen.

Der "Creating Efficiency in Foreign Inspections Act"

Die FDA benachrichtigt in der Regel alle Hersteller über Inspektionen vor der Zulassung und vor der Lizenzvergabe sowie die meisten ausländischen Arzneimittelhersteller im Voraus über Routine- und Überwachungsinspektionen.

Diese Ankündigungen sind zwar nach dem Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA) nicht vorgeschrieben, sollen aber sicherstellen, dass es sich bei der zu inspizierenden Einrichtung um einen Arzneimittelhersteller handelt, der in den Zuständigkeitsbereich der FDA fällt, dass geeignete Unterlagen und Mitarbeiter zur Verfügung stehen und dass genügend Zeit für die Logistik, wie z. B. Reisen, Zugang zu den Einrichtungen und die Beschaffung von Visa, bleibt.

Da die Inspektionsbefugnis der FDA gemäß Abschnitt 704 (21 U.S.C. 374) nicht für ausländische Einrichtungen gilt, muss die Vorankündigung die Zustimmung des ausländischen Unternehmens zur Genehmigung der FDA-Inspektion dokumentieren.

Mit diesem Gesetzentwurf wird vorgeschlagen, Abschnitt 704 des FDCA zu ändern, um der FDA die Möglichkeit zu geben, ausländische Arzneimittelhersteller ohne Vorankündigung zu inspizieren, es sei denn, die Ankündigung wird vom Gastland vorgeschrieben oder ist zum Schutz der öffentlichen Gesundheit erforderlich. Die Anforderungen des Gesetzentwurfs gelten jedoch nur für Überwachungsinspektionen und nicht für Inspektionen vor der Vorabgenehmigung, vor der Vorzulassung oder aus gegebenem Anlass.

Blick in die Zukunft

In den Jahren 2014-15 führte die FDA in Indien ein Pilotprogramm durch, bei dem auf eine längere Vorankündigung verzichtet wurde und stattdessen kurzfristige oder unangekündigte Besuche durchgeführt wurden; die FDA wählte für das Programm Standorte aus, bei denen sie erhebliche Probleme vermutete. Das Programm deckte weitverbreitetes Fehlverhalten auf, wie z. B. gefälschte Qualitätsaufzeichnungen und einen Vogelbefall an einem sterilen Produktionsstandort. Im Rahmen des Pilotprogramms stiegen die Feststellungen von "Official Action Indicated" um fast 60 %.

Während einer virtuellen Konferenz der FDA zur Durchsetzung der Vorschriften am 9. Dezember 2021 erklärte Elizabeth Miller, Assistant Commissioner for Medical Products and Tobacco Operations im Office of Regulatory Affairs (ORA) der FDA, dass die FDA plant, dieses Pilotprogramm in Indien neu zu starten und Anfang 2022 auf China auszuweiten. Ein Bericht des Haushaltsausschusses des Repräsentantenhauses, der die Omnibusvorlage für das Haushaltsjahr 2021 begleitete, bestätigte dieses Pilotprogramm und stellte fest, dass "der Ausschuss besorgt darüber ist, dass das Arzneimittelinspektionsprogramm der FDA weiterhin hinter dem Niveau zurückbleibt, das erforderlich ist, um mit dem Wachstum ausländischer Arzneimittelproduktionsanlagen Schritt zu halten", und wiederholte, "dass die regelmäßige Praxis der FDA, ausländische Arzneimittelinspektionen lange vor einer Inspektion anzukündigen, ernste Fragen hinsichtlich der Gleichstellung mit inländischen Inspektionen aufwirft, die fast immer unangekündigt erfolgen".

Die derzeitige Version des Gesetzentwurfs wird ausschließlich von den Republikanern unterstützt und wird wahrscheinlich in dieser Sitzungsperiode nicht von den Demokraten im Repräsentantenhaus und im Senat verabschiedet. Nichtsdestotrotz hat sich der Kongress auf den beträchtlichen Anteil der Wirkstoff- und Arzneimittelherstellung außerhalb der USA konzentriert, und je nach Ausgang der Wahlen im November könnte dieser Gesetzentwurf oder das Konzept der unangekündigten Inspektionen von Arzneimitteln im Ausland wieder auftauchen. Jede Gesetzgebung, die ähnliche Bestimmungen wie der Gesetzesentwurf enthält, hätte erhebliche und unmittelbare Auswirkungen auf ausländische Arzneimittelhersteller. Theoretisch wären ausländische Einrichtungen nicht in der Lage, Überwachungsinspektionen der FDA zu planen, und müssten, wie inländische Produktionsstätten, jederzeit "inspektionsbereit" sein.

Wie das indische Pilotprogramm gezeigt hat, macht es die Reduzierung oder Abschaffung der Ankündigung von FDA-Inspektionen den Arzneimittelherstellern in anderen Ländern schwerer, problematische Praktiken vor den US-Behörden zu verbergen.

Unabhängig davon gäbe es immer noch Möglichkeiten, ausländische Unternehmen zumindest im Voraus zu informieren. So können einige Länder beispielsweise die lokalen

Arzneimittelhersteller darüber informieren, dass FDA-Ermittler ein Visum beantragt haben und/oder in das Land eingereist sind. Daher wären unangekündigte Inspektionen in Ländern wie Indien und China, wo die FDA bereits Außenstellen mit Ermittlern vor Ort hat, wahrscheinlich effektiver.

Proposed Bill Seeks to Eliminate Preannounced Foreign Drug Inspections

January 31, 2022
Share

Under a newly introduced bill, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) would no longer provide advance notice of foreign drug inspections. Historically, FDA has notified drug manufacturers located outside of the United States weeks or months in advance of a planned surveillance inspection, whereas FDA typically provides no advance notice to domestic drug manufacturers. The Senate Committee on Finance recently suggested that the delay between notice and inspection gives some foreign drug facilities sufficient time to conceal noncompliance at their facilities.¹

On January 13, 2022, Republican Sens. Mike Braun of Indiana and Joni Ernst of Iowa introduced the Creating Efficiency in Foreign Inspections Act, which proposes to eliminate FDA's practice of preannouncing foreign surveillance inspections.² According to Ernst, the current practice puts U.S.-based drug manufacturers at a significant disadvantage to their foreign counterparts who receive a "heads up" notification prior to a facility inspection.³ Ernst believes this bill will level the playing field for U.S. companies.⁴ Ernst also hopes the bill will "help bring manufacturing back to the U.S." and thus lead to a stronger domestic drug supply chain for important pharmaceutical products.⁵

The Senate Committee on Finance previously expressed concern that providing advance notice to foreign manufacturers has resulted in less-stringent inspections as well as foreign facilities' not meeting appropriate quality and safety standards.⁶ This is of particular importance as the majority of global Active Pharmaceutical Ingredients (API) used in U.S. finished pharmaceuticals is manufactured in facilities outside of the U.S.⁷ FDA has maintained that the U.S. drug supply chain is among the safest in the world (80% to 90% of drug manufacturing facilities supplying the U.S. market are substantially compliant with good manufacturing practice requirements regardless of location) because the agency follows a risk-based approach to both domestic and foreign inspections and uses a variety of tools to encourage compliance such as untitled or warning letters, regulatory meetings, import alerts, injunctions, and seizures.⁸

The Creating Efficiency in Foreign Inspections Act

FDA's general practice is to notify all manufacturers of preapproval and prelicense inspections and to notify most foreign drug facilities in advance of routine/surveillance inspections.⁹ These announcements, although not required under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA), are intended to verify that the facility to be inspected is a drug manufacturer within FDA jurisdiction, ensure that appropriate records and personnel will be available, and allow sufficient time for logistics such as travel, access to facilities, and securing of visas.¹⁰ Additionally, because FDA's inspectional authority under Section 704 (21 U.S.C. 374) does not apply to foreign facilities, preannouncement documents the foreign firm's agreement to allow FDA inspection.¹¹

This bill proposes to amend Section 704 of the FDCA to allow FDA to inspect foreign drug manufacturers without advance notification unless notice is mandated by the host country or is required to protect public health. Notably, the requirements of the bill apply only to surveillance inspections and not to preapproval, prelicensure, or for-cause inspections.

Looking Forward

From 2014-15, FDA ran a pilot program in India that eliminated extended advanced notice and instead relied on short notice or unannounced visits; FDA selected sites for the program that it believed to have significant issues.¹² The program exposed widespread misconduct, such as falsified quality records and a bird infestation at a manufacturing sterile site.¹³ Under the pilot program, "Official Action Indicated" findings increased by almost 60%.¹⁴

During a December 9, 2021, FDA virtual enforcement conference, Elizabeth Miller, Assistant Commissioner for Medical Products and Tobacco Operations in FDA's Office of Regulatory Affairs (ORA), indicated FDA plans to restart this pilot program in India and expand it into China in early

2022.¹⁵ A House Appropriations Committee report accompanying the fiscal year 2021 omnibus bill confirmed this pilot and stated that “[t]he Committee is concerned that FDA’s drug inspection program continues to fall behind the levels needed to match the growth in foreign drug manufacturing facilities” and reiterated “that FDA’s regular practice of preannouncing foreign drug inspections well in advance of an inspection, raises serious questions about parity with domestic inspections, which are almost always unannounced.”¹⁶

As it stands, the current version of the bill is solely Republican sponsored and is unlikely to pass the Democrat-controlled House and Senate during this congressional session. Nonetheless, Congress has been focused on the significant percentage of API and drug manufacturing occurring outside the U.S., and, depending on the outcome of the November elections, this bill or the concept of unannounced foreign drug inspections could resurface. Any legislation that includes provisions similar to the draft bill would have an important and immediate impact on foreign drug facilities. In theory, foreign facilities would be unable to plan for FDA surveillance inspections and, like domestic manufacturing facilities, would need to be “inspection ready” at all times. As demonstrated in the India pilot program, reducing or eliminating notice of FDA inspections makes it more difficult for drug manufacturing facilities in foreign countries to conceal problematic practices from U.S. regulators. Regardless, there would still be avenues for at least some advance notice to foreign companies. For example, some countries may notify local drug manufacturers that FDA investigators have applied for a visa and/or that they have entered the country. Thus, unannounced inspections would likely be more effective in countries such as India and China, where FDA already has field offices with investigators on site.

¹See U.S. Senate Comm. on Finance, *COVID-19 and Beyond: Oversight of the FDA's Foreign Drug Manufacturing Inspection Process* at 14 (June 2, 2020) (available at <https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/456402.pdf>) [herein referred to as Hearing].

²*Creating Efficiency in Foreign Facility Inspections Act*, S.3509, 117th Cong. (Jan. 13, 2022) (available at <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/3509/text?q=%7B%22search%22%3A%5B%22Creating+Efficiency+in+Foreign+Inspections+Act%22%2C%22Creating%22%2C%22Efficiency%22%2C%22in%22%2C%22Foreign%22%2C%22Inspections%22%2C%22Act%22%5D%7D&r=1&s=1>).

³See Joni Ernst, *No More ‘Heads Up’ for Foreign Facilities: Ernst Wants to Level the Playing Field for American Producers* (Jan. 20, 2022) (available at <https://www.ernst.senate.gov/public/index.cfm/2022/1/no-more-heads-up-for-foreign-facilities-ernst-wants-to-level-the-playing-field-for-american-producers>).

⁴*Id.*

⁵*Id.*

⁶See Sen. Charles E. Grassley, *Ltr. to HHS Sec. Azar and Acting FDA Comm. Dr. Sharpless* (Aug. 6, 2019) (available at [https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/2019-08-06%20CEG%20to%20HHS%20FDA%20\(Importation%20Plan\).pdf](https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/2019-08-06%20CEG%20to%20HHS%20FDA%20(Importation%20Plan).pdf)) [herein referred to as Grassley Letter]; see Hearing at 14-15.

⁷*Id.*

⁸See FDA Comm. Dr. Hahn, *Ltr. to Sen. Charles E. Grassley* (Feb. 12, 2020) (available at <https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/2019-3127%20RESPONSE.pdf>); see Hearing at 52-55.

⁹See FDA Guidance, *Circumstances that Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug Inspection* at 3-4 (Oct. 2014); see Hearing at 14, 52.

¹⁰*Id.*

¹¹See Hearing at 14.

¹²See Grassley Letter; see Hearing at 15.

¹³See Grassley Letter; see U.S. House Comm. on Energy and Commerce, *Securing the U.S. Drug Supply Chain: Oversight of FDA's Foreign Inspection Program* (Dec. 10, 2019) (available at <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CHRG-116hhrg44495/html/CHRG-116hhrg44495.htm>); see Newsweek Magazine, Katherine Eban, *Bottle X: Exposing Impurities in the Generic Drug Business* (Jul. 2, 2019) (available at <https://www.newsweek.com/2019/07/19/bottle-x-exposing-impurities-generic-drug-business-1446934.html>).

¹⁴*Id.*

¹⁵See RAPS, J. Elgovitch, *Unannounced FDA inspections in India, China to begin soon* (Dec. 15, 2021) (available at <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/12/us-fda-to-soon-start-unannounced-inspections-in-in>).

¹⁶See H.R. Rep No. 116-445, at 86 (2020) (available at <https://www.congress.gov/116/crpt/hrpt446/CRPT-116hrpt446.pdf>).