

VALIDATION LIFE CYCLE	
Role	Meaning of Signature
Author	L'autore firma per confermare che il presente documento è stato preparato secondo il processo di gestione del sistema procedurale in vigore e che i contenuti sono consistenti con i requisiti regolatori, le norme GxP e gli standard di gruppo di riferimento, ove applicabili. Conferma, inoltre, di aver recepito ed incluso le indicazioni degli altri autori partecipanti alla redazione del documento.
Reviewer	Il verificatore, in funzione di figura competente degli argomenti descritti nella procedura, conferma la correttezza dei contenuti del documento incluso liste di distribuzione, tipo di addestramento, documenti collegati.
Approver	L'approvatore firma per autorizzare l'uso dei contenuti della procedura e confermare, ove applicabile, la compliance con i requisiti regolatori e standard di gruppo.

## Addestramento alla revisione

.	Test	SoC	Autocertificazione	Training Approfondito
Valutazione tipo di training	Prima emissione della SOP	Si ritiene che l'addestramento attraverso il SOC sia sufficiente per garantire la comprensione della variazione alle attività descritte. Si ritiene che le modifiche non abbiano impatto sulla qualità dei prodotti, sul business, sulla compliance regolatoria o sulla sicurezza dei lavoratori	Prima emissione della SOP. La SOP in oggetto è <ul style="list-style-type: none"> <li>• un metodo di laboratorio</li> <li>• riguarda il funzionamento di strumentazione e/o apparecchiature ( manuali d'uso)</li> <li>• è relativa a punti di controllo analitico per monitoraggi</li> </ul>	Le modifiche apportate nella corrente revisione prevedono un training approfondito secondo la seguente tipologia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Self learning</li> <li>• corso in aula</li> <li>• Questionario</li> <li>• altro _____</li> </ul>
		<b>X</b>		

## Distribuzione

Area	N° copie cartacee
N/A	N/A

## Addestramento

Curriculum MyLearning	Add	Remove
MFG-040-PR-B:L2-IT-01 AUTOMAT SPEC PROJECTS LEAD	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2-IT-03 AUTOMAT SERVICES SPECIALIST	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2-QA-CQ-06 JAPANESE CHAMPION	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2-TECH-18 TECNOLOGO OSD BASE	N/A	X
MFG-040-PR-B:L2BASE-RESP-00 RESPONSABILE BASE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2DMO-02 AGILE PROCESS EXPERT	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2DMO-03 AGILE:NPI LAUNCH COORDINATOR	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2DMO-10 MERPS PROCESS EXPERT	N/A	X
MFG-040-PR-B:L2EHS-01 EHS OFFICER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2EHS-06 SITE RISK MANAGER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2ENG-02 PROCESS ENGINEERING	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2ENG-07 PROJECT MANAGER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2ENG-08 CIVIL ENGINEER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2ENG-18 PROJECT ENGINEER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2ENG-21 PLANT ENGINEERING	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2MAINT-17 ADD. BASE PK OPE. ENGINEERING	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2MAINT-26 SPEC. DI MAN. STRUMENTALE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-14 Specialista Supplier Quality Support	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-16 SUPPLIER QUALITY SUPPORT JR	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-17 SUPPORTO ATTIVITA' DI LABORATORIO	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-21 EM DATA MANAGEMENT COORDINATOR	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-24 EM DATA MANAGEMENT SPECIALIST	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-26 QUALIFIED PERSON	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-AG-00 SPECIALISTA ASEPTIC GUIDE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-AG-04 SPECIALISTA DISINFETTANTI	N/A	X
MFG-040-PR-B:L2QA-AS-04 SPEC. EQUIP. VALIDATION	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-AS_PK-00 PERSONALE BASE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-AS_PK-14 SPEC. SVILUPPO ANALIT.	N/A	X
MFG-040-PR-B:L2QA-AS_PK-19 LABORATORY LEAD	N/A	X
MFG-040-PR-B:L2QA-CHIM-04 CAMPIONATORE UTENZE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-CHIM-06 LABORATORY LEAD	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-INC-04 SPEC. LAB. MATERIALI	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-MIC-00 PERSONALE BASE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-MIC-02 RESPONSABILE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-03 RAPID METHODS-PM TEC. LEAD	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-18 SPECIALISTA FIALE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-19 SPECIALISTA FD	N/A	N/A

Curriculum MyLearning	Add	Remove
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-20 SPECIALISTA SHCF	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-21 SPECIALISTA SSSF	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-22 SPECIALISTA NASAL SPRAY	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-23 SPECIALISTA OHCF	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-24 SPECIALISTA THCF	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-25 SPECIALISTA UTENZE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-28 Process Monitoring Non Sterile & Containment Coordinator	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-PM-29 Process Monitoring Sterile Coordinator	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-RAW-01 SPECIALISTA LAB MATERIE PRIME	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-RAW-03 SPECIALISTA NPI MATERIE PRIME	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-REG-01 TTS SPECIALIST	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-REG-03 CMC P A REG AFFAIRS_CONF	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-VAL-01 SPEC. COMPUTER SYSTEM	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-VAL-02 SPECIALISTA QA	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-VAL-03 SPEC REP NON STERIL-PK-WH	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-VAL-04 SPEC. REP. STERILI E UTIL	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2QA-VAL-05 SPEC CLEANING VALIDATION	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2SERTEC-00 SPEC. DI MANUT STRUMENT	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2SSSF-03 TECNOLOGO	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2TECH-01 NPI PROJECT LEADER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2TECH-15 PERSONALE BASE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2UTIL 11 SPECIALISTA TECNICO PHARMAUTILITIES E DOCUMENTAZIONE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L2TECH-VAL-01 SPECIALISTA PLM – PROCESS VALIDATION REPARTI STERILI	X	N/A
MFG-040-PR-B:L2TECH-VAL-02 SPECIALISTA PLM – PROCESS VALIDATION REPARTI NON STERILI	X	N/A
MFG-040-PR-B:L2TECH-VAL-03 SPECIALISTA PLM –PROCESS VALIDATION – CLEANING VALIDATION	X	N/A
MFG-040-PR-B:L2UTIL 11 SPECIALISTA TECNICO PHARMAUTILITIES E DOCUMENTAZIONE	X	N/A
MFG-040-PR-B:L2VAL-00 Validation Lead Oral Special Project	X	N/A
MFG-040-PR-B:L3QA-QS-03 SCTPO	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3-QA-VAL-00 CONSULENTE V&CC	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3-TECH-00 PRODUCT OWNER	N/A	X
MFG-040-PR-B:L3-TECH-01 TECNOLOGO SOL. ORALI STAGE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3-ENG-05 CONTRACTOR-PROCESS ENGINEER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3ENG-06 CONTRACTOR-VALIDATION ENGINEER	X	N/A
MFG-040-PR-B:L3-ENG-07 CONTRACTOR-PROJECT ENGINEER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-00 IT MANAGER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-04 IT OPERATIONS LEAD	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-05 PRODUCTION SYSTEMS EXPERT	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-08 IT REQUEST ADMINISTRATOR	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-09 LABORATORY SYSTEMS EXPERT	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-12 MICRO APPLICATION EXPERT	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-13 NETWORK ADMINISTRATOR	N/A	N/A

Curriculum MyLearning	Add	Remove
MFG-040-PR-B:L3IT-14 ON SITE SUP. FOR BACKUP OPER.	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-15 SYSTEM DEVELOPER _ MAINTAINER	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-16 TLC ADMINISTRATOR	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-17 WINDOWS SERVER _ PC ADMIN.	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3IT-19 AUTOMATION SERVICES-EXTERNAL CONTRACTORS	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3QA-01 QUALIFIED PERSON	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3QA-10 FRONTER IN ISPEZIONE	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3SERTEC-01 SPEC. DI MAN STRUM	N/A	N/A
MFG-040-PR-B:L3TECH-02 NPI PROJECT LEADER	N/A	N/A

## Indice

1	SCOPO E FINALITA'	7
2	CAMPO DI APPLICAZIONE	7
3	GLOSSARIO	8
4	MODALITA' OPERATIVE	9
4.1	Pre-requisiti di convalida	9
4.1.1	Site validation master plan	9
4.1.2	Approccio alla Convalida	10
4.1.2.1	Convalida Prospettica	10
4.1.2.2	Convalida Concomitante (Concurrent Validation)	10
4.1.2.3	Convalida Retrospettiva	10
4.1.3	Approccio "Risk Based"	10
4.1.4	Convalida dei Sistemi Computerizzati	11
4.1.5	Convalida di Processo produttivo	11
4.1.6	Integrazione con la procedura di change control	16
4.2	Overview sulla Convalida Prospettica	16
4.2.1	Overview delle fasi della convalida	16
4.2.2	Scalabilità della convalida	17
4.2.3	Process map	17
4.3	Fasi del Ciclo di vita della Convalida Prospettica	19
4.3.1	Planning & Requirements	19
4.3.1.1	Processo	20
4.3.1.1.1	User Requirements	20
4.3.1.1.2	System Register/Computer System List	24
4.3.1.1.3	Validation Master Plan e System Impact Assessment	24
4.3.1.1.4	Validation Plan	24
4.3.1.2	Input / Output della fase	25
4.3.2	Design & Build	26
4.3.2.1	Processo	26
4.3.2.1.1	Functional Specification	26
4.3.2.1.2	Impact/Risk Assessment	27
4.3.2.1.3	Design Specification	27
4.3.2.1.4	Design Review/Design Qualification	28
4.3.2.1.5	System Build	29
4.3.2.2	Input / Output della fase	29
4.3.3	Testing	30
4.3.3.1	Test di Commissioning	31
4.3.3.1.1	Test SW (Unit, Integration e System Test)	31
4.3.3.1.2	FAT (Factory Acceptance Testing)	31
4.3.3.1.3	SAT (Site Acceptance Testing)	31
4.3.3.2	Test di Qualification (IQ, OQ e PQ)	32
4.3.3.2.1	Installation Qualification	33
4.3.3.2.2	Operational Qualification	34
4.3.3.2.3	Emissione SOPs	35
4.3.3.2.4	Performance Qualification/ Process Validation	35
4.3.3.2.5	Material Qualification (MQ)	36

	4.3.3.2.6	Cleaning Validation Master Plan.....	37
	4.3.3.2.7	Cleaning Validation .....	38
	4.3.3.3	Input/Output della fase di testing .....	38
	4.3.3.4	Gestione delle Non Conformità in fase di convalida .....	39
	4.3.3.5	Piano di Sperimentazione .....	40
4.3.4	Reporting.....		40
	4.3.4.1	Processo.....	40
	4.3.4.1.1	Traceability Matrix .....	40
	4.3.4.1.2	Validation Summary.....	40
	4.3.4.2	Input/Output della fase di reporting .....	41
4.3.5	Use & Maintenance.....		41
	4.3.5.1	Change Control .....	42
	4.3.5.2	Monitoraggio Periodico.....	42
	4.3.5.3	Periodic Validation Review .....	42
4.3.6	Cross-Phase Activities .....		44
	4.3.6.1	Quality Review.....	44
	4.3.6.2	Training.....	45
	4.3.6.3	Gestione Non Conformità .....	45
	4.3.6.4	Documentation management .....	45
4.3.7	Decommissioning.....		45
4.4	Responsabilità.....		46
4.5	Modalità di assegnazione codifica, emissione e utilizzo documentazione di convalida .....		50
	4.5.1	Processo cartaceo .....	50
	4.5.2	Processo CDMS .....	51
	4.5.3	Processo di creazione, verifica e approvazione dei documenti in CDMS .....	53
	4.5.4	Modalità di stampa controllata dei documenti compilabili.....	55
4.6	Distruzione dei documenti.....		56
4.7	Riconciliazione dei moduli.....		57
5	SALUTE, SICUREZZA E AMBIENTE .....		58
6	APPENDICI E FAC-SIMILE.....		58
6.1	Appendice QS/85/001/CD/P_app_01 Proprietà CDMS da compilare in fase di creazione nuovo documento .....		58
6.2	Appendice QS/85/001/CD/P_app_02 Proprietà CDMS da compilare in fase di creazione nuovo workflow.....		60
6.3	Appendice QS/85/001/CD/P_App_03 Piani di campionamento per la convalida dell'uniformità di contenuto di miscele di polveri per solidi orali o di altre tipologie di formulazioni non liquide. ....		61
7	TEST.....		63
8	SUMMARY OF CHANGE.....		65
9	SUMMARY .....		66

## **1 SCOPO E FINALITA'**

Assicurare che tutti gli ambienti, le utilities, gli impianti, le macchine, gli strumenti, i sistemi computerizzati, i metodi di analisi e le procedure di cleaning (in seguito definiti come "sistemi") che hanno impatto sulla qualità dei prodotti siano formalmente convalidati in accordo a predefinite linee guida.

Assicurare che tutti i processi produttivi e tutti i prodotti e i relativi materiali che hanno impatto sulla qualità dei prodotti stessi siano formalmente convalidati (Process Qualification) in accordo a predefinite linee guida o in accordo al nuovo approccio (FDA Guideline) " Three stage approach to Process Validation".

La convalida dei processi produttivi deve sempre essere basata su:

- un solido Product/Process Knowledge & Understanding (che deriva dalla Development History/Process Design per quanto riguarda le NCE/NME e PLE e dalla manufacturing history per i prodotti maturi) – Stage 1
- un razionale robusto che giustifichi l'approccio di convalida adottato – Stage 2
- la verifica continua del processo convalidato (Ongoing Verification / Continued Process Verification) – Stage 3.

Definire un approccio strutturato applicabile al processo di convalida ossia descrivere i requisiti, le fasi e la successione logica dei processi che devono essere considerati durante il ciclo di vita dei sistemi e dei processi produttivi

Definire infine metodologia, responsabilità e ruoli per assicurare la convalida dei sistemi e dei processi produttivi.

## **2 CAMPO DI APPLICAZIONE**

La procedura si applica a:

- ✓ processi di fabbricazione e distribuzione del prodotto farmaceutico
- ✓ ambienti delle aree di produzione, magazzino e laboratori QA
- ✓ utilities al servizio delle aree di produzione, magazzino e laboratori QA
- ✓ macchine, impianti, strumentazione e attrezzature installate nelle aree di produzione, magazzino e laboratori QA
- ✓ sistemi computerizzati
- ✓ sistemi di automazione
- ✓ metodi di analisi (vedi anche QA/99/011/CD/P)
- ✓ procedure di cleaning (vedi anche QS/85/007/CD/P)

di nuova installazione/ di nuova introduzione oppure esistenti e sottoposti a modifica ed aventi impatto diretto sulla qualità dei prodotti o sui dati utilizzati per il rilascio o per la valutazione della qualità dei prodotti.

La definizione dell'approccio di convalida di sistemi e di convalida di processi da seguire dovrà essere indicata in sede di Validation Plan.

### 3 GLOSSARIO

TERMINE	SIGNIFICATO
AEQMS	Analytical Equipment Quality Management System
BI	Batch Instruction
cGxP	current; Good; x = (L: Laboratory; M: Manufacturing; C: Clinical; E: Engineering; D: Distribution); Practices
CQA	Critical Quality Attributes
COTS	Commercial off the shelf (software standard commerciali)
CPP	Critical Process Parameters
CSQMS	Control System Quality Management System
CV	Cleaning Validation
CVMP	Cleaning Validation Master Plan
DfM	Design for Manufacturing
DL /DM	Data Loading/ Data Migration
DP- CQA	Drug Product Critical Quality Attributes
FAT	Factory Acceptance Test
HT	Holding Time
HW	Hardware
IQ	Installation Qualification
IT	Information Tecnology
ITMS	IT Management System
MBD	Master Batch Document
MERPS	Manufacturing Enterprise Resource Planning Solution (ERP System)
MQ	Material Qualification
NCE	New chemical entity
NME	New molecule entity
OQ	Operational Qualification
PAR	Proven Acceptable Range
PCS	Product Control Strategy
P&ID	Piping and Instrumentation Drawings
PLE	Product line estention
PPR	Periodic Product Review
PQ	Performance Qualification



TERMINE	SIGNIFICATO
PQ	Product Quality (Product Quality Centre of Excellence)
QA	Quality Assurance
SAT	Site Acceptance Test
SME	Subject Matter Expert
SOP	Standard Operating Procedures
SW	Software
TP	Trending Plan
TRA	Technical Risk Assessment
VWP	Validation Working Party

## 4 MODALITA' OPERATIVE

### 4.1 Pre-requisiti di convalida

Al fine di gestire correttamente lo stato di convalidato dei sistemi, dei processi e dei prodotti con i relativi materiali è necessario mantenere un' overview delle convalide previste nel site (Site validation master plan).

Per ogni singola convalida si deve:

- individuare l' approccio di convalida da seguire per il singolo esercizio (ref.4.1.2)
- stimare il rischio associato alla singola convalida, (ref. 4.1.3)
- individuare chiaramente ogni tipologia di sistema coinvolto, essendo tale procedura integrata da altre dedicate (ref. 4.1.4 "Convalida dei Sistemi Computerizzati", 4.1.5. "Convalida di Processo produttivo")

Sulla base di quanto sopra, devono essere valutati i principi e gli approcci della convalida prospettica, deve essere valutato l'impegno richiesto e devono essere definiti i singoli documenti da produrre.

L'organizzazione di qualità deve garantire una supervisione della convalida inclusa l'approvazione finale dei singoli esercizi di convalida.

#### 4.1.1 Site validation master plan

L'ente Quality Process, deve emettere un Site Validation Master Plan (SVMP). Tale documento deve riportare una descrizione ad alto livello delle attività di convalida previste nel site.

Gli input per questo documento possono derivare da necessità di convalida evidenziate durante lo svolgimento delle normali attività (es. risoluzione di problemi, azioni di miglioramento) oppure da documenti di più alto livello (Es.Risk Register).

Il SVMP deve riportare di minima le seguenti informazioni:

- Riferimento alle procedure e agli standards utilizzati per assicurare che le attività siano gestite in compliance con le normative (es: GQP, GQMP, CAP, AEQMS; CSQMS, ITMS)
- Definizione delle Responsabilità;
- Descrizione ad alto livello delle attività di convalida previste;
- Schedulazione ed aggiornamenti sul corso delle attività;

E' gestito mediante Technical Report e pertanto la sua codifica segue quanto riportato dalla procedura dei Technical Report (GS/69/005/CD/P). Deve essere approvato da Site Director e Site Quality Director.

Il Validation Master plan deve essere aggiornato almeno annualmente (indicativamente 12 mesi dopo l'emissione dell'anno precedente  $\pm$  3 mesi).

#### **4.1.2 Approccio alla Convalida**

Si riconoscono tre diversi approcci alla convalida:

- Convalida Prospettica
- Convalida Concomitante (Concurrent Validation)
- Convalida Retrospettiva

Qualsiasi sia la scelta di convalida effettuata devono essere rispettati i principi e gli approcci della convalida prospettica.

##### **4.1.2.1 Convalida Prospettica**

La convalida prospettica è l'approccio di convalida da seguire per la convalida di tutti i nuovi sistemi e/o processi.

Con tale approccio i sistemi/processi vengono rilasciati all'uso a valle del completamento delle attività previste e delle approvazioni dei report relativi

##### **4.1.2.2 Convalida Concomitante (Concurrent Validation)**

La convalida concomitante (concurrent) si applica alle sole fasi di PQ (Performance Qualification) e di PV (Process Qualification/Validation) e può essere utilizzata in casi particolari, singolarmente giustificati nei documenti di planning (i.e. Validation master plan).

Può prevedere il rilascio batch by batch dei lotti coinvolti, prima del completamento di tutte le attività di convalida previste; ad esempio può essere adottata nel caso di lavorazioni eseguite solo saltuariamente oppure per prodotti che abbiano particolari criticità a livello medico.

Potrebbe richiedere l'approvazione da parte degli enti regolatori, richiede l'approvazione da parte del central/regional Quality Executive GSK.

Tale modalità deve essere in linea con quanto previsto dalla GQMP 1008 – The Validation Life Cycle, dalla GQMP 1008A - The Validation Lifecycle: Process Qualification e dalla GQG 5208 - Batch release: Release of Validation Batches.

##### **4.1.2.3 Convalida Retrospettiva**

La convalida retrospettiva è una convalida eseguita in seguito ad una verifica che rivaluta la criticità del sistema o in caso di sistemi già esistenti che non sono stati inizialmente sottoposti ad un formale processo di convalida.

Tale convalida non è più considerata accettabile da molti enti regolatori e da GSK.

#### **4.1.3 Approccio "Risk Based"**

La definizione della strategia di convalida deve essere definita sulla base dei rischi associati (approccio "risk based").

Nell'analisi dei rischi deve essere valutato l'impatto sulla qualità del prodotto e sul paziente finale.

La valutazione del rischio deve prendere in considerazione anche il Business Process, la tipologia di prodotto, lo scopo del progetto, la presenza di record elettronici/firme elettroniche così come descritto nel Code of Federal Regulation, title 21, Part 11

#### **4.1.4 Convalida dei Sistemi Computerizzati**

Nell'ambito degli approcci di convalida relativi ai sistemi computerizzati, si rimanda alle seguenti procedure e linee guida e relativi template:

- AEQMS per strumentazione di laboratorio;
- ITMS per nuove convalide di applicazioni IT;
- CSQMS per Manufacturing Control Systems;
- QSS-SOP-007 per Convalida Fogli di calcolo.

Si precisa che i fogli elettronici utilizzati per la registrazione e la generazione di dati GxP devono essere convalidati, in accordo con quanto richiesto dalla GSOP di riferimento sopra riportata. Qualora il processo di validation life cycle comprenda fogli excel, il gruppo presente in stabilimento dedicato alla Computer System Validation dovrà fornire valutazioni in merito alla necessità della convalida. In caso sia necessaria dovranno supportare nell'identificare i requisiti richiesti ed le attività di testing da effettuare, in caso non sia necessaria dovranno comunque supportare nel definire i requisiti minimi di controllo che ne permettano l'utilizzo.

Dove un sistema prototipo a soli scopi informativi è usato per raccogliere/analizzare/visualizzare dati provenienti da un altro sistema GMP, deve essere qualificata l'interfaccia fra i sistemi al fine di non inficiare il sistema GMP convalidato. Qualora il sistema prototipo modifichi il proprio scopo da uso non GMP ad uso GMP (controllare un processo o per assicurare la qualità di un prodotto) esso deve essere convalidato.

#### **4.1.5 Convalida di Processo produttivo**

Nell'ambito degli approcci di convalida relativi ai prodotti ed ai processi produttivi si precisa che, integrato con il processo di convalida prospettica, riportato in dettaglio nei paragrafi successivi, dovrà essere rispettato il "Three stage approach to Process Validation" (rif. FDA guideline).

In relazione agli approcci di convalida sopra descritti, la convalida del processo produttivo e la riconvalida del processo produttivo, a seguito di change, si basano sui seguenti concetti:

- un robusto processo di Product/Process Knowledge & Understanding (che deriva dalla Development History/Process Design per quanto riguarda le NCE/NME e PLE e dalla manufacturing history per i prodotti maturi)
- un razionale robusto, definito sulla base del Product/Process Knowledge & Understanding, che giustifichi l'approccio di convalida che si intende adottare
- la verifica continua, attraverso il monitoraggio dei dati produttivi, del processo convalidato, a seguito del completamento della convalida.

In aggiunta all'approccio tradizionale della convalida di Processo, focalizzato sulla conferma delle robustezza e riproducibilità del processo attraverso la produzione di tre prove consecutive con esito conforme, le nuove guidelines propongono un approccio più strutturato, focalizzato sull'approccio "risk based", che consente di razionalizzare la strategia di convalida del processo sulla base dell'analisi del rischio e che propone il monitoraggio continuo del processo, post convalida, come strumento predittivo di eventuali anomalie o derive del processo stesso.

Il nuovo approccio viene identificato, sulla base delle guideline FDA, come “Three stage approach to Process Validation” ed è caratterizzato dalle tre fasi sotto indicate. L’output di ciascuna fase rappresenta l’input della fase successiva.

## Convalida iniziale

STAGE	TARGET	INPUT	OUTPUT	OWNER
Stage 1	<b>Process Design:</b> Definizione del processo produttivo commerciale sulla base delle conoscenze ottenute attraverso attività di sviluppo e di scale-up. (Rif. SOP GS/82/010/CD/P)	Pre-requisiti: Selezione del sito produttivo; qualifica di facility, impianti ed utilities	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processo produttivo commerciale finalizzato</li> <li>• Development History Report (product e pack components, manufacturing steps e systems, analytical methods, ecc.),</li> <li>• TRA (definizione di CQA, DP-CQA e CPP)</li> <li>• PCS (definizione di PARs)</li> <li>• Specifications</li> <li>• BI</li> <li>• TP</li> </ul>	R&D/GMS  GMS Product Owner / GMS Leader
Stage 2	<b>Process Qualification:</b> Conferma della robustezza, della riproducibilità e della capability del processo definito nello stage 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processo produttivo commerciale finalizzato</li> <li>• Development History Report,</li> <li>• TRA (definizione di CQA, DP-CQA e CPP)</li> <li>• PCS (definizione di PARs)</li> <li>• Specifications</li> <li>• BI</li> <li>• TP</li> <li>• Valid. Sampling and Testing plan (definito sulla base del TRA e della PCS) e rafforzato , rispetto a routine sampling and testing plan</li> <li>• Validation Plan</li> <li>• PQ 1 Protocols</li> </ul>	PQ 1 reports (lista non esaustiva): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualifica materiali (inclusi materiali ed attrezzature monouso, impiegate nel processo produttivo, ecc.)*</li> <li>• Dissoluzione</li> <li>• Miscelazione</li> <li>• HT chimici**</li> <li>• HT microbiologici**</li> <li>• Filtrazione e Filtri*</li> <li>• Filling</li> <li>• Compressione</li> <li>• Rivestimento</li> <li>• Ghieratura</li> <li>• Liofilizzazione, Ecc.</li> <li>• Convalida metodi analitici e/o Trasferimento Metodi analitici)</li> <li>• Finalizzazione MBD, IPC, release testing, routine sampling plan</li> <li>• Aggiornamento TRA, PCS, BI e TP</li> <li>• Interim Validation Summary</li> <li>• Commercializzazione prodotto a seguito di approvazione regolatoria</li> </ul>	GMS Product Owner / GMS Leader  GMS QA  GMS VWP
Stage 3 (Stage 3A, ove applicabile)	<b>Continued Process Verification</b> Verifica continua dello stato di controllo del processo durante la produzione routinaria, in presenza di una strategia di campionamento uguale o simile alla strategia di campionamento adottata in fase di convalida – Stage 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finalizzazione MBD, IPC, release testing, routine sampling plan</li> <li>• Initial Data Trending/ Review</li> <li>• Sorgenti di variabilità intra e inter lotti</li> <li>• Aggiornamento TRA, PCS, BI e TP</li> <li>• Nuova versione del Validation Plan (se applicabile)</li> <li>• PQ 2 Protocols (supportati da un sampling/ testing plan più robusto, rispetto al sampling plan routinarian)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PQ 2 reports (valutazione delle variabilità intra ed inter lotti)</li> <li>• Issue versione finale TRA, PCS, BI e TP</li> <li>• Validation Summary</li> <li>• Ongoing Data Trending in place</li> <li>• Processo in uno stato di controllo</li> <li>• Identificazione precoce di anomalie o derive del processo</li> <li>• Potenziale Change Control in caso siano necessarie modifiche del processo</li> </ul>	GMS Product Owner / GMS Product Technology Leader  GMS QA  GMS VWP  Production
Stage 3	<b>Continued Process Verification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PQ 2 reports</li> <li>• Issue versione finale TRA,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semplificazione dell’ approccio di testing/controllo durante la produzione</li> </ul>	GMS Product Owner / GMS

(Stage 3B)***	Verifica continua dello stato di controllo del processo durante la produzione commerciale routinaria,	PCS, BI e TP <ul style="list-style-type: none"> <li>• Validation Summary</li> <li>• Trending Plan in place</li> <li>• Processo in uno stato di controllo, stabile, robusto e riproducibile</li> <li>• Identificazione precoce di anomalie o derive del processo</li> <li>• Potenziale Change Control in caso siano necessarie modifiche del processo</li> </ul>	(riduzione della numerosità e della frequenza dei campionamenti di processo con mantenimento dei soli IPC come da PCS) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trending Reports</li> <li>• CPV Trending in use</li> <li>• CPV Trending periodical review</li> </ul>	Product Technology Leader  GMS QA  Production
---------------	---	---	--	---

\* In aggiunta a principi attivi, eccipienti e pack components, anche componenti monouso del processo produttivo (es. filtri, linee di filtrazione e/o filling, ecc.) e qualsiasi materiale a contatto con il prodotto durante le fasi produttive, richiedono adeguata qualifica a conferma dell'assenza di impatto sulla qualità del prodotto stesso (compatibilità prodotto-materiali in Rif. SOP GS/61/015/SC/P). La strategia di qualifica dei materiali a contatto deve essere definita sulla base di un risk assessment che tenga conto di tipologia di forma farmaceutica e vie di somministrazione, caratteristiche chimico- fisiche del prodotto in relazione al relativo materiale a contatto e requisiti regolatori/normativi. La valutazione dei rischi di compatibilità tra prodotto e materiale include la determinazione e valutazione dei potenziali estraibili dei materiali a contatto con il prodotto (Extractable and Leachable studies), la valutazione dell'impatto del prodotto sul materiale in termini di riduzione della performance del materiale stesso, nonché la valutazione quantitativa/qualitativa dello stesso per garantire la qualità del prodotto e la "compliance" dello stesso ai criteri di accettazione pre-definiti, in allineamento ai requisiti regolatori applicabili.

Eventuali modifiche successive alle sudette valutazioni devono essere gestite in accordo all SOP di Change Control oltre che in accordo alla SOP GS/61/015/SC/P "Single Use systems: sviluppo, convalida ed implementazione".

\*\*Secondo la GQMP 1015, la convalida degli HT chimici per vaccini o per soluzioni solventi per vaccini è richiesta, nel contenitore/equipment impiegato durante il processo produttivo, per holding time di durata superiori alle 24h e per HT con durata inferiori alle 24 ore se in presenza di parametri critici (CPP) che hanno un potenziale impatto sulla qualità del prodotto (CQA).

La necessità di convalida di HT e la relativa strategia di convalida devono essere definite secondo "risk based approach" che consideri aspetti, quali ad esempio: nuovi prodotti, nuovi pack components, modifiche di equipment o processi produttivi, transfers tecnologici ecc. La convalida di un nuovo HT/nuovo prodotto richiede in genere una convalida completa con l'esecuzione di 3 prove di convalida consecutive di cui almeno su scala commerciale, chiuse con esito conforme. I punti di campionamento per il testing di convalida devono essere i punti rappresentativi del processo (almeno il tempo 0 e il tempo corrispondente all'intera durata dell'HT d'interesse). Sulla base del "risk based approach" sono ammesse strategie di convalida ridotta (numero lotti di convalida inferiori a 3) se adeguatamente supportate da dati di convalida già esistenti (es. Dati generati presso altri sites), da una robusta conoscenza di prodotto /processo /CQAs e CPPs e sulla base dei controlli di processo già implementati.

Nel caso di HT da definire per intermedi di lavorazione (bulk "ready to be filled"), della durata di un mese e oltre, in fase di qualifica è necessario prevedere studi di stabilità sul prodotto finito nel contenitore finale che tengano conto anche del massimo HT che si intende convalidare per l'intermedio di lavorazione.

\*\*\*Vedi SOP\_00000446392 (Document alias GS/82/010/CD/P: "Product LifeCycle Management")

## Riconvalide o Convalide di prodotti commerciali

Le riconvalide sono in generale eseguite a seguito di necessità di ottimizzazioni degli impianti e del processo, a seguito di anomalie e/o failure e a seguito di modifiche.

Per i prodotti sono eseguite anche a seguito di derive del processo evidenziate nell'ambito dello Stage 3.

Le riconvalide di processo, vengono strutturate tenendo conto di:

- Review Product & Process Understanding/ Stage 1
- TRA e PCS
- Review e ripetizione dello Stage 2, con approccio di convalida definito in base alle modifiche richieste
- Conseguente aggiornamento, se definito necessario, di TRA, PCS, BI, TP , allo scopo di recepire i change di processo implementati.

Nel caso di prodotti maturi e di relative ri-convalide che si rendano necessarie a seguito di change, le informazioni necessarie nell'ambito del "Three stage approach to Process validation", da utilizzare come supporto per la definizione dell'approccio di convalida, possono essere desunte da :

- Manufacturing History (Stage 1)
- Review retrospettiva dei dati di processo attraverso le Periodic Product Reviews / Ongoing data trending & review (Stage 3).

### Strategie di convalida / riconvalida

L'approccio "Three stage", più strutturato e "risk based", per la definizione della strategia di convalida/riconvalida, consente anche una definizione più robusta e "scientifically based" della strategia di analisi, in termini di numerosità dei lotti di convalida da verificare e numerosità dei campionamenti a supporto (numero, dimensione e frequenza), sulla base della Product/Process Knowledge & Understanding (Development History), soprattutto per i nuovi processi, e sulla base della manufacturing history e dei trend dei CPP e CQA definiti in sede di PCS, in particolare per le convalide o riconvalide di processi commerciali, a seguito di change.

La strategia di analisi a supporto della convalida deve essere in grado di sfidare le aree di potenziale variabilità intra-lotto ed inter-lotto, associate all'introduzione di un nuovo processo / prodotto oppure all'introduzione di una modifica in un processo esistente.

Tale strategia di analisi deve essere basata sulla Product Control Strategy (PCS) proposta (nuovi prodotti) o in essere per i prodotti commerciali e deve poter confermare o riconfermare l'adeguatezza della stessa.

Nella tabella di seguito riportata sono riassunti alcuni esempi di definizione della strategia di convalida e di analisi a supporto, in aggiunta ai relativi razionali a seconda degli scenari in cui si colloca la necessità di convalida

Livello di rischio	Numero Minimo di lotti di convalida	Razionali/ Scenari
Basso	1	<p>Tale approccio viene impiegato generalmente in fase di riconvalida o in casi particolari di convalida di un processo commerciale, a seguito dell'introduzione di un change, in cui si verifichino le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza di impatti regolatori</li> <li>• Robusto Product/Process Understanding</li> <li>• Alti livelli di controllo del processo</li> <li>• Ongoing verification in-place e in-use associata un confermato stato di controllo di tutti i CQA e CPP di processo</li> <li>• Elevata Process Capability (<math>Ppk \geq 6</math>) oppure</li> <li>• Non significativa variabilità inter-lotto.</li> </ul>
Medio	3	<p>L'approccio in oggetto rimane l'approccio standard, tradizionale ed è il requisito minimo in caso di convalida di nuovi processi /prodotti.</p> <p>Per i nuovi prodotti viene applicato a seguito di e supportato da:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Approccio "Three stage" (Product lifecycle)</li> </ul>

Livello di rischio	Numero Minimo di lotti di convalida	Razionali/ Scenari
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Risk assessments</li> </ul> <p>In caso di riconvalide e/o convalide di prodotti commerciali, viene in genere adottato in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Process Capability da PPR tra 0.9 e 6 (<math>0.9 \leq Ppk &lt; 6</math>)</li> </ul>
Alto	5	<p>Tale approccio viene utilizzato nelle seguenti situazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prodotti con una limitata "Manufacturing History"</li> <li>Processi molto complessi</li> <li>Potenzialmente alta variabilità batch-to-batch</li> <li>Bassa Process capability (<math>Ppk &lt; 0.9</math>) nei casi di riconvalide o convalide di processi commerciali*</li> </ul>

\*In casi di Process Capability molto bassa ( $Ppk \leq 0.67$ ) in genere associata appunto a limitata Process Knowledge e a livelli di rischio inaccettabili, è necessario procedere con iniziative di ottimizzazione di processo (Process Design, Stage 1) prima di intraprendere le attività di Process Validation (PQ), nell'ambito dello Stage 2.

Le strategie di convalida di processo sopra descritte devono essere supportate da lotti di convalida (PQ/ Process qualification batches) che rispettino le seguenti caratteristiche:

- Prodotti consecutivamente
- Rappresentativi della "Product Control Strategy" che si intende validare o confermare
- Conformi alle condizioni ed ai criteri di accettazione definiti nel protocollo
- Conformi alle specifiche richieste.

### Strategie di campionamento di convalida / riconvalida

Un'adeguato esercizio di convalida e/o riconvalida di processo deve includere un piano di campionamento a supporto, definito e giustificato secondo razionali scientifici, da recepire e da approvare nell'ambito del protocollo di Performance Qualification (PQ)/Process Validation (rif. 4.3.3.2.4) e ove possibile, definito sulla base di un'adeguata analisi statistica effettuata utilizzando standard riconosciuti (ISO21247, ASTM E2709, ISO2859-1) o tool statistici convalidati.

Il campionamento e la strategia di testing di convalida, nell'ambito delle PQ di Stage 2 o Stage 3A, devono consentire di ottenere un più alto e robusto livello di conferma dell'adeguatezza della Product Control Strategy (piano di controllo dei CQA/ CPP) rispetto al campionamento impiegato (controlli di processo) durante la produzione di lotti standard dello Stage 3B (ongoing verification), ossia di lotti commerciali per il quale l'obiettivo è la verifica continua dello stato di controllo del processo.

Tale obiettivo, per i piani di campionamento di convalida e/o riconvalida, si raggiunge tramite l'applicazione di un livello di campionamento e di analisi rafforzato (n° di campioni, n° di posizioni e frequenza) o, ove applicabile, tramite l'applicazione di piani di campionamento "stratificati", come ad esempio quelli impiegati per la verifica dell'omogeneità delle miscele di polveri o di sistemi non omogenei in genere (formulazioni non liquide) nell'ambito di processi di convalida della produzione di formulazioni solide per uso orale o altre formulazioni con caratteristiche simili (Vedi appendice n°3).

Il campionamento e la strategia di testing di convalida, devono inoltre essere definiti in modo tale da consentire un'adeguata valutazione della variabilità intra-lotto (valutazione dell'omogeneità, dell'uniformità della miscela da comprimere, uniformità di contenuto), oltre che inter-lotto (Batch-to-batch variability).

L'adozione di approcci di campionamento diversi, rispetto a quanto sopra definito, richiede relativo razionale a supporto.

Eventuali modifiche della strategia di campionamento che si rendano necessarie a seguito dell'incremento della Product and Process Knowledge durante le attività di Performance Qualification, possono essere implementate a seguito di adeguati razionali a supporto, correttamente formalizzati ed approvati.

#### **4.1.6 Integrazione con la procedura di change control**

Le riconvalide sono in generale eseguite a seguito di necessità di ottimizzazioni degli impianti e del processo, a seguito di anomalie e/o failure, a seguito di modifiche.

Tali necessità vengono tracciate all'interno di dedicate proposta di modifica, in accordo al processo di change control (rif. SOP\_00000396764 alias QS/85/002/CD/P "Change Control").

Il processo di change control garantisce l'approvazione delle modifiche da parte del site (pre-requisito per la convalida successiva).

## **4.2 Overview sulla Convalida Prospettica**

### **4.2.1 Overview delle fasi della convalida**

La convalida prospettica segue un approccio life-cycle (deve essere ripetuta per tutta la durata della vita del prodotto o del sistema, ove ritenuto necessario, a seguito di introduzione di change, attivati e gestiti attraverso la procedura di change control)

La convalida prospettica prevede le seguenti sei fasi principali:

	SISTEMI	PROCESSI
1	Planning & Requirements	Planning & Requirements
2	Design & Build	Process Design
3	Testing (IQ, OQ, PQ)	Testing (PQ –Process Qualification/Process Validation)
4	Reporting	Reporting
5	Use & Maintenance	Ongoing Verification
6	Decommissioning	Discontinuation

Il passaggio da una fase alla successiva è vincolato al completamento delle attività previste per quella fase.

Esistono inoltre attività che non sono legate ad una specifica fase e sono definite Cross-Phase Activities (attività trasversali alla vita dei sistemi Rif. Par.4.3.6).



Il mantenimento dello stato di convalida deve essere assicurato durante l'intera vita del sistema e del processo, dalla definizione dei requisiti fino alla sua dismissione del sistema o alla discontinuazione del prodotto.

Tutti i processi che supportano la convalida (calibration, training, etc.) devono essere "in place" ed "in use".

La convalida prospettica di un sistema è un'attività multidisciplinare che coinvolge varie funzioni aziendali. Il team di convalida di uno specifico progetto è riportato nel Validation Plan.

La convalida è fortemente interconnessa con l'attività di progettazione ed inizia contemporaneamente ad essa. Per attività complesse deve essere pertanto gestita con un'impostazione di Project Management.

#### **4.2.2 Scalabilità della convalida**

Il ciclo di convalida qui descritto deve essere applicato a sistemi potenzialmente molto diversi fra loro e a processi, e relativi change, più o meno complessi, per cui le attività definite possono essere significativamente diverse tra un sistema e l'altro; deve essere quindi applicato il concetto di scalabilità.

Con il termine scalabilità si intende la possibilità di adeguare l'ammontare delle attività e della relativa documentazione alla complessità del sistema in fase di convalida e al suo impatto sulla qualità dei prodotti.

E' pertanto possibile riassumere in un unico documento i deliverable di più step del processo di convalida (ad esempio User Requirements e Validation Plan, Validation Plan e Impact Assessment). Allo stesso modo, potrebbero essere non applicabili alcuni step o fasi.

L'approccio seguito deve essere giustificato nel Validation Plan o nel form di Change Control.

Nel caso di progetti complessi può essere opportuno emettere più documenti per lo stesso deliverable (ad esempio più Validation Plan legati ad un Validation Master Plan generale in cui sono definiti gli obiettivi e i confini di ciascun validation plan).

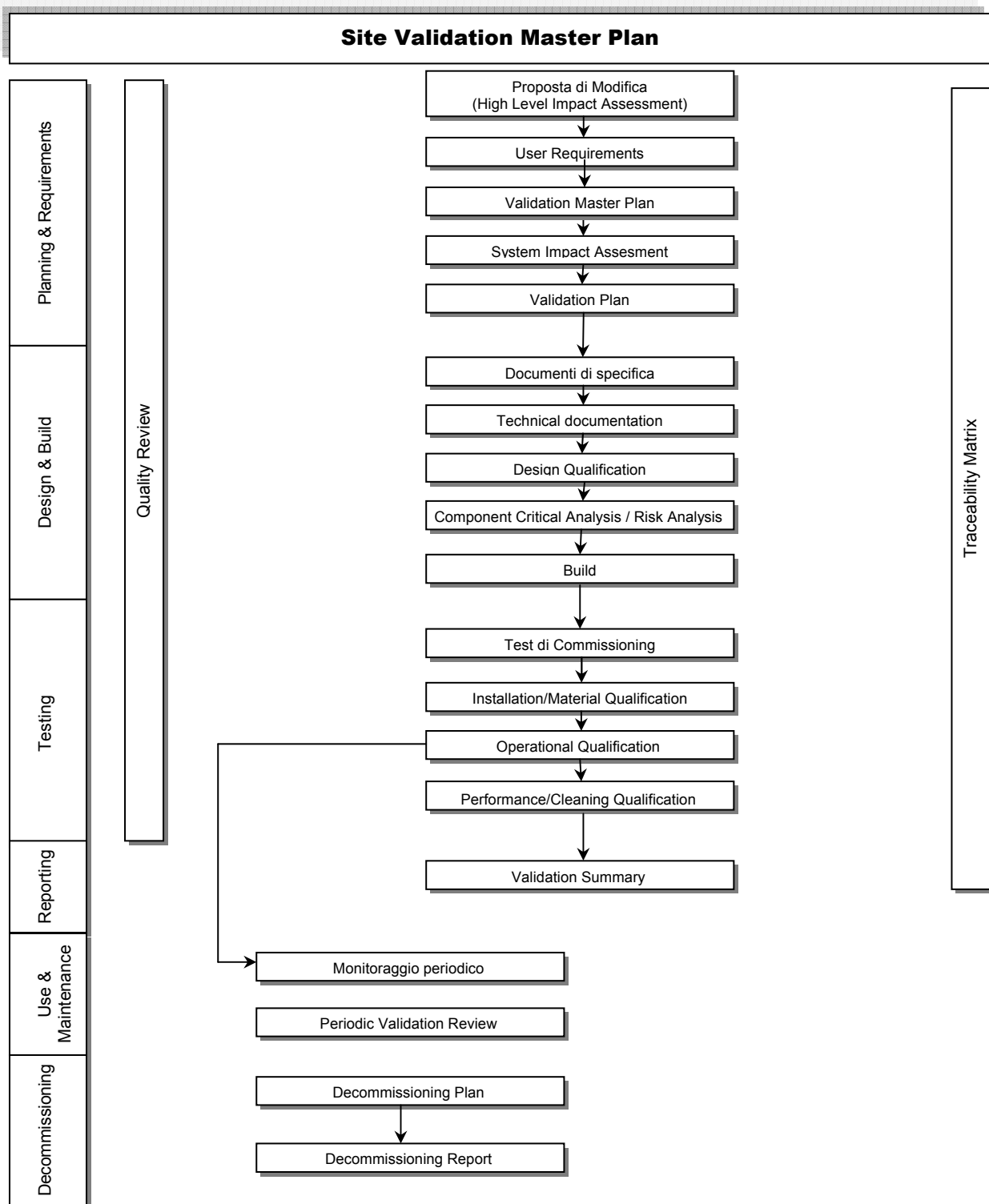
Le attività di convalida necessarie sono valutate per ogni singolo progetto e riportate nel Validation Plan ( o Validation Master Plan per sistemi complessi). Per convenzione si definisce che il Validation Master Plan sia utilizzato per progetti complessi che prevedono poi l'emissione di successivi Validation Plan su singoli sistemi. In caso non ci sia questa esigenza il documento di pianificazione viene definito come Validation Plan. Nel seguito della procedura il termine Validation Plan sarà utilizzato per entrambi.

#### **4.2.3 Process map**

La figura 1, alla pagina seguente, mostra la sequenza in cui si articolano le attività di convalida/di progetto per un sistema applicabili, secondo la tabella sopra riportata e come indicato in dettaglio nel paragrafo dedicato, anche alla convalida di processo.

Il processo è ciclico e deve essere ripercorso in seguito ad eventi che richiedono la rivalutazione dello stato di convalida ( Es: in seguito a modifiche o validation review).

Tutta l'attività di convalida deve essere gestita all'interno del processo di Change Control (Rif. QS/85/002/CD/P).



**Figura 1 - Ciclo di convalida**

### **4.3 Fasi del Ciclo di vita della Convalida Prospettica**

Si analizzano nei paragrafi seguenti i diversi step del ciclo di vita.

La documentazione di convalida di seguito descritta, viene di norma allestita in lingua Italiana e approvata dai responsabili delle Unità dello stabilimento GSK Parma coinvolte nel Processo di Change Control e nelle relative attività di convalida.

In presenza di Partner commerciali interni o esterni, in base a quanto concordato in sede di Quality Agreement e/o TTS, i documenti di convalida possono essere allestiti in lingua Inglese per facilitare la condivisione della modifica e possono prevedere anche firme di verifica e/o di approvazione da parte delle Unità coinvolte, operanti presso i Partners commerciali.

Le responsabilità relative all'emissione ed all'approvazione di ciascun documento di ciascuna fase sono riportate nel capitolo Input /Output della fase.

Eventuali verifiche mandatorie sono riportate all'interno del capitolo relativo al documento.

#### **4.3.1 Planning & Requirements**

Questa fase ha lo scopo di:

- assicurare che, prima dell'avvio delle attività legate ad un nuovo sistema, di un nuovo processo o alla modifica di sistemi e processi esistenti, sia valutato l'impatto della richiesta, circa gli aspetti qualitativi ed organizzativi;
- assicurare che i bisogni dell'utente siano completamente e chiaramente espressi e condivisi in modo da diventare il riferimento per la realizzazione;
- assicurare che tutte le necessità di convalida siano considerate, pianificate e documentate per supportare le successive fasi di realizzazione;
- assicurare che la realizzazione delle attività sia affidata a fornitori qualificati;

Deve essere effettuata una valutazione ad alto livello delle necessità di convalida del sistema.

I Validation Expert hanno la responsabilità di definire tali necessità di convalida ed il QA validation Expert deve approvare tale approccio. Nell'ambito di tale valutazione, devono essere usati approcci documentati che contemplano il risk based approach, come specificato nei precedenti paragrafi del presente documento.

La valutazione è effettuata mediante il modulo Proposta di Modifica (PDM) che deve contenere, anche in allegato, documenti a supporto della valutazione effettuata e alla relativa analisi dei rischi.

Questo modulo definisce se il sistema/la modifica ha impatti GxP. In caso positivo mediante il modulo di Change Control ha inizio la fase di valutazione delle attività da eseguire (Rif. Proc. QS/85/002/CD/P – Change Control).

Nel change correlato alla Proposta di Modifica (PdM) che origina la convalida, sulla base della criticità della modifica e della complessità del sistema, si indica:

- Se è necessario un Validation Master Plan (comprensivo di una valutazione di dettaglio dell'impatto della modifica sui diversi sistemi – approccio richiesto per più sistemi impattati)
- Se è necessario un Validation Plan (evidenza della valutazione sull'impatto della modifica sarà riportata nel validation plan stesso – approccio richiesto per singoli sistemi con impatto diretto o indiretto sulla qualità del prodotto)
- Se, data l'entità della modifica, non è necessario emettere altri documenti oltre il change stesso al fine di definire i requisiti utente e le attività di convalida (– approccio richiesto per sistemi con impatto diretto o indiretto sulla qualità del prodotto)

L'analisi della criticità e dell'impatto è riportata a titolo di completezza all'interno del validation plan; tale analisi è eseguita prima dell'emissione del documento stesso, con evidenza o all'interno del documento di change o all'interno del SIA.

La scrittura della PdM e del change insieme al SVMP e al Risk Register sono da considerarsi gli Input alla fase di Planning & Requirements.

I requisiti utente possono essere espressi in un documento di User Requirements (URS – Rif. .Modulo QS/85/001/CDM/01) o direttamente nel modulo di Change Control. Essi devono contenere, per i sistemi che generano record elettronici GxP o che applicano la firma elettronica, i requisiti RERS in accordo a quanto riportato nella GQG 3202 – Regulated Electronic Records and Signatures.

Inoltre, per i sistemi di tipo analitico, devono essere inclusi i requisiti previsti dal CAP045 – Compendium of Analytical Procedures.

In alcuni casi il documento di URS può essere scritto prima della PDM.

I dettagli inerenti la conduzione qualitativa del progetto dovranno quindi far parte del Validation Plan.

Il Validation Plan deve essere emesso appena possibile e in alcuni casi può essere antecedente agli User Requirements o scritto in concomitanza. Tale documento deve comunque essere mantenuto vivo durante le varie fasi del progetto.

#### **4.3.1.1 Processo**

##### **4.3.1.1.1 User Requirements**

I Requisiti Utente (URS) possono coprire aspetti tecnici, qualitativi, ingegneristici, di business e di sicurezza quindi alla stesura possono partecipare più enti aziendali.

I Requisiti Utente sono realizzati per definire con esattezza cosa è richiesto che il sistema faccia, o quali caratteristiche deve avere. Gli URS devono essere scritti in modo da facilitare il design review, il testing e la traceability.

Nel documento dovrà essere riportata una descrizione di alto livello relativamente a:

- funzionalità richieste al sistema utilizzando un linguaggio non tecnico
- ambienti
- vincoli regolatori, tecnici qualitativi e/o procedurali

I requisiti devono essere definiti in modo da garantire la tracciabilità durante il ciclo di vita della convalida. Devono perciò:

- essere identificati univocamente;
- essere chiari, e senza alcuna contraddizione o duplicazione;
- misurabili e testabili
- completi.

Devono inoltre essere mantenuti aggiornati durante tutto il ciclo di vita di un sistema, aggiornando il documento originale o aggiungendo supplementi allo stesso assicurando comunque che la tracciabilità di tutti i requisiti sia mantenuta.

La necessità di aggiornamento degli URS, ove questo sia richiesto, è definita nell'ambito della procedura di "change control", a seguito di risk assessment, o a seguito della finalizzazione della Design Qualification.

I requisiti utente possono in alcuni casi essere sottomessi ai potenziali fornitori ed utilizzati come base per la scelta e successivamente per la stesura delle Functional Specification.

I Requisiti Utente devono essere revisionati dagli enti impattati, definiti sulla base del progetto. Supplier Assessment

I Fornitori oggetto di valutazione sono quelli coinvolti nelle seguenti attività:

- Servizi di convalida,
- Sviluppo/realizzazione di impianti ed equipment e/o sistemi di controllo, software customizzati , ecc.
- Sviluppo di sistemi computerizzati.

La valutazione dei fornitori tipicamente esamina i seguenti aspetti:

- Quality Management System
- Competenza ed esperienza specifiche
- Familiarità con gli standard GSK
- Capacità di assistenza

La valutazione dei Fornitori costituisce un input per determinare lo sforzo richiesto nelle attività di convalida e quindi l'esito della valutazione può essere formalizzato direttamente sul Validation Plan senza necessità di produrre un documento dedicato.

La documentazione inerente le attività dei fornitori deve essere allegata alla documentazione di convalida o quanto meno referenziata in essa.

Al team di progetto spetta il compito di definire la necessità di un audit, e di documentare la decisione presa, nei relativi Validation Plans e/o nelle procedure di change control di riferimento.

La valutazione del fornitore e la conseguente definizione della necessità di audit dedicato mediante desk top assessment ( Postal Audit) oppure tramite audit in campo, viene effettuata sulla base dei seguenti aspetti :

- 1) Certificazione ISO 9001:2008 o altre certificazioni qualitative equivalenti.  
Se il fornitore non risulta certificato ISO o in possesso di altre certificazioni qualitative equivalenti, nell'ambito dell'area di pertinenza, è necessario procedere con la valutazione del sistema qualitativo del fornitore con audit in campo e/o adeguato desk top assessment a supporto,  
In caso di fornitori certificati, la necessità di audit viene definita sulla base della criticità del sistema fornito in termini di impatto sulla qualità del prodotto (vedi punto 2);
- 2) Caratteristiche della fornitura: sistema critico/non critico  
La valutazione della criticità del sistema viene effettuata tenendo conto sia degli aspetti computer system che degli aspetti meccanici. La valutazione della criticità dei sistemi computer system viene effettuata secondo la classificazione riportata nella GU\_00000064369 (1008K Part 1 GQG Computerised System Validation), a seguito di identificazione della categoria di appartenenza del sistema e di relativo risk assessment effettuato sul sistema coinvolto.  
Per quanto riguarda gli aspetti meccanici del sistema fornito, la criticità del sistema viene valutata in base all'impatto diretto o indiretto del sistema sulla qualità del prodotto (secondo quanto recepito nel System Impact Assessment e/o nella Component Criticality Analysis, nell'ambito del Validation Lifecycle).

#### Fornitore certificato

La fornitura di sistemi non critici da fornitori certificati, eventualmente già auditati o con buona performance in occasione di altre forniture, non richiede particolari necessità di auditing del fornitore stesso.

In caso di sistema critico da fornitore certificato, è possibile definire la necessità di audit anche sulla base di eventuali audit già eseguiti, stabilendo se l'audit in campo deve essere ripetuta, sulla base dell'esito positivo di audit precedenti, oppure se vi è la possibilità di eseguire solo un desk top assessment.

#### Fornitore non certificato

In caso di sistema non critico da fornitore non certificato, la valutazione della necessità di audit tramite desk top assessment o audit sul campo, viene definita sulla base delle caratteristiche e delle funzionalità del sistema.

In caso di sistema critico da fornitore non certificato, sarà necessario procedere con un audit sul campo del sistema qualità del fornitore in supporto alla selezione della fornitura o alla definizione delle caratteristiche della fornitura stessa.

Se i sistemi forniti sono sistemi gestiti dal Gruppo (Above site teams) o in caso di sistemi e fornitori già in uso presso altre consociate GSK, sarà sufficiente valutare l'adeguatezza delle audit già effettuate e documentate da Unità above site oppure da altre consociate recependo i riferimenti delle stesse nell'assessment del fornitore, all'interno del Validation Plan o del Change.

Se in base alle valutazioni effettuate e recepite formalmente nel validation plan, viene confermata la necessità dell'effettuazione di un audit presso il fornitore (desktop assessment oppure audit in campo), la stessa deve essere effettuata cronologicamente tra il completamento del SIA (System Impact Assessment) per il sistema coinvolto e l'emissione ordine.

Nel caso l'assessment confermi la necessità di effettuazione di audit in campo, presso il fornitore, l'audit deve essere programmata e gestita secondo quanto già previsto dalla SOP QS/84/001/CD/P e dalle Guidelines ISO.

In particolare, si rendono necessari i seguenti steps:

#### 1) Definizione agenda e organizzazione dell'audit

In preparazione all'audit deve essere allestita una richiesta formale di audit che comprenda scopo dell'audit e steps principali della stessa.

La richiesta di audit deve indicare lead auditor e personale di supporto, le tempistiche dell'audit ed il processo di audit che si intende adottare, comprensivo delle modalità e dei tempi di follow up.

La richiesta deve essere inoltrata al fornitore in un tempo utile affinché il fornitore possa programmare internamente l'audit ( non meno di 20 gg prima della data proposta per l'audit).

La richiesta dell'audit può essere corredata dalla checklist che verrà poi utilizzata in campo per la conduzione dell'audit.

#### 2) Fase preliminare di preparazione: Agenda, Checklist e Audit

L'attività di preparazione dell'agenda dell'audit e dell'audit stessa inizia in contemporanea con l'invio della richiesta di audit al fornitore e comprende la preparazione della checklist, se non già inoltrata, da utilizzare in campo per l'effettuazione dell'audit.

L'audit, l'agenda e la checklist, ove disponibile, vengono preparate sulla base della valutazione della documentazione principale del fornitore, richiesta allo stesso in un periodo antecedente all'audit e che il fornitore dovrebbe inoltrare necessariamente prima della data prevista per l'audit:

- Manuale Qualità
- Organigramma
- Lista SOP

- Certificazioni

La checklist (il template della checklist è riportato nel modulo QS/85/001/CDM/21) può essere utilizzata anche per l'esecuzione della "postal audit". In questo caso la checklist stessa viene inoltrata al fornitore insieme alla richiesta di compilazione da parte del fornitore, sotto la responsabilità esclusiva del fornitore..

3) Esecuzione dell' Audit

L'audit deve essere aperta con un meeting iniziale in cui vengono presentate l'agenda e la checklist se disponibile e in cui vengono concordate con il fornitore le modalità ed processo di audit.

La checklist, se disponibile, viene utilizzata per facilitare la condizione dell'audit e la registrazione delle risposte nonché delle evidenze documentali eventualmente fornite.

A conclusione dell'audit deve essere effettuato un meeting di chiusura comprensivo di un breve riassunto dell'audit con focus su eventuali osservazioni riscontrate e dell'esito dell'audit stessa.

Come da SOP QS/84/001/CD/P le osservazioni possono essere classificate come critiche , maggiori, minori, note e punti positivi (Best practices).

4) Emissione Report di Audit

Il report di audit, emesso ed archiviato internamente come Technical Report con codifica AUD-REP, secondo SOP GS/69/005/CD/P, deve essere inoltrato al fornitore entro i tempi definiti in sede di agenda e di audit. La checklist corredata da quanto registrato durante l'audit e dalle evidenze eventualmente fornite, viene formalizzata come allegato dell'Audit report e viene condivisa con il fornitore solo su richiesta.

L'output della postal audit (checklist compilata dal fornitore) viene allo stesso modo valutato e formalizzato come Technical Report con codifica AUD-REP, secondo SOP GS/69/005/CD/P e reinoltrato al fornitore corredata da valutazioni finali e dall'esito dell'audit

5) Gestione CAPA

In caso di CAPA definite a seguito di Audit e concordate con il fornitore, il processo di follow up viene effettuato fino alla chiusura di tutte le azioni definite.

Un log book delle CAPA può essere utilizzato per il monitoraggio di tutte le CAPA di audit aperte ed ongoing.

Nel caso di fornitori di equipment, alla chiusura di tutte le CAPA concordata, non viene definita una periodicità dell'audit. Eventuali nuove audit verranno programmate, se necessarie in base al Risk assessment , in occasione di successive forniture di equipment.

In caso di fornitori di servizi abituali e continuativi, in base alla criticità della fornitura ed in base all'output dell'audit, in sede di audit report verrà definito anche la frequenza di audit.

Nel caso di fornitori abituali e continuativi di servizi relativi a sistemi computerizzati o sistemi informatici, oltre alla documentazione fornitore sopra indicata, adeguati Quality Agreement o Service Level Agreement devono essere allestiti e concordati tra fornitore e Customer GSK.

#### **4.3.1.1.2 System Register/Computer System List**

Questa fase si applica ai sistemi computerizzati (inclusi la strumentazione analitica). E' gestita dalla SOP QS/85/033/CD/P –“Gestione del registro dei Computer Systems”.

E' un elenco che riporta le informazioni atte ad identificare in modo univoco il sistema. I sistemi e le informazioni da inserire sono ricavati dai moduli di change.

Deve essere aggiornata in tempo reale dal QAValidation.

#### **4.3.1.1.3 Validation Master Plan e System Impact Assessment**

Il validation master plan ed il system impact assessment sono documenti presenti solo nei progetti di elevata complessità. Considerano l'insieme di tutti i sistemi potenzialmente impattati dal progetto (VMP) e valutano l'impatto sulla qualità del prodotto (diretto, indiretto o assente). Sono documenti necessari per stabilire il giusto approccio di convalida e sono l'input per l'emissione dei validation plan dedicati ai singoli sistemi.

#### **4.3.1.1.4 Validation Plan**

Il Validation Plan è il documento chiave che collega le attività di convalida: descrive i razionali su come il sistema sarà convalidato, gli standard di riferimento, la documentazione da produrre e le responsabilità.

Il Validation Plan è un documento generato prima di iniziare le attività di convalida, quindi è emesso ed approvato al primo stadio del life-cycle. È un documento dinamico che può essere soggetto a revisioni per riflettere l'avanzamento e le eventuali modifiche del progetto, in modo che rimanga un'accurata descrizione dell'intento di convalida.

Il Validation Plan deve riportare:

- la descrizione del sistema (System Overview) o del prodotto/processo produttivo
- l'obiettivo ed il campo di applicazione dell'attività di convalida,
- valutazione dei rischi e degli impatti,
- le normative/procedure applicabili,
- la lista delle attività e della documentazione di convalida,
- le modalità di controllo sui lotti di convalida,
- la struttura e le responsabilità del team di convalida,
- tempificazione.

Per nuovi sistemi computerizzati o strumentazione analitica, ricopre un ruolo fondamentale la valutazione della classificazione del sistema stesso in base alla complessità, novità del sistema e ai rischi associati alla sua implementazione.

Per i sistemi computerizzati la classificazione può seguire la classificazione indicata nelle GU\_00000064369 (1008K Part 1 GQG Computerised System Validation).

Per i sistemi analitici la classificazione deve essere eseguita in base all'Appendix 3 della procedura AEQMS. In base alla classificazione, la documentazione da produrre è quella definita nell'Appendix 4 della procedura AEQMS.

Dove il processo da convalidare sia stato sviluppato secondo i criteri di Design for Manufacturing (DfM) e dove l'approccio di convalida che si intende adottare sia basato sul “Three stage approach to Process Validation” secondo la guideline FDA , gli outputs da tale processo (Es. Development History, Technical Risk Assessment (TRA), Product Control Strategy (PCS), Batch Instruction (BI) e Tranding Plan (TP))) devono essere utilizzati come input da utilizzare nella definizione dell'approccio alla convalida ed incorporati o cross-referenziati nel Validation Plan.

Dovrà inoltre essere chiaramente specificato:



- l'approccio alla modalità di convalida del processo produttivo
- la modalità di rilascio dei lotti
- le modalità associate al processo di 'Continuous Verification' post-commercializzazione

A seconda della complessità del sistema e della sua classificazione o della modifica, la pianificazione delle attività di convalida può:

- essere riportata direttamente sul modulo di change control
- richiedere un documento ad hoc (Validation Plan vero e proprio) con riportati i razionali di convalida
- richiedere oltre al Validation Plan, anche un System Impact Assessment (SIA) dedicato per stabilire quali sistemi debbano essere convalidati.

Laddove il validation plan si riferisce a sistemi computerizzati la specifica categoria di hardware/software presente nel sistema deve essere considerata per la determinazione delle attività di convalida e dei documenti richiesti per la convalida stessa.

Si riporta nel modulo QS/85/001/CDM/02 il template per la stesura del Validation Plan. Può essere utilizzato sia per un Validation Plan che per un Validation Master Plan (indicare nell'intestazione).

Il Validation Plan deve essere verificato almeno dal Project Manager e/o dall'utente. In funzione della tipologia di sistema l'emissione può essere immediatamente antecedente o immediatamente successiva alla stesura degli User Requirements.

Tra le figure in verifica/approvazione del documento in oggetto deve essere presente anche quella della QP se la modifica impatta il prodotto e/o vincola lotti produttivi.

Il Validation Plan associato alla convalida o riconvalida di un processo produttivo deve essere approvato dal Validation Working Party, ossia da tutti i Subject Matter Experts (Technology, Engineering e Validation) le cui valutazioni e contributi per la fase di risk assessment, rappresentano l'input per la definizione dell'approccio di convalida, nonché dal GMS Product Owner e dal GMS Product leader.

#### 4.3.1.2 Input / Output della fase

Nella tabella successiva si riporta l'elenco delle attività e relative responsabilità che possono essere previste nella fase di Planning & Requirements. Ove sono indicati più enti, è inteso che almeno uno degli enti indicati deve eseguire l'attività, il diverso coinvolgimento sarà definito in base alla tipologia di sistema.

	Attività	Preparazione	Approvazione
Input	SVMP, Risk Register, Proposta di modifica, Change Control Form Process validation: vedi sezione 4.2.5		
Output	User Requirements	User	QA Validation Expert/ QA Director o delegato
	Supplier assessment	Technical Specialist /QA	QA Validation Expert/ QA Director o delegato
	System Register/ Computer System List	QA Validation Expert	N/A
	Validation Master Plan/SIA/ Validation Plan/ Process Validation Plan	Validation Expert	QA Director o delegato

### **4.3.2 Design & Build**

Questa fase ha lo scopo di:

- Assicurare che ciò che è stato richiesto e pianificato venga recepito e documentato.
- Assicurare che la realizzazione del sistema (compresi eventuali sistemi computerizzati) sia stata effettuata rispondendo ai requisiti iniziali e alla progettazione definita, ridiscussa e condivisa. Per quanto riguarda i sistemi computerizzati, è necessario assicurare la compliance ai requisiti normativi e dell' ITMS, garantendo la selezione, l'installazione e la convalida di sistemi computerizzati con livelli di accesso che rispondano al requisito di "unicità" e divisione dei ruoli, attraverso l'accesso controllato ai dati GxP, secondo le responsabilità associate al livello di accesso.
- Assicurare che vengano valutati gli impatti e/o rischi dell'introduzione del sistema sulla qualità del prodotto.
- Assicurare che, in caso si tratti di processo sviluppato secondo "Design for Manufacturing", i CQA (Quality Critical Attributes) e i QCPP (Quality Critical Process Parameters) siano considerati fin dalla fase di design.
- Assicurare che sia completata con successo la fase di Process Design ossia la fase di sviluppo del prodotto/ Processo e che siano finalizzati i documenti di Development History, TRA, PCS, BI, Specification e TP.

Sulla base dei Requisiti Utente l'ente che ha la responsabilità della realizzazione del sistema si fa carico di preparare i documenti di Design.

I documenti di design garantiscono il supporto per l'intera fase di sviluppo, di costruzione e di installazione del sistema e forniscono il riferimento per la preparazione dei test e per le successive manutenzioni. Devono essere mantenuti aggiornati per riflettere in ogni momento lo stato del sistema.

Sulla base della documentazione di Design, deve essere eseguita la Component Criticality Analysis per individuare gli aspetti e i componenti critici del sistema.

La verifica dei contenuti della documentazione tecnica e la sua corrispondenza con gli URS avviene durante la fase denominata Design Qualification.(DQ). La design qualification è il processo che deve essere seguito al fine di assicurare che la qualità del prodotto finito, la compliance regolatoria e GMP sono già soddisfatte dal sistema in fase di progetto.

Questo processo non va mai applicato in modo retrospettivo.

L'Ente incaricato procede quindi con la realizzazione del sistema, che consiste nella costruzione e assemblaggio delle apparecchiature, nella scrittura del codice sorgente, ecc.

#### **4.3.2.1 Processo**

##### **4.3.2.1.1 Functional Specification**

È il documento che descrive le funzionalità del sistema, fornisce una descrizione del sistema proposto e spiega nel dettaglio tutte le funzioni che lo stesso dovrà eseguire per soddisfare gli User Requirements. Costituisce la base principale sulla quale il sistema sarà sviluppato e testato.

Il contenuto della Functional Specification deve consentire la tracciabilità fra ogni singolo requisito e la/le specifiche che lo coprono.

Le Functional Specification devono essere descritte con un linguaggio comprensibile all'utente che ne deve accettare i contenuti.

Di norma è preparato dal fornitore sulla base dei requisiti utente e di altra documentazione tecnica a sua disposizione. Per sistemi semplici di serie il manuale utente può essere utilizzato in sostituzione delle specifiche funzionali.

Il documento viene redatto secondo gli standard interni del fornitore. Il **Modulo QS/85/001/CDM/03** può essere utilizzato, secondo quanto previsto dalla presente procedura, solo nei casi in cui l'attività viene svolta internamente, da parte di personale GSK.

#### **4.3.2.1.2 Impact/Risk Assessment**

L'Impact Assessment è deputato all'analisi degli impatti di convalida riguardanti il sistema e può essere suddiviso in 2 fasi: System Level Impact Assessment e Component Criticality Analysis.

Devono essere valutati gli impatti correlati all'implementazione del sistema. Devono essere analizzati i sistemi, individuate le funzionalità ed i componenti ad impatto diretto, indiretto o senza impatto.

Questa valutazione determina l'impatto dei materiali e delle modalità di conduzione e controllo sulla qualità del prodotto ed è recepita dal Validation Plan.

In base ai risultati del System Level Impact Assessment saranno stabiliti i sistemi da convalidare ed in base alla Component Criticality Analysis saranno stabiliti i test di convalida.

La CCA deve sempre essere successiva alla fase di Design Review/Qualification.

Il documento deve essere preparato dai componenti del team di progetto, dal Validation Working Party (che comprende i SME delle aree Tecnica, Ingegneria e Validation), dal Product Owner e dal Product Leader secondo il template fornito nel Modulo QS/85/001/CDM/04 adattando il template in funzione del documento da produrre.

In caso nel Validation Plan sia definita la necessità di eseguire un Risk Assessment, questo dovrà essere svolto utilizzando appositi strumenti (Es: FMEA) e formalizzato mediante Technical Report, anche secondo quanto previsto anche dalla SOP GS/82/010/CD/P per quanto riguarda le convalide di processo.

Nel caso di nuovi sistemi computerizzati può essere utilizzato il form per Risk Assessment riportato nella GSOP\_1163 CSQMS o quello relativo associato a ITMS (ITMS\_TEM\_077 GxP Risk Assessment) a seconda delle caratteristiche del sistema considerato.

I documenti SIA e CCA devono essere revisionati di minima dall'ente EHS.

#### **4.3.2.1.3 Design Specification**

La fase di disegno del sistema o della modifica a seconda della tipologia del sistema impattato può richiedere la stesura di tutti o solo alcuni dei documenti riportati in questo paragrafo.

Durante la fase di planning iniziale (validation plan o change control form) deve essere definito l'approccio da seguire ed i documenti da produrre.

Successivamente alla stesura delle Specifiche Funzionali, vengono preparati i documenti di design:

**HW e SW Design Specification** per la parte di controllo e supervisione

**Technical Documentation** per la parte di progettazione macchine/impianti.

Hardware e Software Design Specification vengono in genere redatti dal fornitore secondo i suoi standard interni. I templates forniti nei rispettivi moduli codificati QS/85/001/CDM/05 e QS/85/001/CDM/06 possono essere utilizzati, secondo quanto previsto dalla presente procedura, solo nei casi in cui l'attività viene svolta internamente, da parte di personale GSK.

Le informazioni contenute sono di natura prevalentemente tecnica e il linguaggio adottato è generalmente rivolto a personale con livello di competenza appropriato.

Nei sistemi di controllo di tipo "embedded" in cui il sistema computerizzato è una componente di altre parti meccaniche ed elettriche i documenti di Specifiche Funzionali e di HW e SW Design Specification possono, in un unico documento, coprire tutti gli aspetti costruttivi sia per la parte di controllo che per la parte di ingegneria.

Successivamente, viene condotta la fase di **Source Code Review**. Il suo scopo è individuare e risolvere eventuali problemi prima della fase di test. Inoltre, consente di verificare che il software e la sua configurazione siano stati sviluppati secondo i documenti di design e che siano stati seguiti gli standard di programmazione previsti.

La necessità o meno di formalizzare la Source Code Review in un report è definita sulla base della complessità del sistema e dell'impatto delle modifiche.

Il piano delle attività da eseguire durante la Source Code Review dovrà essere dettagliato nel Validation Plan o nel Change di riferimento. Il razionale a supporto dell'approccio di Source Code Review selezionato dovrà essere basato su quanto riportato nelle procedure CSQMS (QSS/SOP/006) e ITMS - Develop Source Code Procedure (SOP-IT-0290).

In caso tale attività sia eseguita da GSK questa fase può essere svolta utilizzando il template fornito nel Modulo QS/85/001/CDM/07 o i template di CSQMS e ITMS.

Per garantire che la realizzazione/modifica del sistema di controllo avvenga secondo standard predefiniti devono essere disponibili specifici documenti di standardizzazione (ad es. **Programming Standards, Vendor list, Specifiche di costruzione**).

Nella **Technical Documentation** saranno raccolte tutte le informazioni necessarie a definire il disegno del sistema o della modifica (ad es. layout, P&Id, schemi elettrici/pneumatici, classificazioni degli ambienti e materiali, flussi di personale e materiali, elenco ricambi critici).

#### **4.3.2.1.4 Design Review/Design Qualification**

La Design Review o Design Qualification è il processo mediante cui GSK stabilisce l'adeguatezza della progettazione del sistema agli standard normativi applicabili e ai requisiti utente.

In questa fase deve essere in particolare verificata la corrispondenza fra gli URS e la documentazione di Design per assicurare che il design sia:

- Completo (tutti i requisiti siano stati soddisfatti inclusi aspetti relativi alla configurazione)
- Testabile (i requisiti e le specifiche sono specifici e misurabili)
- Tracciabile (è mantenuta la tracciabilità fra requisiti e specifiche)
- Adatto allo scopo (il design è in compliance con standard, procedure e requisiti regolatori)
- Corrente (la documentazione è aggiornata allo stato attuale del sistema)

La formalizzazione della fase viene eseguita utilizzando il template riportato nel Modulo QS/85/001/CDM/08 adattando il template in funzione del documento da produrre.

In questo documento deve essere chiaramente stabilito se il design rispetta i requisiti. Ogni Non Conformità deve essere risolta prima di passare alla fase di convalida.

I documenti devono essere revisionati di minima dal change owner/project manager.

#### 4.3.2.1.5 System Build

Al termine della fase di design (o parallelamente a parte di essa) inizia la fase di realizzazione del sistema o della modifica (fase di **Build**).

In questa fase vengono realizzati la costruzione e l'assemblaggio della parte meccanica ed elettrica di macchine/impianti e verrà prodotto il codice sorgente degli eventuali sistemi di controllo e/o supervisione.

La fase di Build è in stretta relazione con la fase di Design sia per trarne le informazioni necessarie alla realizzazione, sia per aggiornare la documentazione di design con i dettagli approfonditi con la realizzazione. E' in stretta relazione anche con la fase di Test per la stesura di protocolli di collaudo.

In questa fase sono inoltre realizzati i manuali, le guide e le specifiche di installazione.

#### 4.3.2.2 Input / Output della fase

Nella tabella successiva si riporta l'elenco delle attività e relative responsabilità che possono essere previste nella fase di Design & Build. Ove sono indicati più enti, è inteso che almeno uno degli enti indicati deve eseguire l'attività, il diverso coinvolgimento sarà definito in base alla tipologia di sistema.

	Attività		Preparazione	Approvazione
Input	Requisiti Utente			
	Validation Plan			
Output	Specifiche Funzionali		<b>Supplier/Technical Specialist</b>	Technical Specialist
	Impact Assessment	SIA	Validation Expert	QA Director o delegate
		CCA	Technical Specialist	QA Validation Expert/ QA Director o delegato
	HW e SW Design Specification		Supplier/Technical Specialist	Tehcnical Specialist
	Technical documentation		Tehcnical Specialist	Tehcnical Specialist
	Design Review		Technical Specialist	QA Validation Expert/ QA Director o delegato

#### 4.3.3 Testing

Questa fase ha lo scopo di:

- Definire i test da eseguire per effettuare una verifica documentata che il sistema funzioni in modo appropriato rispetto a quanto richiesto.
- Testare i parametri critici,
- Definire le modalità di esecuzione dei test,
- Definire i criteri di accettazione,
- Definire le azioni per fuori limite e la gestione di non conformità eventualmente verificatesi durante la sessione di test. (le azioni per fuori limite vanno gestite tramite non conformità vedi par.4.3.3.3)

A seconda della complessità del sistema l'attività di testing può variare notevolmente.

L'attività di testing può essere suddivisa in 2 fasi, Commissioning e Qualification:

- Test di Commissioning (Ad es.: Unit, Integration e System Test, FAT, SAT)
- Test di Qualification (Installation Qualification, Operational Qualification, Performance/Process Qualification)

Durante la fase di testing il sistema deve essere identificato mediante cartello o etichetta come "Sistema in Convalida".

Come fonte di dati di verifica possono essere considerati accettabili i protocolli di test eseguiti da società esterne purché siano preventivamente approvati da personale GSK. Le attività devono essere eseguite nel rispetto delle norme in vigore e in presenza di personale competente GSK. E' possibile recepire i test come parte dell'attività di convalida. Il recepimento delle attività di test da parte del QA consiste nell'approvazione dei protocolli di convalida che includono al loro interno tali test.

Quando necessario dovranno inoltre essere eseguite attività di:

- Cleaning Validation
- Material Qualification.

Le attività di Testing avvengono in accordo a protocolli precedentemente approvati e riportanti razionali, obiettivo, modalità di esecuzione, criteri di accettazione e azioni per fuori limite. I relativi risultati possono essere riportati sui protocolli stessi o su report separati.

Requisiti preliminari alle fase di testing sono:

- definizione della corretta sequenza delle attività di qualifica (es. calibrazione strumentale completate con esito positivo prima dei test operazionali)
- emissione delle SOP se usate durante i test
- ogni metodo analitico utilizzato per un test deve essere prima qualificato
- emissione del metodo di produzione se usato durante i test
- training personale che esegue i test

Sia i protocolli che i report dei test effettuati sono approvati dalle Unità QA Validation.

Al termine di ogni singola fase di testing dovranno essere riportati i risultati finali contro i criteri di accettazione (indicando la modalità di archiviazione dei raw data) e una conclusione riassuntiva dell'esito del test e l'autorizzazione al passaggio alla fase di testing seguente. Eventuali limitazioni dovranno essere indicate.

Al termine di tutte le attività di testing previste verrà effettuata la valutazione finale dell'attività di convalida complessiva che sarà espressa nel Validation Summary/Change Control report, che stabilisce il completamento della convalida iniziale del sistema e ne autorizza l'utilizzo per le operazioni di routine.

#### **4.3.3.1 Test di Commissioning**

I test di commissioning sono di norma gestiti dall'area Tecnica.

I protocolli scritti da ditte esterne devono essere approvati dagli enti interni GSK responsabili del mantenimento nel tempo dello stato di convalida del sistema. Nel caso in cui si rende necessario referenziare nei protocolli di test di Qualification di site alcuni test eseguiti in fase di Commissioning, i protocolli di SAT e FAT devono rispondere agli stessi requisiti dei documenti di convalida e devono includere l'approvazione da parte di un rappresentante dell'organizzazione Qualità.

Di seguito elencati le fasi dei test di commissioning:

##### **4.3.3.1.1 Test SW (Unit, Integration e System Test)**

Questi tests devono essere svolti dall'implementatore del sistema SW in quanto richiedono una conoscenza approfondita del codice sorgente.

A seconda della complessità del sistema computerizzato in oggetto deve essere valutato in sede di Impact Assessment l'appropriato livello di tests da effettuare.

Questa fase non è prevista per i software standard commerciali (COTS).

##### **4.3.3.1.2 FAT (Factory Acceptance Testing)**

Questa tipologia di test è solitamente eseguita dal fornitore in presenza di GSK prima della consegna del sistema e rappresenta per GSK il primo step della fase di collaudo (Commissioning).

Lo scopo è quello di definire che il sistema sia stato effettivamente costruito secondo quanto progettato e funzioni in conformità a quanto richiesto da requisiti e design.

Al termine della fase di FAT il fornitore deve rilasciare il certificato di collaudo che riassume i risultati dei test e formalizza l'idoneità del sistema ad essere installato.

I FAT devono essere redatti dal fornitore secondo i suoi standard interni.

##### **4.3.3.1.3 SAT (Site Acceptance Testing)**

Sono i test eseguiti sul sistema installato nello stabilimento GSK.

Completano e documentano il collaudo della macchina (es: collegamento con Utilities, rete aziendale etc...) iniziato in fase di FAT.

Durante questi test si verifica inoltre che il trasporto non abbia danneggiato il sistema.

I SAT possono essere redatti dal fornitore secondo i suoi standard interni.

#### 4.3.3.2 Test di Qualification (IQ, OQ e PQ)

Questa fase di test rappresenta la convalida (qualification) del sistema ed è svolta mediante l'utilizzo di protocolli di convalida.

Tutti i protocolli di test devono essere approvati prima dell'inizio dell'attività di testing.

Si deve osservare il seguente vincolo di ordine cronologico: Installation Qualification, Operational Qualification, Performance Qualification.

I protocolli/report di testing devono riportare di minima le seguenti informazioni:

- **Introduzione:**
- **Scopo e finalità:**

Questa sezione deve riportare una breve descrizione del sistema e descrivere l'obiettivo, il background dell'esercizio di validazione (es: dati di sviluppo, esercizi di validazione precedenti)

- **Campo di applicazione:** deve definire i limiti del sistema da validare
- **Razionale:** in questa sezione devono essere riportati i seguenti dettagli:
  - la giustificazione della criticità delle funzioni, attributi, parametri e operazioni del sistema. (questa sezione deve essere supportata da quanto già definito nel risk/impact assessment)
  - razionali a supporto del numero di prove da eseguire e del piano di campionamento
  - descrizione ad alto livello dei criteri di accettazione
  - se ritenuto utile i razionali a supporto del recepimento di documentazione precedente (fase di commissioning). Vedi capitolo precedente.
- **Istruzioni:** riporta le indicazioni standard generali di compilazione del protocollo. Questa parte non va modificata.
- **Test case:** ogni test deve avere un identificativo univoco.
  - Per ogni test case devono essere indicati brevemente il titolo ed eventuali riferimenti (es: riferimento a URS o specifiche funzionali), obiettivo e i prerequisiti all'esecuzione del test (se applicabili).
  - Il test case deve essere strutturato per step successivi di esecuzione delle attività, i criteri di accettazione e avere lo spazio per riportare i risultati associati.
  - I test step devono essere sufficientemente dettagliati o riportare il riferimento ad altra documentazione dove sono descritti i passaggi per l'esecuzione del test (es.. batch record, specifiche tecniche...). Il livello di dettaglio della descrizione degli step deve essere sufficiente per rendere l'esecuzione del test ripetibile da parte di personale adeguatamente addestrato e deve indicare la modalità di registrazione dei risultati ottenuti e delle evidenze associate. In caso di test critici se l'evidenza che sarebbe necessaria ad attestazione della conformità del test non sia producibile, devono essere considerate altre verifiche indipendenti (es. secondo testimone)  
La verifica dei prerequisiti, se presenti, deve costituire il primo step del test case.
  - In caso sia necessario , per ottenere un risultato eseguire più step in sequenza obbligata, è possibile raggruppare ogni step in un'unica casella in quanto l'ottenimento del risultato finale è garanzia che tutti gli step precedenti sono stati eseguiti con esito conforme.
  - Data di esecuzione: è la data in cui è stata eseguita la prova. Nel caso un test sia eseguito su più giorni, dovrà essere indicato il periodo di esecuzione
  - Condizioni di ripristino: se applicabili, devono essere indicate le operatività da eseguire per riportare il sistema nelle condizioni iniziali prima dell'esecuzione del test. La verifica della



corretta esecuzione delle condizioni di ripristino, se presenti, costituisce l'ultimo step del test case.

- Note: in questo campo devono essere riportate note aggiuntive, se necessarie
- Firma esecutore: riporta la firma dell'esecutore della prova. La firma dell'esecutore attesta che la prova è stata eseguita secondo gli step indicati, che i risultati sono stati riportati in accordo con quanto richiesto e che è stata correttamente valutato il risultato contro il relativo criterio di accettazione
- Firma verifikatore: riporta la firma del verifikatore della prova. La firma del verifikatore attesta il doppio controllo che la prova è stata eseguita secondo gli step indicati, che i risultati sono stati riportati in accordo con quanto richiesto e che è stata correttamente valutato il risultato contro il relativo criterio di accettazione. In caso che le evidenze delle prove eseguite risultino sempre consultabili e verificabili (es. report di SCADA, risultati analitici riportati su quaderno analisi, la data del verifikatore può essere successiva a quella dell'esecutore, nel caso invece le evidenze siano visibili solo al momento dell'esecuzione del test (es. valori letti da display senza possibilità di stampa) la data di firma del verifikatore deve essere contestuale a quella dell'esecutore e vale come double check.

Le firme dell'esecutore e del verifikatore devono essere riportate al termine di ogni test case.

- **Riferimenti:** devono essere riportati di minima i riferimenti al change iniziale e se presente, al validation plan.
- **Report:** deve riportare una tabella riassuntiva dei test case eseguiti, data di esecuzione, del loro esito e delle eventuali non conformità riscontrate. Il paragrafo 'report' può essere utilizzato per presentare in forma riassuntiva e tabellare eventuali risultati dei test e il riferimento ai raw data.  
In fase di emissione del report dei protocolli, nel caso vengano registrate e/o listate Deviazioni, è necessario verificare e recepire nel documento in oggetto il relativo stato di chiusura.

#### 4.3.3.2.1 Installation Qualification

L'Installation Qualification è la verifica documentata che i sistemi siano stati installati in accordo ai requisiti, alle specifiche di design e alle indicazioni del fornitore, che siano correttamente collegati ai servizi tecnici generali di fabbrica, in accordo con le norme di sicurezza vigenti, e che siano idonei per la successiva fase di OQ.

In questa fase vengono di norma verificati almeno i seguenti aspetti:

- Verifica completezza della documentazione di riferimento
- Verifica installazione meccanica ed elettrica
- Verifica utilities collegate
- Verifica aspetti di sicurezza
- Certificazione dell'installatore in caso si tratti di installatore proveniente da ditta esterna

In caso di introduzione di nuovi componenti/parti di ricambio critici su macchina/sistema, è necessario considerare anche l'impatto sulla lista della ricambistica critica (per parti macchina critiche) e l'eventuale introduzione del nuovo item in SAP.

L'Installation Qualification può essere svolta e documentata dal fornitore secondo i suoi standard interni oppure secondo i templates forniti nei rispettivi moduli QS/85/001/CDM/10 e QS/85/001/CDM/11.

Il Modulo QS/85/001/CDM/11 è una versione semplificata da utilizzare in caso di sistemi standard e di particolare semplicità.

I documenti riportati nel Modulo QS/85/001/CDM/10 e nel Modulo QS/85/001/CDM/11 rappresentano sia il piano che il report delle attività.

#### **4.3.3.2.2 Operational Qualification**

Scopo della Operational Qualification è di confermare che le funzionalità del sistema operino in accordo ai requisiti e alle Functional Specification.

Si riporta di seguito a titolo esemplificativo una serie di aspetti di norma da considerare in questa fase (la lista non è esaustiva):

- Funzionalità e condizioni limite (range, worst case etc.),
- Esecuzione di sequenze,
- Verifica degli allarmi,
- Esecuzione di calcoli ed algoritmi,
- Verifica conformità alla normativa ERES,
- Conferma delle garanzie di sicurezza degli operatori.
- Verifica della configurazione del sistema
- Verifica, per i sistemi computerizzati, della corretta gestione dei livelli di accesso a garanzia del rispetto del requisito di “unicità” e divisione dei ruoli, secondo le responsabilità associate al livello di accesso.
- Verifica della corretta configurazione dell’audit trail associato ai parametri definiti come critici in sede di Quality Review.
- Verifica della sicurezza e dell’integrità dei dati
- Verifica delle funzioni di backup e del restore
- Verifica dei report
- Verifica del percorso di archiviazione dei raw data nel caso in cui vengano generati dei report durante i test

A seconda della tipologia del sistema oggetto della convalida, altri aspetti possono essere considerati ed alcuni di quelli elencati possono essere “Non Applicabili”. La scelta effettuata deve essere documentata.

Al termine della fase di Operational Qualification nel relativo modulo:

1. si deve procedere con la verifica, ove applicabile, del ripristino delle condizioni operative del sistema o con la definizione dei parametri operativi di nuova introduzione;
2. dovrà essere definito e documentato il piano di monitoraggio (es. frequenza di calibrazione strumentazione usata sia per i processi produttivi che nei laboratori) da applicare ai fini del mantenimento della convalida riportando i razionali della scelta sia per item critici qualitativamente che critici nell’ambito EHS, Normativo o di Business.

L’Unità di pertinenza, deve garantire, attraverso le informazioni fornite in sede di OQ, l’allestimento di adeguati Maintenance Plan per ogni componente, comprensivi di elementi critici quali:

- Identificazione univoca di ogni item fisico di un equipment;
- Istruzioni per eseguire tutte le attività di manutenzione e/o calibrazione richieste per l’equipment e la frequenza con le quali devono essere effettuate;
- I criteri di accettazione per le attività di manutenzione e/o calibrazione e le relative azioni correttive da intraprendere;
- I riferimenti a standard che devono essere impiegati per la calibrazione degli strumenti;
- Eventuali lubrificanti che devono essere impiegati.

L'implementazione dei piani di manutenzione di tipologia P2, P3, P4 e P5 a carico di componenti non critici qualitativamente ma critici nell'ambito EHS, Normativo o di Business richiede gestione tramite change ingegneristico dedicato, secondo la SOP ST/99/005/CD/P "Engineering Change Control".

L'Operational Qualification può essere svolta e documentata dal fornitore secondo i suoi standard interni oppure secondo il template fornito nel Modulo QS/85/001/CDM/13.

#### **4.3.3.2.3 Emissione SOPs**

Prerequisito necessario per il passaggio alla successiva fase di Performance Qualification è la disponibilità delle procedure operative per la gestione del sistema almeno in versione draft.

Prima della fase di PQ devono infatti essere disponibili le SOP ed il relativo addestramento per il personale coinvolto o, nel caso la PQ riguardi macchine o impianti per i quali risultino disponibili manuali operatore, è possibile addestrare il personale coinvolto nella PQ al manuale operatore stesso. L'addestramento deve essere documentato secondo procedura GS/64/017/CD/P.

È necessario che i seguenti aspetti siano gestiti tramite SOP:

- Calibrazione e manutenzione
- Amministrazione del sistema e degli accessi
- Gestione dei dati (backup e restore dei dati, archiviazione e recupero dei dati, retention dei dati) in accordo alle GQP7213 e GQP3201.
- Gestione dei dati e dei report da parte degli operatori
- Creazione/modifica dei metodi o ricette
- Gestione della configurazione
- Service Agreement

#### **4.3.3.2.4 Performance Qualification/ Process Validation**

E' un insieme di prove documentate che dimostrano che un processo, quando utilizzato entro parametri definiti, soddisfa ripetibilmente i criteri di accettazione prestabiliti.

In questa fase il processo viene testato in quello che sarà il suo vero ambiente di lavoro, e viene considerato globalmente, includendo procedure operative, training personale e metodo di produzione. La PQ dei sistemi computerizzati può essere inserita in una più ampia attività di PQ svolta sul processo.

La fase di PQ deve assicurare anche che il processo rispetti i requisiti qualitativi, i requisiti di business e rispetti le procedure operative.

La verifica deve essere condotta nell'ambiente operativo routinario basandosi su una o più di queste modalità:

- ripetizione delle operazioni per un determinato numero di volte,
- ripetizione delle operazioni per un determinato periodo di tempo,
- utilizzo del nuovo sistema in parallelo al vecchio per un periodo prestabilito,
- testing di scenari reali a cui il processo è applicabile, ecc.

Nei casi in cui la verifica si basi sulla ripetizione della prova per un determinato numero di volte, il criterio da soddisfare è che il numero di prove sia tale da dimostrare la riproducibilità delle operazioni. Il numero minimo standard, nell'ambito dell'approccio tradizionale, di prove di convalida da effettuare equivale a tre, condotte

in maniera consecutiva. Nell'ambito dell'approccio "Three stage approach to Process Validation", la numerosità delle prove di convalida e l'approccio stesso di convalida possono essere razionalizzati e definiti con un "risk based approach", sulla base della Product & Process Knowledge, come definito nella sezione 4.2.5.

In caso venga interrotta la consecutività deve essere definito un razionale in merito.

L'annullamento di una o più prove di PQ, deve perciò essere giustificato.

Per quanto riguarda il piano di campionamento a supporto dell'esercizio di convalida questo deve essere definito e giustificato secondo razionali scientifici da recepire nel protocollo di PQ e ove possibile, definito sulla base di un'adeguata analisi statistica.

I campioni destinati alle attività analitiche di convalida, che per loro natura non possono prevedere l'allestimento di campioni di "contingency", devono essere conservati fino al completamento delle attività analitiche previste e all'allestimento del report di PQ.

La valutazione della necessità della fase di PQ verrà effettuata in fase di apertura change o in fase di validation plan sulla base del Product & Process Understanding, del Technical Risk Assessment, della Development History e della Manufacturing History ( ove applicabile). ( Rif. Par. 4.2.5).

In caso di lotti di prodotto coinvolti nell'attività di PQ, al fine di garantire in modo robusto l'impatto delle attività addizionali legate alla PQ sui lotti coinvolti prima della fase di batch release, i dettagli delle azioni di mitigazione del rischio relative al rilascio (es. segregazione di porzioni di lotto) devono essere riportate nel change/VP e verificati dall'ente OQM. Se tali informazioni devono essere integrate nel protocollo l'ente OQM deve firmare il protocollo.

Il rilascio dei lotti coinvolti nelle PQ può essere effettuato solo dopo l'emissione di un Validation Summary che formalizzi l'esito positivo delle prove o di un Interim Validation Summary a chiusura della fase di Process Qualification ( Stage 2) e a supporto dell'inizio della fase di Ongoing Process Verification (Stage 3).

In caso di convalida di processo riguardante un progetto basato sul DfM, il protocollo dovrà essere definito in base ai razionali riportati sul Validation Plan. In particolare dovrà essere definito se l'approccio alla convalida sarà basato sulla ripetizione di un numero definito di lotti produttivi oppure su modalità alternative (Es. sulla verifica continua del Design Space durante la produzione).

In caso di convalida di nuovo prodotto o che coinvolga nuovi mercati, deve essere considerata in questa fase anche la necessità di convalidare le modalità di trasporto del prodotto verso i mercati.

Anche questo aspetto quindi deve far parte, quando necessario, degli aspetti da valutare nel Validation Plan.

Per documentare la fase di PQ utilizzare il Modulo QS/85/001/CDM/14.

Nel caso in cui la performance qualification riguardi specificatamente la convalida di metodi analitici o il trasferimento di metodiche analitiche da altri siti, è possibile utilizzare template di PQ ed approcci recepiti nei moduli QS/85/001/CDM/22 e QS/85/001/CDM/23.

#### **4.3.3.2.5 Material Qualification (MQ)**

La Material Qualification è la verifica documentata che i nuovi materiali introdotti, aventi impatto sulla qualità dei prodotti, sono in accordo con le specifiche richieste, con le norme di sicurezza vigenti, e che sono idonei per l'utilizzo.

La verifica può essere condotta direttamente o può far riferimento ad altra documentazione che entra a far parte della documentazione di MQ (convalida del fornitore, documenti tecnici, prove funzionali del materiale, e altro). Questa scelta, sull'approccio da seguire con il fornitore, deve essere adeguatamente documentata in base ad una valutazione condotta sulla base di un'analisi dei rischi per la qualità del prodotto finito.

La Material Qualification deve essere svolta e documentata secondo il template fornito nel Modulo QS/85/001/CDM/12.

Per le istruzioni di compilazione a carattere generale fare riferimento al capitolo 4.3.3.2 "Test di Qualification (IQ, OQ e PQ)".

#### **4.3.3.2.6 Cleaning Validation Master Plan**

Il Cleaning Validation Master Plan (CVMP) è il deliverable chiave relativo alla modalità da implementare a conferma dell'adeguatezza e dell'efficacia delle modalità di pulizia di impianti ed equipment attraverso la definizione dei requisiti relativi alle attività di testing di convalida e dei criteri di accettazione pre-definiti. Il CVMP raccoglie inoltre i razionali alla base dell'approccio di Cleaning Validation per tutti i prodotti che vengono lavorati in uno specifico reparto, siano essi di nuova introduzione o soggetti a modifiche.

Il Cleaning Validation Master Plan è specifico per Reparto e rappresenta il pre-requisito per l'esecuzione delle attività di Cleaning Validation relativa ad una specifica specialità medicinale.

Il documento contiene in dettaglio tutti i requisiti e i razionali per l'esecuzione delle attività di cleaning validation associate al reparto stesso e tutti i dettagli associati alle attività richieste a tale scopo.

Il CVMP definisce inoltre i requisiti per le attività di monitoraggio periodiche a conferma dell'efficacia continua nel tempo. delle modalità di pulizia convalidate.

Il Cleaning Validation Master Plan per un nuovo reparto è un deliverable allestito una volta completata la costruzione del nuovo reparto e l'introduzione di tutti gli equipment e gli impianti necessari per la produzione del lotti di prodotto destinati al reparto stesso.

Il Cleaning validation Master Plan deve essere disponibile prima dell'esecuzione di qualsiasi attività di Cleaning Validation e prima dell'esecuzione di eventuali attività di Cleaning Verification, ove applicabile.

Si tratta di un documento dinamico, soggetto a revisioni che possono essere associate a modifiche, quali ad esempio :

- Modifiche equipment o impianti
- Introduzione di nuovi equipment o impianti
- Introduzione nuovi prodotti
- Modifiche processi produttivi di prodotti esistenti
- Modifiche approccio per il calcolo dei limiti di contaminazione
- Modifiche del processo di Cleaning in Place (CIP), ecc.

Ogni revisione deve riflettere lo stato attuale del reparto, dei prodotti lavorati e dei metodi di pulizia impiegati e deve garantire l'adeguatezza dei razionali e dell'approccio di Cleaning Validation in uso anche a seguito di modifiche simili a quanto sopra indicato.

Il Cleaning Validation Master Plan deve riportare:

- I dettagli dell'approccio alla modalità di convalida delle procedure di pulizia di uno specifico reparto
- la descrizione degli impianti e degli equipment presenti nel reparto, associate alla classificazione delle relative superfici, con chiara distinzione tra equipment/sistemi a contatto, non a contatto, potenzialmente a contatto, dedicati, non dedicati al prodotto oppure disponibile
- La lista dei prodotti lavorati nel reparto e i corrispondenti equipment /sistemi impiegati per la relativa lavorazione
- Dettagli relativi a tutte le dosi minime e massime delle specialità presenti nel reparto.
- Il dettaglio delle aree superficiali dei ogni sezione dell'impianto/sistema e le modalità di calcolo delle superfici utili per il calcolo delle contaminazioni,

- I criteri e i razionali per la definizione dei punti di campionamento degli impianti/sistemi e le relative modalità di campionamento
- Le modalità di calcolo dei limiti di contaminazione e i criteri per la definizione dei limiti di accettazione
- La gestione delle attività di cleaning verification dopo Media Fill e i razionali a supporto dei relativi criteri di accettazione
- La definizione dei piani di monitoraggio periodico delle modalità di pulizia con eventuale definizione di approcci a matrice, ove applicabile

Il Cleaning Validation Master Plan può essere corredato da allegati contenenti informazioni aggiuntive rispetto a quelle contenute nel documento come i moduli dei Fogli analisi da impiegare per la registrazione dei dati generati durante attività di Cleaning Verification e/o Cleaning Validation

Il Cleaning Validation Master Plan viene verificato almeno dal riferimento dei Laboratori coinvolti nelle attività di Cleaning Verification e Cleaning Validation, dai riferimenti delle rispettive Unità di Product Technology, dall'Unità Aseptic Guide and Microbiology Services e dall'Unità EHS.

Il template da utilizzare per l'allestimento di un Cleaning Validation Master Plan è riportato nel modulo QS/85/001/CDM/20 della presente procedura.

#### **4.3.3.2.7 Cleaning Validation**

E' un insieme di prove documentate che dimostrano che le operazioni di pulizia di sistemi che hanno impatto sulla qualità dei prodotti, quando condotte entro parametri definiti, soddisfano ripetibilmente i criteri di accettazione prestabiliti.

Sono prerequisiti dell'attività di Cleaning Validation:

- l'emissione delle SOP di pulizia o di precise indicazioni per l'esecuzione delle procedure di pulizia degli impianti, recepite nel Protocollo di Cleaning Validation. L'addestramento deve essere documentato secondo procedura GS/64/017/CD/P. La procedura di pulizia dell'impianto, se non già disponibile, deve essere allestita e approvata necessariamente a seguito del completamento delle attività di convalida della procedura di cleaning.
- l'emissione del razionale.

In alcuni casi i test di Cleaning Validation possono essere preceduti da test di Cleaning Verification.

Le modalità di test per la Cleaning Validation sono riportate nella Procedura QS/85/007/CD/P e per documentarle si utilizza come template il Modulo QS/85/001/CDM/15.

#### **4.3.3.3 Input/Output della fase di testing**

Nella tabella sottostante sono riportati input ed output della fase di testing.

In particolare gli output possono differire notevolmente a seconda del sistema o della modifica in oggetto. Ove sono indicati più enti, è inteso che almeno uno degli enti indicati deve eseguire l'attività; il diverso coinvolgimento sarà definito in base alla tipologia di sistema (vedi tabella alla pagina seguente).

	Attività	Preparazione	Approvazione
Input	Requisiti Utente Validation Plan Design Phase		
Output	Test SW	Technical Specialist	Technical Specialist/ QA validation
	Test di Commissioning	Technical Specialist	Technical Specialist/ QA validation
	Installation Qualification	Technical Specialist	QA validation
	Operational Qualification	Technical Specialist	QA validation
	Data Migration/ Data Loading	Technical Specialist	Technical Specialist/ QA validation
	CVMP	Validation Expert	QA Director o delegato
	Emissione SOP	User	QA Director o delegato
	Performance Qualification	Technical Specialist	QA validation
	Cleaning Validation	Technical Specialist	QA validation
	Material Qualification	Technical Specialist	QA validation

#### 4.3.3.4 Gestione delle Non Conformità in fase di convalida

In caso si verificano delle deviazioni durante una delle fasi di convalida, la gestione deve avvenire mediante l'apposito modulo di Non Conformità riportato nel Modulo QS/85/001/CDM/16.

Tipicamente sono definiti come Non Conformità i seguenti casi (l'elenco è rappresentativo ma non esaustivo):

- Errori nell'esecuzione del test
- Fallimento del test nel rispettare i criteri di accettazione per cui sono richieste azioni correttive
- Test non condotti a causa di problemi sugli equipment per cui sono richieste azioni correttive
- Test non condotti perché non più ritenuti necessari

Nel caso la Non Conformità si verifichi in fase di PQ dovranno essere definite, documentate ed approvate le decisioni prese su eventuali lotti coinvolti; in questo caso inoltre deve essere valutato se la non-conformità riscontrata abbia impatto sul processo routinario di release dei lotti.

In caso sia necessario estendere i controlli ad altri lotti deve essere chiarito se essi dovranno essere vincolati o meno e tale decisione dovrà essere presa sulla base della finalità del controllo aggiuntivo introdotto e sulla base dell'impatto sul rilascio.

In caso sia necessario ripetere un test case esso può essere ristampato e successivamente allegato al modulo di non conformità.

La Non Conformità deve essere risolta prima del passaggio da una fase a quella successiva; nel caso si decida di procedere con la convalida deve essere prodotto un razionale a supporto approvato da QA Validation.

#### **4.3.3.5 Piano di Sperimentazione**

Il piano di sperimentazione può essere utilizzato quando si vogliano produrre lotti in cui uno o più parametri sono sperimentali. In genere tali prove sono atte a definire i migliori parametri per la conduzione di una macchina o a testare materiali che saranno poi utilizzati per le prove di convalida.

Il template per il piano di sperimentazione è definito nel Modulo QS/85/001/CDM/19.

#### **4.3.4 Reporting**

##### **4.3.4.1 Processo**

###### **4.3.4.1.1 Traceability Matrix**

E' un documento che permette di stabilire la tracciabilità tra i requisiti utente (UR), le functional specification (FS) e i test eseguiti sul sistema. Deve essere eseguita seguendo il template definito nel Modulo QS/85/001/CDM/17.

###### **4.3.4.1.2 Validation Summary**

Il Validation Summary conclude formalmente le attività di convalida.

Il Validation Summary è preparato al termine delle attività di convalida per riassumere tutto il lavoro di convalida; contiene tutte le constatazioni, le conclusioni e le raccomandazioni che emergono dai singoli deliverable previsti dal Validation Plan.

Devono essere inoltre riportate le non-conformità registrate comprensive delle azioni correttive implementate.

Nel caso in cui non siano state completate tutte le attività previste dal Validation Plan dovranno essere riportate in un Interim Validation Summary tutte le attività ancora da completare (outstanding action).

Il Validation Summary finale dovrà essere approvato quando tutte le outstanding actions e la documentazione richiesta sono state completate.

In particolare per Validation Summary di sistemi computerizzati il documento deve contenere:

- una descrizione non tecnica del sistema e una descrizione del suo utilizzo
- un diagramma contenente i componenti e le interfacce del sistema e una descrizione delle relazioni fra essi
- Una descrizione del ciclo di vita dei record elettronici GxP e l'indicazione dei record primary
- Una descrizione della sicurezza relativa agli accessi al sistema
- Una descrizione dei controlli relativi alla revisione degli audit trail
- Una chiara indicazione dello stato di convalida del sistema e una dichiarazione di autorizzazione all'uso del sistema per le attività routinarie

In caso di sistemi semplici in cui non sia emesso un Validation Plan, non è necessario emettere il Validation Summary. In questi casi le conclusioni saranno riportate direttamente sul modulo di Change Control (Rif. Proc. QS/85/002/CD/P).

Il Validation Summary deve essere emesso verificato almeno dal Project Manager e dall'utente.

Tra le figure in verifica/approvazione del documento in oggetto deve essere presente anche quella della QP se la modifica impatta il prodotto e/o vincola lotti produttivi..



A completamento di tutte le attività di convalida previste, in fase di emissione del documento di Validation Summary/change report, l'ente Regulatory & TTS, in caso di deposito della variazione in un momento antecedente alla chiusura delle attività di convalida, è tenuta a verificare la corrispondenza tra i parametri registrati ("intended registered parameters") e i parametri convalidati con la chiusura delle attività di convalida.

L'esito di tale verifica deve essere tracciata all'interno del Validation Summary.

Prima di rilasciare all'uso un nuovo sistema o sistema modificato mediante emissione del relativo Validation Summary/change report è necessario che le Unità Tecniche di riferimento assicurino l'attivazione di un processo a supporto dell'introduzione di :

- Piano di calibrazione e manutenzione definito ed inserito nel sistema SAP;
- Un assessment su parti di ricambio critici GXP;
- Personale addestrato per le attività di manutenzione e calibrazione del sistema;
- Un documento di calibrazione iniziale degli strumenti (Rif. GQMP 4002).

Il template di questo documento è disponibile nel Modulo QS/85/001/CDM/18.

#### 4.3.4.2 Input/Output della fase di reporting

Nella tabella sottostante sono riportati input ed output della fase di reporting.

	Attività	Preparazione	Approvazione
Input	Requisiti Utente Validation Plan Design Phase documents Testing Phase documents		
Output	Traceability Matrix	Technical Specialist / Validation Expert	QA Validation
	Validation Summary	Validation Expert	QA Director o delegato

#### 4.3.5 Use & Maintenance

È la fase che va dal rilascio del sistema in produzione fino al Decommissioning. Durante questo periodo deve essere garantito che lo stato di convalida, determinato con la convalida iniziale, si mantenga inalterato.

Ogni modifica che si intende apportare ad un sistema convalidato deve essere valutata prima della sua esecuzione.

Le attività legate al mantenimento dello stato di convalida dopo il rilascio sono:

- Change Control,
- Monitoraggio Periodico,
- Periodic Validation Review.

#### **4.3.5.1 Change Control**

Il processo di Change Control ha lo scopo di garantire che lo stato di convalida del sistema rimanga inalterato in seguito ad ogni modifica apportata a partire dalla fase di Installation Qualification.

E' gestito in accordo alla procedura QS/85/002/CD/P.

#### **4.3.5.2 Monitoraggio Periodico**

Il monitoraggio periodico è finalizzato a verificare che i componenti/aspetti critici del sistema continuino ad operare nel tempo così come in fase di convalida iniziale.

Consiste nella ripetizione, parziale o totale dei test eseguiti in fase di convalida iniziale, sulla base di un programma routinario stabilito in base alla Operational e Performance Qualification. Tale piano di monitoraggio, da applicare ai fini del mantenimento della convalida, deve essere definito e documentato riportando i razionali della scelta.

Per sistemi che prevedano verifica della calibrazione giornaliera o prima di ogni utilizzo (Es: bilance, pHmetri) deve essere istituito apposito logbook preparato in conformità alla SOP QS/69/004/CD/P – Gestione dei registri macchina/processo (Logbook)

Le caratteristiche degli strumenti eventualmente utilizzati per effettuare le attività (es.: accuratezza) devono essere definite.

I monitoraggi devono essere gestiti mediante sistema informatico SAP ed essere documentati.

#### **4.3.5.3 Periodic Validation Review**

La Valutazione Periodica dello stato di convalida si prefigge di esaminare complessivamente, in un determinato momento, lo stato di convalida di un intero reparto e definire quindi eventuali necessità di riconvalida.

Tale documento deve riportare di minima: layout e flussi di personale e materiale, la lista dei change implementati/in corso di implementazione nel periodo di riferimento, la valutazione di tali change, lo stato di convalida di macchine/equipment/sistemi computerizzati e del processo produttivo ed un piano di attività di convalida programmate per il periodo di riferimento successivo al periodo coperto dalla Periodic Validation Review. Al momento dell'emissione del documento di review periodica, deve essere inoltre verificato lo status degli allarmi critici, con relativo audit trail in caso di cambiamenti, rispetto a quello degli stessi allegati al precedente documento di Validation Review al fine di assicurare che nessun cambiamento ingiustificato sia intercorso.

La sezione relativa alla pianificazione delle attività di convalida ha la finalità di approfondire quanto riportato nel Site Validation Master Plan, evidenziando tutte le attività di convalida pianificate durante il periodo di riferimento e non necessariamente menzionate nel documento di site.

Il processo di review deve assicurare che l'effetto cumulativo di singole modifiche effettuate sul sistema non abbia avuto impatti sul suo stato di convalida. Questo deve essere riportato mediante esplicito statement a conferma dell'avvenuta verifica.

In caso questo non sia dimostrabile deve essere definita un'attività di riconvalida che dovrà seguire l'approccio della convalida prospettica.

Eventuali anomalie che dovessero insorgere dovranno prevedere opportune azioni correttive (es: necessità di riconvalida).

All'interno della Validation Review deve essere riportata, sotto il sistema di pertinenza, la valutazione degli esiti delle attività di monitoraggio e di riqualifica periodici, eseguite secondo le SOP di riferimento, degli ambienti, delle utenze, delle procedure di lavaggio degli impianti oltre che, per i reparti sterili, della verifica mediante produzione con Media Fill della produzione con processo "in asepsi".

Fonte di tali valutazioni sono le review annuali della attività di manutenzione/calibrazione eseguite nel corso dell'anno, a carico dei singoli enti responsabili di tali attività, contenenti informazioni relativamente alle attività eseguite con esito negativo, alle attività svolte in ritardo, alle attività non eseguite, agli interventi a carattere non preventivo svolti (correttivi), ecc..

La Periodic Validation Review è gestita mediante Technical Report e pertanto la sua codifica segue quanto riportato dalla procedura dei Technical Report (GS/69/005/CD/P). Il documento deve essere distribuito agli enti interessati includendo come requisito minimo, il Reparto a cui si riferisce, l'Unità che gestisce l'allestimento e l'emissione delle PPR, una Qualified Person e deve essere approvato da QA.

La revisione periodica relativa ai sistemi computerizzati GXP critici viene eseguita nell'ambito della revisione periodica di reparto (Validation Review) con frequenza definita sulla base dell'analisi del rischio per ciascun sistema. Tale revisione periodica può essere gestita anche con documenti di Validation Review dedicati.

La frequenza dell'emissione della Periodic Validation Review di reparto viene definita attraverso un "Risk based approach" sulla base dei criteri contenuti nella tabella di seguito riportata, in cui sono stati identificati due diversi gruppi di sistemi/impianti/apparecchiature/processi associati ai relativi criteri di verifica.

La decisione sulla frequenza di emissione viene valutata, definita ed approvata in sede di Site Validation Master Plan.

La Periodic Validation Review deve essere approvata entro 3 mesi dalla fine del periodo oggetto della review.. Per le Validation Reviews in emissione entro il 1Q dell'anno si ammette una tolleranza di massimo ulteriori 15 giorni per permettere il recepimento dei risultati e delle conclusioni delle review annuali di monitoraggio periodico, per le quali l'emissione è prevista entro il 1Q dell'anno secondo le relative procedure di riferimento.

L'emissione della validation review è carico dell'unità di change control & asset validation, deve essere approvata dal QA director o suo delegato. La QP deve ricevere il documento in distribuzione

ANALISI DEL RISCHIO PER I SISTEMI*		Frequenza della Validation Review
<b>Alto / Medio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prodotti Sterili / liquidi non sterili / inalatori <ul style="list-style-type: none"> <li>Impianti e sistemi/equipment di processo</li> <li>Machine di riempimento</li> <li>Macchine di confezionamento primario</li> </ul> </li> <li>Sistemi computerizzati "standalone" GxP</li> <li>Celle a temperatura controllata e celle per stabilità</li> </ul>	1 ÷ 3 anni
<b>Basso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Impianti e sistemi di processo per la produzione/confezionamento di forme orali / prodotti per uso topico</li> <li>Apparecchiature di laboratorio</li> <li>Equipment analitici customizzati**</li> <li>Reparti di confezionamento secondario / terziario</li> <li>Metodi analitici convalidati o trasferiti da altri laboratori (esclusi i metodi di Farmacopea)</li> </ul>	1 ÷ 5 anni

\*Sistemi/impianti/strumenti/apparecchiature già sottoposti a controlli frequenti o giornalieri di performance, prove di taratura oppure a controlli di system suitability, non richiedono necessariamente una review periodica dello stato di convalida poichè i controlli già in vigore possono essere considerati attività di riqualifica periodica, confermando la corretta operatività del sistema.

\*\*Gli strumenti analitici standard e non customizzati (Commercial Off-The-Shelf (COTS) equipment) non richiedono una review periodica dello stato di convalida.

#### 4.3.6 Cross-Phase Activities

Sono le attività sempre applicabili durante il ciclo di vita, indipendentemente dalla fase in cui il sistema si trova. Le attività trasversali sono:

1. Quality Review,
2. Training,
3. Gestione Non Conformità,
4. Documentation management.

##### 4.3.6.1 Quality Review

Al fine di assicurare coerenza e condivisione degli aspetti qualitativi sia delle attività di convalida che delle attività routinarie dei sistemi, durante l'intero ciclo di vita del sistema, possono essere condotte e documentate riunioni di Quality Review. Tali riunioni possono essere utilizzate per gestire aspetti legati alla soluzione di problematiche, a ratifica di decisioni e definizione di attività da implementare.

Mediante lo strumento della Quality Review in caso di inserimento di nuovi sistemi, devono essere di minima valutati (dove applicabile) i seguenti aspetti:

- criticità allarmi
- audit trail
- accessibilità funzionalità critiche interfaccia operatore e privilegi di accesso associati.

Nel caso di riunioni di Quality Review finalizzate all'assegnazione della criticità a nuovi allarmi, è necessario che per ciascun allarme presente in macchina, in fase di test dell'allarme stesso debba essere verificata la corretta descrizione dell'allarme verso la manualistica in termini di cause di generazione e descrizione.

Eventuali discrepanze devono essere sanate tramite nuova emissione della documentazione di riferimento prima dell'emissione della Quality Review di assegnazione di criticità degli allarmi.

Tra le figure in verifica/approvazione del documento in oggetto deve essere presente anche quella della QP se la modifica impatta il prodotto e/o vincola lotti produttivi.

Nel caso siano definite attività esse dovranno essere gestite secondo il Validation Life Cycle definito nella presente procedura.

E' gestita dalla procedura QS/85/019/CD/P.

#### **4.3.6.2 Training**

Prima della messa in uso del sistema o del completamento di un change deve essere prevista e documentata una fase di addestramento per le persone che saranno dedicate all'amministrazione, alla manutenzione e all'utilizzo del sistema. E' gestito e documentato secondo la procedura GS/64/017/CD/P.

#### **4.3.6.3 Gestione Non Conformità**

Il verificarsi di eventi avversi (incident) deve essere tracciato durante l'intero ciclo di vita di un sistema.

Le modalità variano in funzione della fase in cui il sistema si trova .

Durante la fase di convalida iniziale, se "l'incident" avviene in fase di test, questo deve essere tracciato mediante l'apertura di una Non Conformità. In tutti gli altri casi ( es.: Non Conformità in fase di design), la non conformità deve essere invece tracciata mediante Quality Review.

In caso di Incident durante la fase di utilizzo del sistema convalidato, lo stesso deve essere tracciato su adeguati registri (es. logbook macchina ) e gestito mediante notification a sistema informativo SAP ed eventualmente tramite change.

#### **4.3.6.4 Documentation management**

La documentazione di convalida deve essere allestita in accordo alle procedure di convalida in vigore e compilata secondo quanto previsto dalla procedura QS/69/005/CD/P.

La sua archiviazione deve essere in accordo con le procedure GS/69/033/CD/P e QA/69/042/CD/P.

#### **4.3.7 Decommissioning**

La vita del sistema termina con il decommissioning. Per procedere alla dismissione possono essere richieste alcune attività. L'attività di decommissioning è gestita mediante il processo di Change Control.

L'attività di decommissioning può essere particolarmente critica quando si riferisce a computer system che gestiscono record elettronici regolati: in questo caso devono essere disciplinate le regole di archiviazione dei dati e del software.

Prima di iniziare tale attività deve essere definito un Decommissioning Plan che descriva le attività da svolgere. In particolare, prima di procedere, deve essere dimostrato che il sistema funzioni correttamente (es: assicurare la corretta calibrazione) e nel caso in cui si riscontrino delle deviazioni, queste devono essere registrate ed analizzate con relativo impact assessment sui lotti rilasciati.

Per sistemi semplici il piano può essere inserito direttamente nel modulo di change.

In caso di decommissioning di sistemi legati alle attività analitiche, deve essere garantita la possibilità che tali attività possano essere svolte anche in periodi successivi, fino ad 1 anno dopo la scadenza dell'ultimo lotto di prodotto analizzato (Rif. Annex 19 "Reference and Retention Samples"). Le modalità mediante cui questo obiettivo è raggiunto devono essere specificate nel piano di decommissioning.

Al completamento delle attività, in caso sia stato emesso il Decommissioning Plan, dovrà essere emesso il Decommissioning Report che autorizza la dismissione del sistema. In alternativa, tale autorizzazione deve essere riportata direttamente sul modulo di change.

Nel caso di ripristino di sistemi dismessi da utilizzare per le stesse operatività o per operatività differenti rispetto alle operatività originali, il sistema può essere ripristinato solo a seguito di ripetizione dell'esercizio di convalida sul sistema, attivato a seguito di apertura di Change. Il change e la riconvalida del sistema devono inoltre prevedere la riattivazione e/o l'aggiornamento della documentazione operativa (SOP), dei piani di manutenzione e dei piani di calibrazione.

#### 4.4 Responsabilità

Le responsabilità legate alla convalida dei sistemi sono generalmente suddivise tra i ruoli indicati in tabella. Tale tabella è indicativa in quanto l'assegnazione del ruolo e delle responsabilità può variare in base alle dimensioni del lavoro richiesto ed alla struttura coinvolta: per piccoli sistemi più ruoli sono di norma assegnati alla stessa persona mantenendo comunque la necessaria indipendenza richiesta nelle fasi di revisione/approvazione.

Nei Validation Plan specifici per progetto e/o nei Change Control Form i ruoli e le responsabilità devono essere indicate in modo dettagliato.

Il processo di validation life cycle è supervisionato dalla funzione Quality Process

Ruolo	Responsabilità
User	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assicurare la definizione dei requisiti</li> <li>Assicurarsi che il sistema sia convalidato ed utilizzarlo in compliance</li> <li>Assicurare che le procedure di utilizzo siano in vigore</li> <li>Assicurare che gli utilizzatori finali siano addestrati</li> </ul>
Senior management (Responsabile unità organizzative)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assicurare che i sistemi di cui ha responsabilità siano convalidati e che lo stato di convalida sia mantenuto</li> <li>Assicurare la disponibilità delle risorse necessarie ad eseguire e documentare le attività di convalida previste</li> </ul>
Site Senior Executive (Site director)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Approvare il Site Validation Master Plan e i Validation Master Plan dei progetti di notevole rilievo per il site inclusi nel SVMP.</li> </ul>
Senior Quality Executive (QA Director o suo delegato)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assicurare che i processi di convalida siano conformi agli standard internazionali, interni e di gruppo</li> <li>Verificare/Approvare i validation master plan</li> <li>Approva l'applicazione della concurrent validation</li> </ul>
QA representative (OQ; Laboratori, Ente Quality process)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Partecipare al team di convalida per garantire la compliance alle normative regolatorie e agli standard GSK</li> <li>Rivedere gli aspetti qualitativi legati alle attività di convalida secondo le proprie competenze</li> </ul>
Validation Working Party (Team di convalida)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Partecipare alla pianificazione e coordinamento delle attività di convalida e la documentazione associata</li> </ul>

Ruolo	Responsabilità
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Include i Subject Matter Experts ( Validation, Engineering &amp; Technical)</li> </ul>
GMS Product /Process Owner (Site Technology)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestire il Product Lifecycle Management (PLM) del processo di produzione a partire dall'introduzione del prodotto e dal lancio, garantendo il mantenimento della storia dello sviluppo (Development History), del Technical Risk Assessment (TRA), della Product Control Strategy (PCS), delle specifiche di prodotto ( Product Specifications), delle istruzioni per la produzione del lotto (Batch Instruction) e del piano di monitoraggio routinario (Trending Plan).</li> <li>• Supportare il processo di valutazione dell'impatto della modifica e dei rischi associati, alla luce delle informazioni e dei dati generati nell'ambito della fase di Process Design (Stage 1 nel "Three stage approach to Process Validation") a supporto dell'introduzione del prodotto, dati recepiti nei documenti di Development History, TRA, PCS, BI e Trending Plan (se già disponibile).</li> <li>• Supportare la definizione dell'approccio di convalida da adottare (Process Qualification o Stage 2), sulla base del Product &amp; Process Understanding (Process Design/Development o Stage 1)</li> <li>• Aggiornare la documentazione di riferimento (Development History, TRA, PCS, BI e Trending Plan) nei casi in cui questo si renda necessario, a seguito della procedura di change control e dell'eventuale riconvalida.</li> <li>• Approvare il change e il relativo approccio di convalida previsto, a supporto della modifica</li> <li>• Assicurare l'integrazione del sistema con i processi esistenti, le infrastrutture e le modalità di lavoro correnti</li> </ul>
GMS Product Leader (Product Technology Leader)  e  Site Technical Head	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assicurare che venga correttamente gestito il Product Lifecycle Management (PLM) del processo di produzione a partire dall'introduzione e dal lancio del prodotto, garantendo il mantenimento della storia dello sviluppo (Development History), del Technical Risk Assessment (TRA), della Product Control Strategy (PCS), delle specifiche di prodotto ( Product Specifications), delle istruzioni per la produzione del lotto (Batch Instruction) e del piano di monitoraggio routinario (Trending Plan).</li> <li>• Assicurare che a seguito di change che lo rendano necessario, e di riconvalide di processo siano adeguatamente aggiornati i documenti di riferimento: Development History, TRA, PCS, BI e Trending Plan</li> <li>• Approvare Validation Plan e Validation Summary, allestiti a seguito di change , in accordo a quanto previsto dalla SOP QS/85/001/CD/P</li> </ul>
Validation Expert	<p>Personale con competenze di convalida. L'expert può appartenere alla qualità o ad altre funzioni o essere un consulente (es. change control &amp; asset validation che appartiene all'unità del quality process o, esempio gruppo dedicato alla convalida di processo all'interno dell'ente della tecnologia).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pianificare e coordinare le attività di convalida e la documentazione associata (ruolo integrato con il project manager/change owner)</li> <li>• Emettere o rivedere i protocolli di convalida, verificando tutte le</li> </ul>

Ruolo	Responsabilità
	<p>proprietà, la correttezza del layout e del contenuto del documento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparare dei piani Validation Plan e Validation Summary relativi ai singoli sistemi / processi di competenza</li> <li>• Fornire gli input su aspetti GxP e regolatori nelle attività di convalida con particolare riguardo verso l'impatto sulla qualità del prodotto</li> <li>• Assicurare la verifica della compliance sul sistema e sulla documentazione chiave</li> <li>• Assicurare l'allineamento ai principi e alle procedure di AEQMS, CSQMS, ITMS</li> </ul>
QA Validation Expert	<p>Personale appartenente alla funzione qualità con competenze di convalida. Oltre a svolgere tutte le attività permesse anche agli altri enti di validation può:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivedere e approvare i protocolli/report di convalida, verificando tutte le proprietà, la correttezza del layout e del contenuto del documento.</li> <li>• Definire ed aggiornare il Site Validation Master Plan (SVMP)</li> <li>• Valutare la necessità di convalida dei sistemi</li> <li>• Garantire le approvazioni previste dai piani di convalida, inclusa l'approvazione dei piani di convalida stessi</li> <li>• Autorizzare l'uso del sistema, inclusa l'indicazione delle restrizioni applicabili</li> <li>• Valutare periodicamente lo stato di convalida dei sistemi mediante l'emissione dei Validation Review per ogni Reparto</li> <li>• Approvare le modifiche a sistemi convalidati</li> </ul>
System/project owner (Ingegneria, Produzione, NPI, IT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partecipare alla redazione degli URS e, se necessario, alla revisione della documentazione di convalida.</li> </ul>
EHS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assicurare che tutte le attività siano svolte in modo tale da garantire il rispetto degli Standard EHS</li> <li>• Assicurare che per tutte le fasi del ciclo di vita di un sistema i requisiti EHS siano correttamente valutati e rispettati</li> </ul>
Technical specialist (Tecnico specialista)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestire gli aspetti tecnici legati allo sviluppo, inclusa la preparazione della documentazione di design</li> <li>• Assicurare la realizzazione e la qualifica del sistema</li> <li>• Assicurare la disponibilità della documentazione di test, di commissioning e di convalida</li> <li>• Redigere i protocolli di convalida, assicurando la correttezza delle proprietà del documento, del layout e del contenuto.</li> </ul> <p>A seconda del progetto il Tecnico Specialista può far parte di aree diverse (Es. Ingegneria, GMS IT, Laboratori, Produzione, Manutenzione e NPI)</p>
Maintenance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assicurare il supporto e la disponibilità delle procedure di monitoraggio e del piano di manutenzione</li> <li>• Gestire gli aspetti tecnici legati al sistema nel periodo di utilizzo e documentare le attività manutentive eseguite</li> <li>• Assicurare che gli interventi manutentivi non vadano ad intaccare lo</li> </ul>



Ruolo	Responsabilità
	stato di compliance del sistema
Regulatory & TTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di deposito della variazione in un periodo antecedente la chiusura delle attività di convalida, deve eseguire in sede di allestimento del Validation Summary, la verifica della corrispondenza tra i parametri registrati ("intended registered parameters") e i parametri convalidati, a chiusura delle attività di convalida..</li> </ul>

## 4.5 Modalità di assegnazione codifica, emissione e utilizzo documentazione di convalida

### 4.5.1 Processo cartaceo

La codifica dei documenti va assegnata come segue secondo quanto previsto nella Procedura Operativa GS/69/001/CD/P "Master Sistema Procedurale":

#### **AREA / SISTEMA / CAPITOLO / TIPO/x**

<b><u>AREA</u></b> <sup>(1)</sup>	definisce il reparto di uso del sistema o del processo da convalidare.
<b><u>SISTEMA</u></b> <sup>(1)</sup>	definisce il sistema oggetto di convalida
<b><u>CAPITOLO</u></b> <sup>(1)</sup>	definisce il singolo item (strumento, impianto, ecc.) all'interno del sistema, oggetto di convalida
<b><u>TIPO</u></b>	identifica la fase relativa al test di convalida stesso (rif. Tabella 4.5.1)
<b><u>X</u></b>	numero progressivo che identifica il documento. A parità di codifica ( <b>AREA / SISTEMA / CAPITOLO / TIPO</b> ) l'emissione di un nuovo documento fa scattare in avanti di un'unità il numero a partire da "1" per la prima emissione per assumere "2", "3" etc per quelle successive.
<b><u>REVISIONE</u></b>	numero progressivo che identifica il numero di revisione di uno stesso documento. A parità di codifica ( <b>AREA / SISTEMA / CAPITOLO / TIPO-X</b> ) l'aggiornamento del documento fa scattare in avanti di un'unità il numero della revisione a partire da "00" per la prima emissione per assumere "01", "02" etc per quelle successive.

<sup>(1)</sup> Ref. Procedura Operativa GS/69/001/CD/P "Master Sistema Procedurale".

Diversamente da quanto sopra il documento di Cleaning Validation Master Plan viene codificato come **AREA/CVMP-n** dove n rappresenta un numero progressivo che indica aree produttive dello stesso reparto (e.g FF L1/L2=1, FF L3=2). Ogni revisione dei documenti in oggetto verrà identificata con rev. YY, dove YY indica il numero della revisione. I nuovi CVMP emessi secondo nuova codifica avranno numero di revisione successivo alla revisione in vigore.

I template da utilizzare per la creazione della documentazione di convalida sono in allegato alla presente procedura (ref. Moduli da 01 a 23).

Nel caso in cui vengano seguite attività di convalida secondo AEQMS, CSQMS e ITMS possono essere utilizzati i relativi template, per la creazione della documentazione di convalida.

In alcuni casi lo stesso template può essere utilizzato per 2 diversi documenti (Es: FAT/SAT, VP/VMP, SIA/CCA); in questi casi comunque la codifica diversa consentirà il mantenimento della tracciabilità.

I templates relativi alle fasi di testing, definiti nei documenti collegati (Moduli) descritti nella tabella "Documenti Collegati" di pagina 4, rappresentano sia il protocollo che il report della fase. Poiché non può essere previsto a priori il numero di pagine totali, esso dovrà essere riportato manualmente dal compilatore al termine delle attività nell'apposito spazio in prima pagina.

Per l'utilizzo di tutti i documenti che prevedono una compilazione manuale (escluse le firme relative al processo di approvazione) e' necessario, al fine di garantire un appropriato livello di controllo della copia originale e copie distribuite per eventuali reiterazioni, far siglare e datare ogni foglio da parte di un rappresentante dell'unità Asset validation & change control prima della compilazione.

**Tabella 4.5.1: lista codifiche relativa alle fasi del ciclo di convalida (TIPO)**

<b>Tipo</b>	<b>Fase del ciclo di convalida</b>
URS	User Requirements
VP/VMP	Validation Plan/ Validation Master Plan
FS	Functional Specification
SIA/CCA	Impact Assessment (System Impact Assessment / Component Critical Analysis)
HDS	Hardware Design Specifications
SDS	Software Design Specifications
SCR	Source Code Review
DR/DQ	Design Review/Design Qualification
FAT/SAT	Commissioning Test
IQ	Installation Qualification
MQ	Material Qualification
OQ	Operational Qualification
DL	Data Loading
CVMP	Cleaning Validation Master Plan
PQ	Performance Qualification
CV	Cleaning Validation
PS	Piano di Sperimentazione
TM	Traceability Matrix
VS	Validation Summary
NC	Non Conformità

#### **4.5.2 Processo CDMS**

**Il processo di gestione della documentazione di convalida utilizzando il sistema CDMS si applica ad oggi alla documentazione di convalida del reparto Nasal Spray (NS).**

In caso di temporanea indisponibilità del sistema CDMS o di documentazione relativa a change in fase di emergenza è consentito l'utilizzo del processo cartaceo definito al paragrafo 4.5.1. previa approvazione da parte del Quality Director o delegato documentata tramite task nella notification Merp di riferimento.

I documenti già emessi con processo cartaceo continueranno a seguire il processo cartaceo definito al capitolo 4.5.1.

Per le istruzioni operative di utilizzo del sistema fare riferimento alla SOP\_00000571867 "GUIDA UTENTE CDMS"

La codifica dei documenti è assegnata in automatico da CDMS come Information type\_xxxxxxxxxx (e.g. INS\_00000123456).

Il document alias va assegnato come di seguito riportato:

#### **AREA / SISTEMA / CAPITOLO / TIPO**

**AREA<sup>(1)</sup>** definisce l'ambito aziendale di installazione o uso del sistema da convalidare.

**SISTEMA<sup>(1)</sup>** definisce il sistema oggetto di convalida

**CAPITOLO<sup>(1)</sup>** definisce il singolo item (strumento, impianto, ecc.) all'interno del sistema, oggetto di convalida

**TIPO**

identifica la fase relativa al test di convalida stesso (rif. Tabella 4.5.1)

<sup>(1)</sup> Ref. Procedura Operativa GS/69/001/CD/P "Master Sistema Procedurale".

Diversamente da quanto sopra il document alias da assegnare per i documenti di Cleaning Validation Master Plan e' **AREA/CVMP-n** dove n rappresenta un numero progressivo che indica aree produttive dello stesso reparto (e.g FF L1/L2=1, FF L3=2).

I template da utilizzare per la creazione della documentazione di convalida sono in allegato alla presente procedura (ref. Moduli da 24 a 44). Nel caso in cui vengano utilizzati template relativi ai processi AEQMS, CSQMS e ITMS e' necessario rimuovere intestazione e pie' di pagina.

Il processo CDMS non si applica al modulo di non conformita', emesso in modalita' cartacea (Ref capitolo 4.5.1).

Il processo di emissione della documentazione in formato elettronico in CDMS e' descritto nel paragrafo [4.5.3] e nella SOP GS/67/112/CD/P (Guida Utente CDMS).

Come per il processo cartaceo in alcuni casi lo stesso template può essere utilizzato per 2 diversi documenti (Es: FAT/SAT, VP/VMP, SIA/CCA); in questi casi comunque la codifica diversa consentirà il mantenimento della tracciabilità.

Per l'utilizzo di tutti i documenti che prevedono una compilazione manuale e' necessario, al fine di garantire un appropriato livello di controllo delle copie distribuite per l'esecuzione dei test utilizzare la stampa controllata CDMS [4.5.4.]

#### 4.5.3 Processo di creazione, verifica e approvazione dei documenti in CDMS

Ruolo in CDMS	STEP	Nuova emissione	Revisione
Author/Workflow coordinator	1.	Export del template, elencato come modulo di riferimento della SOP QS/85/001/CD/P da CDMS o per AEQMS/CSQMS e ITMS dal relativo sito GSK	
	2.	Creazione del draft del documento	
	3.	Creazione del draft all'interno del CDMS (Ref. Appendice 1, per i dati da inserire)	
	4.	Creazione del workflow in CDMS (rif Appendice 2 paragrafo <b>Error! Reference source not found.</b> )	Creazione del workflow in CDMS (rif Appendice 2 paragrafo <b>Error! Reference source not found.</b> )
	5.	Checkout del documento (passaggio da effettuare in caso siano necessarie delle modifiche al documento caricato) e salvataggio nella posizione desiderata del file word  In questa fase è possibile controllare e modificare alcune proprietà del documento in CDMS (es Titolo, Description, codice GRS ...). Completamento delle modifiche necessarie	Checkout del documento e salvataggio del file word nella cartella di lavoro. In questa fase è possibile controllare e modificare alcune proprietà del documento in CDMS (es Titolo, Description, codice GRS ...). Completamento delle modifiche necessarie
Author	6.	Revisione da parte dei reviewer al di fuori del sistema CDMS. In questa fase è ancora possibile la modifica del documento  L'elenco delle persone coinvolte nella verifica deve essere controllato nella voce <b>“decision details” del workflow</b>	Revisione da parte dei reviewer al di fuori del sistema CDMS. In questa fase è ancora possibile la modifica del documento  L'elenco delle persone coinvolte nella verifica deve essere controllato nella voce <b>“decision details” del workflow</b>

Ruolo in CDMS	STEP	Nuova emissione	Revisione
Author	7.	<p>Checkin del documento all'interno di CDMS. <b><u>Il documento in CDMS non deve superare i 15 MB.</u></b></p> <p>Completamento dell'attività di verifica del documento nel sistema tramite la selezione della voce "complete" (Assicurarsi che il documento venga visualizzato correttamente prima di procedere con il completamento)</p> <p>Nel caso il rendering (visualizzazione) del documento, dopo il "complete" non risulti corretto (testo troppo piccolo, margini tagliati, tabelle non correttamente visualizzate, etc), è necessario effettuare il "force render" del documento.</p>	<p>Checkin del documento all'interno di CDMS. <b><u>Il documento in CDMS non deve superare i 15 MB.</u></b> Completamento dell'attività di verifica del documento nel sistema tramite la selezione della voce "complete" (Assicurarsi che il documento venga visualizzato correttamente prima di procedere con il completamento)</p> <p>Nel caso il rendering (visualizzazione) del documento, dopo il "complete" non risulti corretto (testo troppo piccolo, margini tagliati, tabelle non correttamente visualizzate, etc), è necessario effettuare il "force render" del documento.</p>
Reviewers	8.	<p>Completamento dell'attività di verifica del documento nel sistema tramite la selezione della voce "complete" nel menu di azione in CDMS</p> <p>Nel caso la verifica non abbia esito positivo invio di una mail all'ente emittente del documento per richiesta di revisione del workflow.</p> <p>L'ente emittente deve selezionare la voce "Revise" selezionare come step "Editing" " Editing with new content", inserire la firma elettronica e la motivazione</p>	<p>Completamento dell'attività di verifica del documento nel sistema tramite la selezione della voce "complete" nel menu di azione in CDMS</p> <p>Nel caso la verifica non abbia esito positivo invio di una mail all'ente emittente del documento per richiesta di revisione del workflow.</p> <p>L'ente emittente deve selezionare la voce "Revise" selezionare come step "Editing" " Editing with new content", inserire la firma elettronica e la motivazione</p>
Workflow coordinator	9.	Promozione del documento allo step di Approvazione	Promozione del documento allo step di Approvazione
Author	10.	<p>Firma elettronica per approvazione come content owner</p> <p>In caso di approvazione non confermata l'autore disapprova il documento inserendo nota giustificativa</p>	<p>Firma elettronica per approvazione come content owner</p> <p>In caso di approvazione non confermata l'autore disapprova il documento inserendo nota giustificativa</p>
Approver	11.	<p>Firma elettronica per approvazione finale del documento.</p> <p>In caso di approvazione non confermata l'approver disapprova il documento inserendo nota giustificativa</p> <p>L'ente emittente deve procedere alla revisione del workflow, secondo quanto descritto nello step 9</p>	<p>Firma elettronica per approvazione finale del documento</p> <p>In caso di approvazione non confermata l'approver disapprova il documento inserendo nota giustificativa</p> <p>L'ente emittente deve procedere alla revisione del workflow, secondo quanto descritto nello step 8</p>
CDMS	12.	Notifica automatica di entrata in vigore del documento ad autore e document coordinator	Notifica automatica di entrata in vigore del documento ad autore e document coordinator

4.5.4    Modalità di stampa controllata dei documenti compilabili

Si riporta di seguito il dettaglio delle proprietà di stampa da utilizzare in fase di stampa controllata.

Modalita' di stampa	Riconciliazione (Y/N)	Proprieta' di stampa	
		Printed for	Print Reason
Controlled worksheet	Y	Inserire <b>Run_N</b> dove N numero iterazione documento ( <u>importante garantire tale formato</u> )	Inserire <b>Run_N</b> dove N numero iterazione documento ( <u>importante garantire tale formato</u> )

#### 4.6 Distruzione dei documenti

Nel caso in cui si verificano problemi relativi alla stampa controllata dei documenti fare riferimento alla tabella sottostante.

**In nessun caso è ammesso distruggere un documento già parzialmente compilato (sia copia cartacea che elettronica). Copie parzialmente compilate vanno mantenute insieme al documento che lo ha sostituito.**

Evento	Modalita' operative	Status Stampa	Distruzione documento errato	Reprint No	Controlled Issue No.
Errore di inserimento dei dati di stampa nel campo <b>PRINT REASON</b> e stampa cartacea già generata o <b>"Sent to Printer"</b>	Procedere alla nuova stampa inserendo nuovamente le corrette proprietà di stampa. Procedere alla distruzione cartacea ed elettronica, all'interno del sistema CDMS, indicando il motivo della distruzione	Sent to printer	Si cartacea ed elettronica	+1 rispetto alla versione errata	Invariato rispetto alla versione errata
Errore di inserimento dei dati di stampa nel campo <b>PRINTED FOR</b> (o in entrambi i campi <b>PRINT REASON</b> e <b>PRINTED FOR</b> ) e stampa cartacea già generata o <b>"Sent to Printer"</b>		Sent to printer	Si cartacea ed elettronica	Invariato rispetto alla versione errata	+1 rispetto alla versione errata
Stampa Cartacea danneggiata (e.g. stampa illegibile, non completa)		Sent to Printer	Si cartacea ed elettronica	+1 rispetto alla versione errata	Invariato rispetto alla versione errata
Altre Problematiche (e.g. Errore durante la stampa, toner esaurito, stampante rotta ecc.)	Procedere alla nuova stampa inserendo nuovamente le proprietà di stampa. Procedere alla distruzione cartacea ed elettronica, all'interno del sistema CDMS, indicando il motivo della distruzione	Altro	Si cartacea ed elettronica	+1 rispetto alla versione errata	Invariato rispetto alla versione errata
Errori tecnici in fase di stampa e copia elettronica già generata (status "Error" o "Sent to Printer" e.g. blocco del server di stampa, mancata comunicazione tra computer e stampante) e documento elettronico generato in CDMS.	Procedere alla nuova stampa inserendo nuovamente le proprietà di stampa.	Error	N/A	Invariato	Invariato
Errori tecnici in fase di stampa e copia elettronica già generata (status "Error" o "Sent to Printer" e.g. blocco del server di stampa, mancata comunicazione tra computer e stampante) e documento elettronico NON generato in CDMS.	Procedere alla nuova stampa inserendo nuovamente le proprietà di stampa. Procedere alla distruzione elettronica, all'interno del sistema CDMS, indicando il motivo della distruzione	Error o Sent to printer	Si. Elettronica	+1 rispetto alla versione errata	Invariato rispetto alla versione non stampata



#### 4.7 Riconciliazione dei moduli

Come da capitolo 4.5.2 la riconciliazione è richiesta per tutti i documenti stampati in modo controllato da CDMS e che prevedono una compilazione manuale . L'approvatore del documento, prima di procedere all'approvazione dello stesso, procede alla riconciliazione delle stampe attraverso le seguenti verifiche:

Step	Campo da verificare	Valore Atteso	Deviazione	AZIONI
Cover page	Print Reason	Run_N dove N e' l'iterazione del documento	Qualsiasi altro valore diverso o con formato differente da quello atteso (e.g. RUn_N, Run-N, Ryn_N, Run N, Nome e Cognome, Production)	Verificare tramite Hardcopy Management nel sistema CDMS che il numero di stampe generate/distrutte sia coerente col numero di stampe atteso. Se il numero di stampe generate/distrutte è coerente, inserire una nota sulla prima pagina del documento riportando: "Print Reason errata: nessun impatto sulla riconciliazione del documento"
	Printed For	Run_N dove N e' l'iterazione del documento	Qualsiasi altro valore diverso o con formato differente da quello atteso (e.g. RUn_N, Run-N, Ryn_N, Run N, Nome e Cognome, Production)	Verificare tramite Hardcopy Management nel sistema CDMS che il numero di stampe generate/distrutte sia coerente col numero di stampe atteso. Se il numero di stampe generate/distrutte è coerente, inserire una nota sulla prima pagina del documento riportando: "Printed For errato: nessun impatto sulla riconciliazione del documento"
	Is this a reprint?	No (Reprint No:0) Yes (Reprint No:>0) con documento originale con Reprint No:0 parzialmente compilato allegato	Yes (Reprint No:>0)	Verificare tramite Hardcopy Management nel sistema CDMS che il numero di stampe generate/distrutte/ristampate sia coerente col numero di stampe atteso secondo quanto descritto nel capitolo 4.6.  Se il numero di ristampe è coerente, verificare che sia stata inserita una nota relativa al reprint o inserire una nota sulla prima pagina del documento riportando: "Reprint >0: nessun impatto sulla riconciliazione del documento"
Header and Footer	Controlled issue No	Come cover page	Diverso da cover page	Aprire notification e indagine relativa
	Reprint No	Come cover page	Diverso da cover page	Aprire notification e indagine relativa
	System No	Come cover page	Diverso da cover page	Aprire notification e indagine relativa

## 5 SALUTE, SICUREZZA E AMBIENTE

La procedura non presenta aspetti inerenti la Sicurezza.

## 6 APPENDICI E FAC-SIMILE

### 6.1 Appendice QS/85/001/CD/P\_app\_01 Proprietà CDMS da compilare in fase di creazione nuovo documento

Campo da compilare	Valore da inserire nel campo
Document Type	controlled_noreview
Initial version	0.1 (solo per prima emissione)
Primary or Copy	Primary
Originating Organisation (string)	GMS Parma
Document Alias	Codifica secondo quanto descritto nel paragrafo 4.5.2 di questa procedura (e.g. NS/06/001/VP)
Retention Category	Codice GRS documento come da retention policy (GRS085)
Business Department	GMS PRM – intranasale (NS)
Language Type	Lingua utilizzata per la stesura del documento
Information sensitivity	Proprietary
Scope of Applicability	Site
Content Owner (string)	Cognome e Nome dell'emittente
Local Business Unit	GMS Parma
Business Unit	GMS
Information Type	Instruction (INS) per VP/VMP/Protocol/PS Report (RPT) per SIA/CCA/SCR/DR/DQ/TM/VS/Report Standard (STD) per URS/FS/HDS/SDS/CVMP
GSK Site	Italy, Parma
Title	Titolo del documento

<b>Campo da compilare</b>	<b>Valore da inserire nel campo</b>
<b>Description</b>	Numero di notification MERP di riferimento (e.g MC) + codifica CDMS protocollo di riferimento (ove applicabile)
<b>Document Coordinator</b>	Autore documento
<b>Departments</b>	GMS Parma
<b>Cross-Referenced Departments</b>	Da utilizzare solo per documenti condivisi con altri site (es. Documenti condivisi con Verona: inserire GMS Verona)
<b>Locations</b>	Selezionare il folder dell'area indicata nel document alias nella Cartella (GMS Parma\Validation\Area)
<b>Keywords</b>	Parole chiavi che possono aiutare nella ricerca del documento

## 6.2 Appendice QS/85/001/CD/P\_app\_02 Proprietà CDMS da compilare in fase di creazione nuovo workflow

<b>Campo da compilare</b>	<b>Valore da inserire nel campo</b>
Name (scheda Details)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selezionare la voce: "Assign Manually";</li> <li>Inserire il nome del workflow: Approvazione "Tipo documento" e "titolo documento" (es Approvazione Validation Plan Autoclave Reparto NS")</li> </ul>
Purpose (scheda Details)	Inserire il numero MC MERP di riferimento (se applicabile) o altro riferimento (e.g. workorder, CAPA)
Workflow Type (scheda Details)	Change_Review_Immediate_Release
Change (scheda Change and Reason)	Selezionare Add Change/Reason Inserire il numero MC MERP di riferimento (se applicabile) o altro riferimento (e.g. workorder, CAPA)
Reason (scheda Change and Reason)	Inserire il numero MC MERP di riferimento (se applicabile) o altro riferimento (e.g. workorder, CAPA)
Change Category (Documents)	Selezionare la voce Other (see Change and Reason)
Author (Edit panel)	Selezionare il nome dell'autore del documento
Reviewer (Change Review Panel)	Selezionare il nome del/dei verificatore/i
Author (section 1,Release Approval panel)	Selezionare il nome dell'autore del documento
Meaning of Signature (section 1,Release Approval panel)	Selezionare la voce "This document is suitable for issue"
Approver (section 2 Release Approval panel)	Selezionare il nome dell'approvatore/i del documento
Meaning of Signature (section 2,Release Approval panel)	Selezionare la voce "This document is suitable for issue"
Release approval panel	Selezionare "Finish"
Pop-up "Information"	Selezionare "Activate"

### 6.3 Appendice QS/85/001/CD/P\_App\_03 Piani di campionamento per la convalida dell'uniformità di contenuto di miscele di polveri per solidi orali o di altre tipologie di formulazioni non liquide.

Un'adeguato esercizio di convalida e/o riconvalida di processo deve includere un piano di campionamento a supporto, definito e giustificato secondo razionali scientifici.

Il campionamento e la strategia di testing di convalida, nell'ambito delle PQ di Stage 2 o Stage 3A, devono consentire di ottenere un più alto e robusto livello di conferma dell'adeguatezza della Product Control Strategy (piano di controllo dei CQA/CPP) rispetto al campionamento impiegato (controlli di processo) durante la produzione di lotti standard dello Stage 3B (ongoing verification), ossia di lotti commerciali per il quale l'obiettivo è la verifica continua dello stato di controllo del processo.

Tale obiettivo, per i piani di campionamento di convalida e/o riconvalida, si raggiunge tramite l'applicazione di un livello di campionamento e di analisi rafforzato (n° di campioni, n° di posizioni e frequenza) o, ove applicabile, tramite l'applicazione di piani di campionamento "stratificati", come ad esempio quelli impiegati per la verifica dell'omogeneità delle miscele di polveri o di sistemi non omogenei in genere (formulazioni non liquide) nell'ambito di processi di convalida della produzione di formulazioni solide per uso orale o altre formulazioni con caratteristiche simili.

#### Uniformità di miscele di polveri e formulazioni non omogenee

La verifica dell'omogeneità delle miscele di polveri nell'ambito di processi di convalida della produzione di formulazioni solide per uso orale viene eseguita tramite la valutazione della deviazione standard di campioni rappresentativi, rispetto al valore target, secondo lo schema di seguito riportato:

Attributo da valutare in sede di esercizio di convalida	Metodo	Criteri di accettazione
BLEND UNIFORMITY (miscele di polveri)	Prelevare 3 campioni equivalenti /posizione da almeno 10 diverse posizioni.  Tier 1: 3 campioni/posizione da 10 diverse posizioni (Totale campioni: 30)  Tier 2: 1 campione /posizione da 10 diverse posizioni (Totale campioni: 10)	Tier 1: Conforme se la deviazione standard è inferiore o uguale al 5% del target ( $\leq 5\%$ target)  Tier 2: Conforme se la deviazione standard è inferiore o uguale al 3% del target ( $\leq 3\%$ target)
MIXING UNIFORMITY (sospensioni, creme, unguenti, ecc.)*	Testare 1 campione singolo/posizione da 10 diverse posizioni (Totale campioni: 10)	Conforme se la deviazione standard è inferiore o uguale al 3% del target ( $\leq 3\%$ target)

\*Per sistemi intrinsecamente omogenei quali le formulazioni liquide, la dimostrazione dell'omogeneità del sistema può non essere necessaria. In tal caso, la strategia di campionamento o di convalida definiti devono essere supportati da adeguati razionali, correttamente documentati.

Il campionamento "stratificato", richiesto per la valutazione dell'omogeneità di sistemi di polveri o sistemi simili, non omogenei (es. Soluzioni), deve prevedere un campionamento per test a livello "Tier 1" per almeno uno dei 3 lotti di convalida, numero minimo di lotti richiesti per attività di convalida su nuovi prodotti/processi. Gli altri due lotti di convalida possono essere campionati per la valutazione dell'omogeneità solo a livello Tier 2.

Il campionamento "startificato" completo ( Tier 1 e Tier 2) è ritenuto necessario per tutti i lotti di convalida o riconvalida di processo, nel caso di prodotti destinati al mercato Statunitense.

### **Uniformità di contenuto**

In caso di verifica dell'uniformità di contenuto delle dosi singole (variabilità intra-lotto), il campionamento per attività analitiche di convalida deve dimostrare con un buon livello di confidenza che la maggior parte delle unità del lotto (minimo 87.5%) sia all'interno del range definito.

In caso di prodotti solidi orali destinati al mercato americano, è necessario effettuare campionamenti per test di uniformità di contenuto ed adottare criteri di accettazione secondo PTI -TOAST (Two one-sided test), come da USP <905>.

Il metodo in oggetto tiene infatti conto di fattori quali la qualità del prodotto in termini di conformità alle specifiche, parametri statistici quali i limiti di confidenza ed i limiti di tolleranza come da "Label Claim" (vedi anche approfondimenti ed esempi contenuti nella GQG 5016B, "Product Lifecycle Management -Stage 2 (Process Qualification)").

## 7 TEST

<b>Cognome e Nome</b>			
<b>Area</b>			
<b>Mansione</b>			
<b>Firma</b>		<b>Data</b>	

### QUESTIONARIO

(Per ogni domanda riportare la risposta corretta nella seguente tabella riassuntiva)

	1	2	3	4	5
A					
B					
C					

**Domanda 1** IN QUALE FASE DEL CICLO DELLA CONVALIDA DEVE ESSERE REDATTO IL VALIDATION PLAN? :

- A) Fase di Planning & Requirements
- B) Fase di Design & Build
- C) Fase di Testing

**Domanda 2** IN QUALE DOCUMENTO DEVONO ESSERE RECEPITI I PIANI DI MONITORAGGIO DEGLI ITEMS E RELATIVA CLASSIFICAZIONE DI CRITICITA'? :

- A) Nel documento di FAT
- B) A seguito del completamento delle attività, nel documento di PQ
- C) Al termine della fase di Operational Qualification deve essere definito, nel documento di OQ, il piano di monitoraggio, supportato dai razionali alla base della classificazione di criticità, sia per items critici qualitativamente che critici nell'ambito EHS, Normativo o di Business.

**Domanda 3** IN QUALE CASO E' NECESSARIO EFFETTUARE UN'AUDIT AL FORNITORE DI EQUIPMENT O SERVIZI? :

- A) In caso di fornitore con certificazione ISO e sistema non critico
- B) In caso di fornitore con certificazione ISO e sistema classificato nella categoria n°5 delle GAMPV.
- C) In caso di fornitore non certificato e in caso di fornitura di un sistema critico da un punto di vista GxP.

**Domanda 4 PER LA CONVALIDA DEI SISTEMI ANALITICI :**

- A) Devono essere eseguite IQ e OQ
- B) Deve essere seguito quanto definito in AEQMS.
- C) Deve essere seguito quanto definito in CSQMS.

**Domanda 5 PER LA CONVALIDA/RICONVALIDA DI UN PROCESSO CON RIDOTTA MANUFACTURING HISTORY E CON ELEVATA VARIABILITA' INTER-LOTTO, QUANTI LOTTI DI CONVALIDA SONO NECESSARI :**

- A) Un solo lotto di convalida
- B) Cinque lotti
- C) Tre lotti

Valutazione: Barrare l'opzione applicabile (x)			
<input checked="checked" type="checkbox"/>	TUTTE LE RISPOSTE SONO ESATTE	VALUTAZIONE FINALE: SUPERATO	
<input type="checkbox"/>	ALCUNE RISPOSTE NON SONO ESATTE	NON SUPERATO / DA RIPETERE	
	La percentuale di risposte esatte è inferiore al 100% delle domande	Azioni: spiegazione dell'errore e ripetizione del test	
VERIFICATO DA	NOME E COGNOME	FIRMA	DATA



## 8 SUMMARY OF CHANGE

### SUMMARY of CHANGE (SoC)

Riassunto delle modifiche (rispetto alla precedente versione della procedura in oggetto):

Capitoli	Dettaglio
4.1.4	Indicazioni relative ai template da utilizzare uin fase di stesura dei documenti di convalida.
4.1.5	Aggiornamento sezione 4.1.5 "Convalida di Processo" per recepire i nuovi requisiti della nuova revisione della GQMP 5016B rev. 5, in relazione alla definizione delle strategie di campionamento di convalida e riconvalida (rif. CAPA n° 200224511).
4.3.5.3	Inserite indicazioni come da Self Inspection NS CC &AV (Rif. MC 200233299) Richiesta statement per confermare la valutazione dell' effetto cumulativo deichange Meglio definite le unità in distribuzione al documento di Validation Review Chiarito che la Validation Review deve essere approvata entro 3 mesi dalla fine del periodo di review
4.4	Modificate le responsabilità relative agli autori e i verificatori dei documenti di convalida
4.5	Modifica del titolo del capitolo. Inserimento del dettaglio relaitvo ai moduli da utizzare per il flusso cartaceo e quelli per flusso CDMS. Inserimento dell'area che utilizza il flusso CDMS per la relativa documentazione di convalida
4.5.1	Descrizione del flusso CDMS per l'emissione dei documenti
6.1	Appendice contenente le proprietà da utilizzare nella fase di creazione di un nuovo documento di convalida in CDMS.
6.2	Appendice che descrive le proprietà da utilizzare durante la fase di creazione di workflow per l'approvazione dei documenti di convalida.
Appendice 3	Introduzione di una nuova appendice (n°3), in relazione all'aggiornamento della sezione 4.1.5 "Convalida di Processo" per per recepire i nuovi requisiti della nuova revisione della GQMP 5016B rev. 5, dedicata alle strategie di campionamento di convalida e riconvalida per uniformità di contenuto di miscele di polveri o sistemi non omogenei simili (rif. CAPA n° 200224511).

### Dichiarazione

Ho letto e compreso le modifiche apportate alla procedura.

Nome in stampatello	Firma	Data

## 9 SUMMARY

### Storia del documento

Versione	Motivo della revisione	Paragrafi modificati
16	Aggiornamento note Tabella nella sezione "Convalida iniziale", in riferimento alla SOP GS/61/015/SC/P (Single Use systems: sviluppo, convalida ed implementazione)	4.2.6
	Inserimento di maggiori dettagli nella sezione in oggetto e Figura n°1 per esplicitare l'esecuzione del primo "Impact Assessment" di alto livello in sede di "Proposta di Modifica"	4.3.1.1
	In riferimento alla CAPA n° 201394754 è stata dettagliata la necessità di dover eseguire sempre una Source Code Review in caso di change che prevedono modifiche ai codici software dei sistemi. La necessità o meno di formalizzare la Source Code Review in un report è definita sulla base della complessità del sistema ed dell'impatto delle modifiche. In caso tale attività sia eseguita da GSK questa fase può essere svolta utilizzando il template fornito nel Modulo QS/85/001/CDM/07 o i template di CSQMS e ITMS.	4.3.2.1.3
	In riferimento alla CAPA n° 201386346 è stata introdotta l'indicazione di verificare lo stato di chiusura di Deviazioni citate all'interno di protocolli in fase di chiusura del relativo report.	4.3.3.2
	Inseriti maggiori dettagli relativamente alla definizione del Piano di Campionamento di Convalida (Performance Qualification) ed alla necessità di mantenere stoccati i campioni d'analisi, fino al completamento dell'esercizio di convalida, in caso di indisponibilità campioni di "contingency".	4.3.3.2.4
	In riferimento alla CAPA n° 201383745 si richiede che venga eseguita da parte dell'ente Regulatory & TTS la verifica, in caso di deposito della variazione in periodo antecedente al completamento delle attività di convalida, della corrispondenza tra i parametri registrati ("intended registered parameters") e i parametri convalidati, a seguito della chiusura dell'esercizio di convalida. L'esito di tale verifica deve essere tracciata all'interno del documento di Validation Summary/change di riferimento.	4.4 4.3.3.7
	Per le validation review in emissione nel primo trimestre dell'anno, si ammette una tolleranza di massimo $\pm 3$ mesi e 15 giorni per permettere il recepimento dei risultati e delle conclusioni delle review annuali di monitoraggio periodico, per le quali l'emissione è prevista entro il 1Q dell'anno, secondo le relative procedure di riferimento.	4.3.4.3
	Introdotta l'indicazione che all'interno dei documenti di Periodic Validation Review deve essere riportata, sotto il sistema di pertinenza, la valutazione degli esiti delle attività di monitoraggio e di riqualifica periodici, degli ambienti, delle	4.3.4.3

Versione	Motivo della revisione	Paragrafi modificati
	utenze, delle procedure di lavaggio degli impianti oltre che, per i reparti sterili, della verifica mediante produzione con Media Fill della produzione con processo "in asepsi". Fonte di tali valutazioni sono le review annuali della attività di manutenzione/calibrazione eseguite nel corso dell'anno, a carico dei singoli enti responsabili di tali attività, contenenti informazioni relativamente alle attività eseguite con esito negativo, alle attività svolte in ritardo, alle attività non eseguite, agli interventi a carattere non preventivo svolti (correttivi), ecc..	
	In riferimento alla CAPA 201356340, è stata introdotta l'indicazione che prima di rilasciare all'uso un nuovo sistema o sistema modificato è necessario che le Unità Tecniche di riferimento assicurino l'implementazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piano di calibrazione e manutenzione definito ed inserito nel sistema SAP;</li> <li>- Un assessment su parti di ricambio critici GXP;</li> <li>- Personale addestrato per le attività di manutenzione e calibrazione del sistema</li> <li>- Un documento di calibrazione iniziale degli strumenti (Rif. GQMP 4002).</li> </ul>	4.3.3.7
	In riferimento alla CAPA 201356485, è stata introdotta l'indicazione che le Unità Tecniche di riferimento, garantiscano attraverso le informazioni recepite in sede di OQ report l'allestimento di Maintenance Plan per ogni componente, comprensivo di elementi critici quali: <ul style="list-style-type: none"> <li>- identificazione univoca di ogni item fisico di un equipment;</li> <li>- istruzioni per eseguire tutte le attività di manutenzione e/o calibrazione richieste per l'equipment e la frequenza con le quali devono essere effettuate;</li> <li>- i criteri di accettazione per le attività di manutenzione e/o calibrazione e le relative azioni correttive da intraprendere;</li> <li>- i riferimenti a standard che devono essere impiegati per la calibrazione degli strumenti;</li> <li>- eventuali lubrificanti che devono essere impiegati.</li> </ul>	4.3.3.2.2
	In riferimento alle CAPA 201356570 e 201356486 è stata introdotta l'indicazione, in caso di introduzioni di nuovi componenti/parti ricambio critici su macchina/sistema, di considerare anche l'impatto sulla ricambistica critica (per parti macchina critiche) con eventuale introduzione del nuovo item a SAP.	4.3.3.2.1
	Aggiornamento sezione per inserimento nuovi riferimenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- GS/61/015/SC/P (in riferimento alla CAPA n° 201283129)</li> </ul>	Sezione Documenti di Riferimento

Versione	Motivo della revisione	Paragrafi modificati
	- GQP 5101, GQMP 5016 A, B e C (nuove revisioni e nuove GQMP, nell'ambito del QMS)	
	Modifiche minori del testo	Intero documento
17	Allineati i nomi dei gruppi all'organigramma vigente. Introdotte le figure di "Validation Expert" e "QA Validation Expert" a chiarimento delle attività attribuite ai gruppi dedicati alla convalida e delle attività attribuite ai gruppi dedicati alla convalida aventi anche funzione qualitativa	Intero documento
	In riferimento alla CAPA 201426387 sono state completate le informazioni inerenti le responsabilità di emissione, revisione ed approvazione dei diversi documenti	Intero documento
	Riorganizzati i medesimi contenuti dei primi due paragrafi del capitolo modalità operative	4.1 4.2
	Chiarito il prerequisito di approvazione del progetto che condurrà alla convalida da parte del site (change control process)	4.1.6
	In riferimento alla CAPA 201463992 è stata esplicitata la necessità di coinvolgere sempre l'ente di convalida dedicato alla computer system al fine di valutare correttamente la necessità di convalida e controllo dei fogli Excel in accordo alla SOP QSS-SOP-007 "Validation of Excel Spreadsheet"	4.2.5
	In riferimento al change 2013/019/CFC/03 ed in allineamento a quanto già previsto nella procedura di change control SOP_00000396764 alias QS/85/002/CD-P rev 18, è stato chiarito che la qualified person deve approvare Validation Plan, Validation Summary e Quality Review aventi impatto sul prodotto e/o che vincolano lotti produttivi.	4.3.1.1.6 4.3.4.2 4.3.6.1
	In riferimento alla CAPA 201437619 è stato esplicitato che l'impact assessment sull'impatto del sistema modificato è un requisito della parte di planning ed è un razionale alla base della scelta dell'entità dell'impegno di convalida richiesto.	4.3.1 e sottocapitoli Figura 1: ciclo di convalida
	Introdotta capitolo dedicato a validation master plan e SIA	4.3.1.1.4
	Esplicitato che in caso di test critici se l'evidenza che sarebbe necessaria ad attestazione della conformità del test non sia producibile, devono essere considerate altre verifiche indipendenti (es. secondo testimone).	4.3.3.2
	Inseriti dettagli relativi a CCA e SIA	4.3.3.2
	In riferimento alla CAPA 201324485 è stata introdotta la richiesta di verifica da parte dell'ente Operational Quality sulle strategie di mitigazione del rischio sui rilasci di lotti commerciali	4.3.3.2.4
	Inserimento del processo che estende il numero di lotti di convalida necessari. Introdotta dettaglio sulla ristampa dei	4.3.3.4

Versione	Motivo della revisione	Paragrafi modificati
	test case in caso di non conformità.	
	Introdotta fase di reporting in accordo alla GQMP 1008 con spostamento del capitolo validation summary, introduzione del capitolo dedicato "Input/Output della fase" ed allineamento dei riferimenti	4.3.4 e sottocapitoli Figura 1: ciclo di convalida
	Modifiche minori del testo	Intero documento
18	Indicazioni relative ai template da utilizzare uin fase di stesura dei documenti di convalida. Rimosso riferimento iQMS.	4.1.4
	Aggiornamento sezione 4.1.5 "Convalida di Processo" per recepire i nuovi requisiti della nuova revisione della GQMP 5016B rev. 5, in relazione alla definizione delle strategie di campionamento di convalida e riconvalida (rif. CAPA n° 200224511).	4.1.5
	Inserite indicazioni come da Self Inspection NS CC &AV (Rif. MC 200233299) Richiesta statement per confermare la valutazione dell'effetto cumulativo deichange Meglio definite le unità in distribuzione al documento di Validation Review Chiarito che la Validation Review deve essere approvata entro 3 mesi dalla fine del periodo di review	4.3.5.3
	Modificate le responsabilità relative agli autori e i verificatori dei documenti di convalida	4.4
	Modifica del titolo del capitolo. Inserimentto del dettaglio relaitvo ai moduli da utizzare per il flusso cartaceo e quelli per flusso CDMS. Inserimento dell'area che utilizza il flusso CDMS per la relativa documentazione di convalida	4.5
	Descrizione del flusso CDMS per l'emissione dei documenti	4.5.1
	Appendice contenente le proprietà da utilizzare nella fase di creazione di un nuovo documento di convalida in CDMS.	6.1
	Appendice che descrive le proprietà da utilizzare durante la fase di creazione di workflow per l'approvazione dei documenti di convalida.	6.2
	Introduzione di una nuova appendice (n°3), in relazione all'aggiornamento della sezione 4.1.5 "Convalida di Processo" per per recepire i nuovi requisiti della nuova revisione della GQMP 5016B rev. 5, dedicata alle strategie di campionamento di convalida e riconvalida per uniformità di contenuto di miscele di polveri o sistemi non omogenei simili (rif. CAPA n° 200224511).	Appendice 3
	Nuova emissione moduli per processo CDMS: da	Da QS/85/001/CDM/24

Versione	Motivo della revisione	Paragrafi modificati
	QS/85/001/CDM/24 a QS/85/001/CDM/44	A QS/85/001/CDM/44

## Documenti di riferimento

Document Alias	System Number	Titolo
GQP 1204	POL_00000064366	The Validation Lifecycle
GQMP 1008	SOP_00000064368	The Validation Lifecycle
GQP 5101	POL_00000063523	Product Lifecycle Management
GQMP 5016 A	SOP_00000182148	Product Lifecycle Management – Stage 1 (Process Design)
GQMP 5016 B	SOP_00000196445	Product Lifecycle Management – Stage 2 (Process Qualification)
GQMP 5016 C	GUI_00000063432	Product Lifecycle Management – Stage 3 (Continued Process Verification – Data Trending/Periodic Product Review)
GQMP 5004	SOP_00000063343	5004 GQMP Product Storage and Distribution: Temperature Management
GQMP 4002	SOP_00000063116	Maintenance and Calibration
GQP 7113	POL_00000061740	Validation of analytical method
GQP 6301	POL_00000062766	Process Measurement and control
GQP 6203	POL_00000062753	Sterile process, validation, monitoring and control
GQP 5213	POL_00000063272	Distribution
GQP 5113	POL_00000061357	Pack design and specification
GQP 4303	POL_00000063119	Maintenance
GQP 4304	POL_00000063118	Calibration
GQP 1101	POL_00000064066	QMS Structure, content, management and deployment
CAP074	STD_00000333409	Compendium of analytical procedures 074 - “The Development and Validation of Process Analytical Technology (PAT) Applications”
GS/82/010/CD/P	SOP:_ 00000446392	PRODUCT QUALITY LIFECYCLE MANAGEMENT
GS/61/015/SC/P	SOP:_ 00000446622	SINGLE USE SYSTEM: SVILUPPO, CONVALIDA ED IMPLEMENTAZIONE
TEC/VAL/17/11P/00	N/A	Process for Extractables and Leachables assessment
POL-GSK-507	INS_00000263544	Computerised Systems Validation
POL-GSK-506	POL_00000087171	Global Records Retention Policy
GUI-IT-0317	GUI_00000306585	ITMS Fundamentals

Document Alias	System Number	Titolo
GSOP_1148	SOP_00000465135	Analytical Equipment Quality Management System (AEQMS)
GSOP_1169	SOP_00000154771	Bespoke Analytical Equipment Quality Management System (Bespoke AEQMS)
QSS/SOP/006	SOP_00000174799	Control System Quality Management System (CSQMS)
QSS-SOP-007	SOP_00000174800	Validation of Excel Spreadsheets
TP04	N/A	Technical Process 04 Production Equipment Project Lifecycle & Qualification Guide
EU GMP Annex 1	N/A	Manufacture of Sterile Medicinal Products
EU GMP Annex 11	N/A	Computerised Systems
EU GMP Annex 15	N/A	Qualification and Validation
CPMP/QWP/848/96	N/A	Note for Guidance on Process Validation
N/A	N/A	Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practice
ST/99/005/CD/P	SOP:_00000464626	ENGINEERING CHANGE CONTROL
GQG 1008K	GUI_00000064369	Computerised System Validation
CON/IND/02/15P/01	N/A	Laboratory equipment review with reference to CAPA n.33 FDA Audit 2015
QS/85/002/CD/P	SOP_00000396764	"Change Control"

## Moduli Collegati

Codice Documento	System Number	Titolo
QS/85/001/CDM/01	REC_00000356731	User Requirements (URS)
QS/85/001/CDM/02	REC_00000356732	Validation Plan (VP/VMP)
QS/85/001/CDM/03	REC_00000356733	Functional Specification (FS)
QS/85/001/CDM/04	REC_00000356734	Impact Assessment (SIA/CCA)
QS/85/001/CDM/05	REC_00000356735	Hardware Design Specifications (HDS)
QS/85/001/CDM/06	REC_00000356736	Software Design Specifications (SDS)
QS/85/001/CDM/07	REC_00000356737	Source Code Review (SCR)
QS/85/001/CDM/08	REC_00000356738	Design Review/Qualification (DR/DQ)
QS/85/001/CDM/10	REC_00000356739	Installation Qualification (IQ)
QS/85/001/CDM/11	REC_00000356802	Installation Qualification apparecchiature di serie (IQ)
QS/85/001/CDM/12	REC_00000356803	Material Qualification (MQ)
QS/85/001/CDM/13	REC_00000356804	Operational Qualification (OQ)
QS/85/001/CDM/14	REC_00000356805	Performance Qualification (PQ)

Codice Documento	System Number	Titolo
QS/85/001/CDM/15	REC_00000356806	Cleaning Validation/Cleaning Verification (CV)
QS/85/001/CDM/16	REC_00000356807	Non Conformità (NC)
QS/85/001/CDM/17	REC_00000356810	Traceability Matrix (TM)
QS/85/001/CDM/18	REC_00000356811	Validation Summary (VS)
QS/85/001/CDM/19	REC_00000356812	Piano di Sperimentazione (PS)
QS/85/001/CDM/20	REC_00000356813	Cleaning Validation Master Plan (CVMP)
QS/85/001/CDM/21	REC_00000356814	Checklist Audit Fornitori
QS/85/001/CDM/22	REC_00000356824	Convalida Metodi Analitici – Performance Qualification
QS/85/001/CDM/23	REC_00000356826	Trasferimento Metodi analitici - Performance Qualification
QS/85/001/CDM/24	REC_00000572025	CDMS User Requirements (URS)
QS/85/001/CDM/25	REC_00000572027	CDMS Validation Plan (VP/VMP)
QS/85/001/CDM/26	REC_00000572028	CDMS Functional Specification (FS)
QS/85/001/CDM/27	REC_00000572030	CDMS Impact Assessment (SIA/CCA)
QS/85/001/CDM/28	REC_00000572032	CDMS Hardware Design Specifications (HDS)
QS/85/001/CDM/29	REC_00000572034	CDMS Software Design Specifications (SDS)
QS/85/001/CDM/30	REC_00000572037	CDMS Source Code Review (SCR)
QS/85/001/CDM/31	REC_00000572038	CDMS Design Review/Qualification (DR/DQ)
QS/85/001/CDM/32	REC_00000572041	CDMS Installation Qualification Protocol (IQ)
QS/85/001/CDM/33	REC_00000572046	CDMS Installation Qualification apparecchiature di serie (IQ)
QS/85/001/CDM/34	REC_00000572047	CDMS Material Qualification Protocol (MQ)
QS/85/001/CDM/35	REC_00000572049	CDMS Operational Qualification Protocol (OQ)
QS/85/001/CDM/36	REC_00000572050	CDMS Performance Qualification Protocol (PQ)
QS/85/001/CDM/37	REC_00000572052	CDMS Cleaning Validation/Cleaning Verification Protocol (CV)
QS/85/001/CDM/38	REC_00000572054	CDMS Traceability Matrix (TM)
QS/85/001/CDM/39	REC_00000572056	CDMS Validation Summary (VS)
QS/85/001/CDM/40	REC_00000572058	CDMS Piano di Sperimentazione (PS)
QS/85/001/CDM/41	REC_00000572059	CDMS Cleaning Validation Master Plan (CVMP)
QS/85/001/CDM/42	REC_00000572060	CDMS Convalida Metodi Analitici – Performance Qualification Protocol
QS/85/001/CDM/43	REC_00000572061	CDMS Trasferimento Metodi analitici - Performance Qualification Protocol
QS/85/001/CDM/44	REC_00000572062	CDMS Qualification/Validation Report - Report Piano Sperimentale

## Documenti Elettronici Collegati

Document Alias	System number	Titolo
N/A	N/A	N/A