



**Number:**

**Title:**

**Title (EN):**

**Type:**

**Scope:**

**Area:**

**Country:**

**Previous Number:**

#### **Document Information**

**Revision:**

**Status:**

**Effective Date:**

## 1 SCOPO DELLA PROCEDURA

Lo scopo di questa procedura è di definire le responsabilità e le modalità operative per la redazione, l'approvazione, l'invio e l'archiviazione della documentazione di notifica delle modifiche essenziali e non essenziali, apportate all'interno dello stabilimento, in accordo all'articolo 50 del Decreto Legislativo 219/2006 (e successivi aggiornamenti) e alla determinazione AIFA del 22 Dicembre 2016 (e successivi aggiornamenti).

## 2 CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica

- in accordo all'articolo 50 del Decreto Legislativo 219/2006 (e successivi aggiornamenti) ad ogni variazione tecnica che richieda la modifica dell'autorizzazione alla produzione, precedentemente rilasciata al sito produttivo (variazione essenziale), e
- in accordo alla determinazione AIFA n. 1608/2016 del 22 dicembre 2016, ad ogni modifica tecnica relativa ad aree e locali GMP, che non abbia impatto sui processi, sul lay-out, sui flussi di personale o di materiali (variazione non essenziale).

## 3 RESPONSABILITÀ

Funzione	Responsabilità
Quality Assurance Systems	<p>Quality Assurance Systems ha la responsabilità dell'allestimento dell'istanza attraverso le seguenti attività:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• raccolta delle informazioni tecniche presso le funzioni coinvolte nella modifica;</li><li>• redazione ed invio delle istanze ad AIFA;</li><li>• gestione delle eventuali richieste di chiarimento e/o di invio di documentazione supplementare provenienti da AIFA;</li><li>• feedback dell'esito dell'istanza alle funzioni coinvolte e aggiornamento del processo di Change Control;</li><li>• archiviazione di tutta la documentazione pertinente.</li></ul> <p>Quality Assurance Systems è tenuto inoltre ad aggiornare il Site Master File e a rendere disponibile su richiesta e, in ogni caso, al momento dell'ispezione condotta da AIFA, la necessaria documentazione.</p>

Funzione	Responsabilità
Reparti coinvolti	<p>La necessità dell'invio di una notifica ad AIFA avviene nell'ambito della procedura di Change Control. In base alla modifica richiesta, i reparti coinvolti nella stessa (es. Ingegneria, Produzione solidi orali, Produzione Nasal Spray, Confezionamento, Controllo Qualità), hanno la responsabilità di inoltrare a Quality Assurance Systems la documentazione necessaria a supportare la notifica da inviare ad AIFA.</p> <p>I reparti coinvolti forniscono supporto a Quality Assurance Systems anche in caso di richiesta di integrazioni da parte dell'autorità.</p>
Qualified Person o Head of Internal Manufacturing QA	Ha la responsabilità di approvare il piano di attività elaborato a supporto della modifica secondo un approccio risk-based, di valutare gli esiti di tali attività e di attestare la conformità alle autorità competenti.
Rappresentante legale	Ha la responsabilità di comunicare la modifica alle autorità competenti avvalendosi del Sistema di Qualità Aziendale.

#### 4 TERMINI E DEFINIZIONI

Termine	Definizione/Spiegazione
Modifiche Non Essenziali	<p>Sono definite tali le modifiche che non impattano in modo critico sui locali GMP e sui processi produttivi; non comportano una diversa destinazione d'uso di locali né una modifica di flussi del personale e/o materiali; implicano una sostituzione di macchine e/o apparecchiature che presentano la stessa funzionalità (definite come: "sostituzioni like-for-like"); non richiedono, in ogni caso, la modifica dell'autorizzazione alla produzione precedentemente rilasciata al sito produttivo ai sensi dell'art. 50 del D.L.vo 219/06.</p> <p>Si rimanda all'allegato n. 1 della determinazione AIFA del 22/12/2016 per l'elenco dettagliato delle modifiche "non essenziali".</p> <p>Ciascuna modifica potrà essere resa operativa nel sito produttivo al ricevimento da parte di AIFA della suddetta istanza, ferma restando la potestà dell'Agenzia di richiedere la regolarizzazione o il completamento dell'istanza, assegnando un termine ed indicando le cause di irregolarità o incompletezza. In caso di mancata ottemperanza a quanto richiesto, AIFA può sospendere l'operatività delle modifiche oggetto dell'istanza, sino al completamento degli accertamenti da parte dell'Agenzia stessa.</p>

Termine	Definizione/Spiegazione
Modifiche Essenziali	<p>Le modifiche non indicate nell'elenco di cui all'allegato n. 1 della determina AIFA del 22/12/2016 sono da ritenersi variazioni essenziali e sono sottoposte alla procedura di autorizzazione da parte di AIFA. Per queste modifiche si applicano gli artt. 50, comma 5, e 52-bis, comma 7, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successivi aggiornamenti.</p> <p>A seguito della presentazione di una istanza di modifica essenziale, cioè per ogni modifica delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata l'autorizzazione alla produzione, AIFA dispone di un tempo pari a trenta giorni (prorogabile fino a novanta in casi eccezionali) dalla data di ricevimento della domanda per adottare le proprie determinazioni. La modifica può essere implementata solo dopo autorizzazione scritta da parte delle autorità e può richiedere anche verifica ispettiva diretta.</p>
Istanza	Atto formale di notifica ad AIFA, redatto al fine di comunicare modifiche tecniche da implementare all'interno dello stabilimento.

## 5 PROCESSO

### 5.1 Allestimento dell'istanza

Il personale di Quality Assurance Systems riceve l'informazione delle modifiche da gestire come istanze nell'ambito della procedura di change control, e raccoglie quindi presso le funzioni interessate la documentazione necessaria all'allestimento dell'istanza stessa (ad es. materiale fotografico, schede tecniche).

Tramite l'Ufficio Regulatory Affairs, avvia il pagamento della tariffa in base alla tipologia di modifica da presentare (essenziale/non essenziale).

Quality Assurance Systems provvede poi alla preparazione del pacchetto documentale relativo alla modifica in oggetto, compilando anche un registro cronologico annuale delle istanze, contenente almeno le seguenti informazioni:

- Tipologia di modifica (essenziale / non essenziale)
- Data di invio della pratica
- Data di ricevimento dell'approvazione
- Protocollo di riferimento della lettera autorizzativa
- Ulteriori informazioni necessarie per un più rapido riscontro interno

L'istanza viene quindi redatta sulla base dei moduli disponibili all'interno del portale AIFA di riferimento, a seconda che si tratti di una variazione essenziale o non essenziale.

A tali template possono essere allegati i seguenti documenti (elenco non esaustivo a solo titolo esemplificativo), in base al tipo di modifica notificata:

- relazione tecnica (breve descrizione della modifica apportata)
- layout (modifiche di layout e/o descrizione dei flussi di materiale e personale)
- Evidenze fotografiche

Documenti di qualifica e convalida, incluse convalide di pulizia

Evidenza del pagamento preliminarmente effettuato dall'Ufficio Regulatory Affairs

La documentazione completa ed esaustiva viene quindi allestita in formato elettronico e inviata ad AIFA.

Le modalità di invio istanza sono regolate dalle indicazioni fornite dall'Agenzia sul portale dedicato.

Quality Assurance Systems gestisce inoltre eventuali richieste di chiarimento e/o di invio di documentazione aggiuntiva da parte di AIFA, coinvolgendo tutti i reparti necessari a seconda del tipo di richiesta di integrazione.

## 5.2 Archiviazione dell'istanza

A conclusione dell'iter, Quality Assurance Systems comunica internamente alle funzioni coinvolte l'esito della notifica e lo riporta all'interno del relativo Change Control.

Provvede quindi all'archiviazione della documentazione relativa all'istanza, prevalentemente in formato elettronico.

## 6 RIFERIMENTI

- Decreto Legislativo 219/2006 (e successivi aggiornamenti)
- Determinazione AIFA del 22 Dicembre 2016 (e successivi aggiornamenti).

## 7 INDICE STORICO

n° versione del documento	Descrizione delle Modifiche
IT-GE-021-04 / PROC-002644 Rev 01	Aggiornamento a seguito di cambiamenti organizzativi
PROC-002644 Rev 02	Aggiornamento generale della procedura Aggiornamento della determinazione da parte di AIFA
PROC-002644 Rev. 03	Aggiornamento periodico della procedura; revisione generale del contenuto.