



EUROPÄISCHE KOMMISSION
GENERALDIREKTION GESUNDHEIT UND VERBRAUCHER
Öffentliche Gesundheit und Risikobewertung
Gesundheitsrecht und internationale Angelegenheiten

**INSPEKTION DER BESCHAFFUNG VON GEWEBE UND
ZELLEN
UND VON
GEWEBEEINRICHTUNGEN**

Verfahrenshandbuch für die zuständigen Behörden

Version 1.0

Dieses Verfahrenshandbuch für die zuständigen Behörden wurde ausschließlich zu Informationszwecken erstellt. Es wurde von der Europäischen Kommission weder verabschiedet noch in irgendeiner Weise genehmigt. Es ist rechtlich nicht bindend.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	Einleitung	
2.0	Zuständigkeiten der Inspektoren	
3.0	Qualifikation und Schulung	
	3.1 Ausbildung und Erfahrung	
	3.2 Persönliche Eigenschaften	
	3.3 Einführungsschulung	
	3.4 Spezialisierte Schulung	
	3.5 Praktische Ausbildung	
	3.6 Berechtigung	
4.0	Inspektionsarten	
5.0	Inspektionsplanung	
	5.1 Priorisierung der routinemäßigen Inspektionen	
	5.2 Unangekündigte Inspektionen	
6.0	Inspektionsverfahren	
	6.1 Inspektionsverfahren — vor der Inspektion	
	6.2 Inspektionsverfahren — während der Inspektion	
	6.2.1 Eingangsbesprechung	
	6.2.2 Inspektion der Einrichtungen	
	6.2.3 Unterlagenprüfung	
	6.2.4 Abschlussbesprechung	
	6.2.5 Inspektionsaufzeichnungen	
	6.3 Inspektionsverfahren — nach der Inspektion	
	6.3.1 Inspektionsbericht und Korrekturmaßnahmen	
	6.3.2 Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung	

	von Gewebereinrichtungen	
7.0	Qualitätsmanagementsystem der Überwachungsbehörde	
	7.1 Leistungsfähigkeit des Systems	
	7.2 Aufgabenwahrnehmung der Inspektoren	
	7.3 Qualifikation der Inspektoren	
Anhang 1	Beschaffung und Spenderuntersuchung	
Anhang 2	Entgegennahme, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung	
Anhang 3	Bewertung der Verarbeitungsverfahren	
Anhang 4	Evaluierung der Risikobewertungsberichte	
Anhang 5	Einfuhr/Ausfuhr — Überprüfung der fachlichen Anforderungen	
Anhang 6	Vorschlag für ein einheitliches Format der Gewebereinrichtungs-Dossiers (GED)	
Anhang 7	Vorschlag für das Format eines Formulars „Inspektions-Feststellungen“	
Anhang 8	Vorschlag für ein einheitliches Format der Gewebereinrichtungs-Inspektionsberichte	
Anhang 9	Vorschlag für ein einheitliches Format der Verarbeitungsverfahren-Dossiers (VD)	
Anhang 10	Vorschlag für ein einheitliches Format der Bewilligungs-, bzw. Erlaubniserteilungs-Bescheide	
Anhang 11	Zur Abfassung dieser Leitlinien eingesehene Unterlagen	
Anhang 12	Abkürzungen und Glossar	

1.0 Einleitung

Artikel 7 der Richtlinie 2004/23/EG¹ begründet das Erfordernis von Inspektionen und Kontrollmaßnahmen. Absatz 5 sieht vor, dass nach dem Komitologieverfahren „Leitlinien für die Bedingungen der Inspektionen und Kontrollmaßnahmen sowie für die Ausbildung und Qualifikation der damit befassten Bediensteten zur Sicherstellung eines einheitlichen Qualifikations- und Leistungsniveaus“ festgelegt werden.

Dieses Verfahrenshandbuch soll den Mitgliedstaaten bei der Durchführung einer Reihe behördlicher Aufgaben helfen, die sich aus der Umsetzung der Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG² und 2006/86/EG³ ergeben.

Es umfasst:

- Inspektion, Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung von Gewebereinrichtungen (GE);
- Inspektion und Genehmigung der Bedingungen für die Beschaffung von Gewebe und Zellen;
- Inspektion und Genehmigung der Verarbeitungsverfahren für Gewebe und Zellen sowie
- Inspektion und Genehmigung der Ein- und Ausfuhrtätigkeiten.

Dieses Verfahrenshandbuch ist zur Unterstützung von Mitgliedstaaten gedacht, die solche Kontrollsysteme erstmalig schaffen. Es soll außerdem dazu beitragen, die Standardisierung bereits etablierter Kontrollsysteme in der Europäischen Union zu fördern.

¹ Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. L 102 vom 7.4.2008, S. 48).

² Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. L 38 vom 9.2.2006, S. 40).

³ Richtlinie 2006/86/EG der Kommission vom 24. Oktober 2006 zur Umsetzung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit, der Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und unerwünschter Reaktionen sowie bestimmter technischer Anforderungen an die Kodierung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. L 294 vom 25.10.2006, S. 32).

Der Anwendungsbereich dieses Verfahrenshandbuchs entspricht den drei einschlägigen Richtlinien über die Qualität und Sicherheit menschlicher Gewebe und Zellen, die für Transplantationszwecke oder bei der künstlichen Befruchtung verwendet werden.

Einige Abschnitte dieses Handbuchs betreffen menschliche Gewebe und Zellen, wie sie z. B. als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien verwendet werden (d. h. für Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder Tissue-Engineering Produkte). In diesen Fällen gelten die rechtlichen Bestimmungen, die sich aus den oben genannten Richtlinien für die Spende, Beschaffung und Testung ergeben. Die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien⁴ trat mit Wirkung vom 30. Dezember 2008 in Kraft. Den Mitgliedstaaten wird geraten, ein integriertes System zur Wahrnehmung ihrer behördlichen Aufgaben an der Schnittstelle zwischen dem Bereich Gewebe und Zellen sowie anderen medizinischen Bereichen zu schaffen (etwa im Hinblick auf den Status von Betriebsstätten, Inspektionsverfahren, Verfahren für die Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung, die Rückverfolgbarkeit von Materialien und Kodierungssysteme).

2.0 Zuständigkeiten der Inspektoren

Die Inspektoren sollten von der zuständigen Behörde einen eindeutigen schriftlichen Auftrag für die jeweilige Aufgabe erhalten und über einen amtlichen Ausweis/Dienstausweis verfügen. Sie sollten nach Maßgabe des jeweiligen Inspektionsauftrags ausführliche Informationen sammeln und haben diese an die zuständige Behörde weiterzuleiten.

Eine Inspektion erfolgt stichprobenartig, denn die Inspektoren können im Rahmen einer einzelnen Inspektion nicht alle Bereiche und Unterlagen prüfen. Inspektoren können nicht für Mängel verantwortlich gemacht werden, die im Zuge der Inspektion nicht festgestellt werden konnten, weil Zeit oder Umfang begrenzt waren oder bestimmte Arbeitsabläufe während der Inspektion nicht beobachtet werden konnten.

3.0 Qualifikation und Schulung

3.1 Ausbildung und Erfahrung

Die Inspektoren sollten zumindest

⁴ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121).

- a) ein Diplom, eine Abschlussbescheinigung oder einen sonstigen Nachweis ihrer formellen Qualifikation im Bereich der Medizin oder der Lebenswissenschaften besitzen, wie sie nach Abschluss einer Hochschulausbildung oder einer vom betreffenden Mitgliedstaat als gleichwertig anerkannten Ausbildung verliehen werden
- und
- b) über zwei oder mehr Jahre praktischer Erfahrung in den maßgeblichen Arbeitsgebieten einer mit der Gewinnung und/oder Lagerung von Geweben, Zellen oder Blut befassten Einrichtung verfügen. Auch andere einschlägige vorherige Berufserfahrungen können in diesem Zusammenhang anerkannt werden.

In Ausnahmefällen können die zuständigen Behörden vom Erfordernis gemäß Buchstabe (a) absehen, sofern eine Person über beträchtliche einschlägige Berufserfahrung verfügt.

Die Inspektoren sollten nach Abschluss der Hochschulausbildung praktische Erfahrung in den maßgeblichen Arbeitsgebieten einer mit der Gewinnung, Verarbeitung, und/oder Lagerung von Geweben, Zellen oder Blut befassten Einrichtung erworben haben. Als andere einschlägige vorherige Berufserfahrungen können in diesem Zusammenhang anerkannt werden: entsprechende Berufserfahrungen im Bereich der pharmazeutischen Industrie oder des Gesundheitswesens, oder Kontroll- und Überwachungstätigkeiten bei einer Behörde, die für die Inspektion von mit der Gewinnung und/oder Lagerung von Geweben, Zellen oder Blut befassten Einrichtungen oder Krankenhausblutbanken oder von Medizinprodukten zuständig ist.

3.2 Persönliche Eigenschaften

Die Inspektoren sollten über ein hohes Maß an Sozialkompetenz verfügen. Sie sollten kommunikationsstark sein, erfolgreich diskutieren und verhandeln können, komplizierte Sachverhalte rasch erfassen können, durchsetzungsfähig sein und zugleich ein angemessenes Niveau an Takt und professionellem Verhalten an den Tag legen.

Die Inspektoren sollten über ein hohes Maß an persönlicher Integrität und Reife verfügen, unvoreingenommen sein, komplexe Zusammenhänge verstehen, ein gesundes Urteilsvermögen, Durchsetzungsvermögen und analytische Fähigkeiten haben, beharrlich und in der Lage sein, Situationen realistisch einzuschätzen.

3.3 Einführungsschulung

Um eine Stelle in einer Aufsichtsbehörde zu erlangen, müssen neue Inspektoren nachweisen, dass sie über die Qualifikation und/oder Erfahrung verfügen, die zur Durchführung der von ihnen erwarteten Aufgaben erforderlich sind. Darüber hinaus muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass von einem Inspektor besondere Fähigkeiten verlangt werden. Aus diesem Grund hat die Aufsichtsbehörde, unabhängig von der vorhandenen Qualifikation oder bisherigen Berufserfahrungen, eine Einführungsschulung vorzunehmen.

Die Einführungsschulung sollte zumindest die folgenden Themen umfassen:

- die Tätigkeiten einer Gewebereinrichtung (Spende, Beschaffung, Prüfung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung);

- die Systeme der Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung in dem betreffenden Mitgliedstaat;
- die EU-Richtlinien über Gewebe und Zellen;
- die Inspektionsverfahren und -abläufe, einschließlich praktischer Übungen;
- die internationalen Qualitätsmanagementsysteme (ISO und EN);
- die nationalen Gesundheitssysteme und Organisationen im Bereich der Gewebe und Zellen im jeweiligen Mitgliedstaat;
- die einschlägigen nationalen Rechtsvorschriften im jeweiligen Mitgliedstaat;
- den Aufbau und die Arbeitsweise der nationalen Aufsichtsbehörden;
- international übliche Überwachungs- und Kontrollmethoden bzw. -Instrumente und andere einschlägige Organisationen und Einrichtungen auf diesem Gebiet.

Die Inspektoren sollten auch regelmäßig an Fortbildungsveranstaltungen zu den oben genannten Themen teilnehmen, um immer auf dem letzten Stand im Hinblick auf etwaige technische und rechtliche Veränderungen zu sein.

3.4 Spezialisierte Schulung

Wie oben ausgeführt, werden die Inspektoren im Allgemeinen bereits über eine breite Palette von Fertigkeiten und Fähigkeiten verfügen, die sie sich im Laufe ihrer Aus- und Weiterbildung, durch frühere Berufserfahrung bzw. durch Zusatzausbildungen erworben haben. Dennoch dürften die Inspektoren kaum über dasselbe Wissensniveau auf jedem Gebiet im Zusammenhang mit Geweben und Zellen verfügen. Daher sollte ein Verfahren etabliert sein, um den Schulungsbedarf neuer sowie bereits vorhandener Mitarbeiter zu ermitteln und sicherzustellen, dass die Inspektoren die Inspektionen dem erforderlichen Standard gemäß durchführen können.

Zu den wichtigen Gebieten, in denen die Inspektoren gegebenenfalls eine Spezialausbildung brauchen werden, gehören:

- die allgemeinen Prinzipien der Transplantation von Gewebe und Zellen;
- Grundkenntnisse über Verfahren und Ausrüstung, die in Gewebelinrichtungen angewandt bzw. benutzt werden;
- die Grundsätze über Verfahren der Reproduktionsmedizin;
- Grundkenntnisse in den für Medizinprodukte geltenden Rechtsvorschriften;
- Grundkenntnisse in den für Arzneimittel geltenden Rechtsvorschriften (insbesondere der Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien);
- Design, Validierung und Instandhaltung kritischer Umgebungsbedingungen und Gerätschaften;
- Systeme der Datenverarbeitung und des Datenschutzes;
- erfolgreiche Kommunikation, einschließlich Konfliktmanagement;
- allgemeine Hygiene;
- Ermittlung und Verfolgung von widerrechtlichen oder betrügerischen Aktivitäten;
- Laborverfahren, In-vitro-Diagnostik (Screeningtests und Nukleinsäure-Amplifikationstechniken);
- Risikomanagement;
- die einschlägigen nationalen Leitlinien/Vorgaben;
- übertragbare Krankheiten;
- Vigilanz und Überwachung.

Auch auf diesen vorgenannten Gebieten sollten die Inspektoren fortlaufend Schulungen erhalten, um im Hinblick auf etwaige technische und rechtliche Veränderungen auf dem aktuellen Stand zu bleiben.

3.5 Praktische Ausbildung

Im Rahmen der praktischen Einarbeitung sollte ein einzuarbeitender Inspektor zunächst mehrere Inspektionen (deren genaue Zahl von der Überwachungsbehörde festzulegen ist) als Beobachter begleiten und dabei mitverfolgen, wie ein amtlich befugter/beauftragter Inspektor diese Inspektionen durchführt, dann selbst aktiv an einer Reihe von Inspektionen teilnehmen und schließlich eine Reihe von Inspektionen unter der Aufsicht eines amtlich befugten/beauftragten Inspektors selbst leiten.

3.6 Berechtigung

Die Befähigung eines in der Einarbeitung stehenden Inspektors muss von der zuständigen Behörde bestätigt und dokumentiert werden, bevor er berechtigt ist, Inspektionen eigenständig leitend durchzuführen.

Die Aufgabenwahrnehmung und Befähigung der Inspektoren sollte vor dem Hintergrund der Anforderungen des Qualitätssystems der zuständigen Überwachungsbehörde regelmäßig überprüft werden.

4.0 Inspektionsarten

Je nach den Tätigkeiten der betreffenden Gewebeeinrichtung und beteiligter Dritter können verschiedene Arten von Inspektionen durchgeführt werden. Sie können vor Ort stattfinden oder auf eine Unterlagenprüfung beschränkt sein. Sie können das gesamte System umfassen oder sich auf ein oder mehrere spezifischen Themen (Qualitätssysteme, bestimmte Be- und Verarbeitungsverfahren oder einen speziellen Problembereich etc.) konzentrieren.

Allgemeine systembezogene Inspektionen sollten vor Ort stattfinden und alle Verfahren und Tätigkeiten abdecken, einschließlich Organisationsstruktur, Verfahren und Methoden, Zuständigkeiten, Qualitätsmanagement, Personal, Dokumentation, Räumlichkeiten, Ausstattung/Ausrüstung, Verträge, Beschwerden und Rückrufe, Audits, usw.

- Sie sollten bei laufendem Betrieb einer Einrichtung zumindest einmal in vier Jahren durchgeführt werden.
- Sie sollten vor der Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung einer Gewebeeinrichtung durchgeführt werden. (Allerdings kann für die Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung eine Unterlagenprüfung erforderlich sein.)
- Sie können bei jeder bedeutenden Veränderung der ursprünglichen Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung (z. B. bei der Veränderung der Tätigkeit oder der Verarbeitungsverfahren) erforderlich sein.
- Sie können außerdem erforderlich sein, wenn es (wiederholt) zu Mängeln (z. B. zu schwerwiegenden Zwischenfällen (SAE) oder schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen (SAR) gekommen ist.

Themenbezogene Inspektionen sollten vor Ort stattfinden und eines oder mehrere spezifische Themen abdecken, beispielsweise das Qualitätsmanagementsystem, bestimmte Verarbeitungsverfahren bestimmter Gewebe oder Zellen usw.

Sie **müssen** durchgeführt werden

- zum Zeitpunkt der Zwischenbewertung, d. h. zwischen zwei allgemeinen systembezogenen Inspektionen;
- wenn Verarbeitungsverfahren neu, komplex, innovativ oder in einer Gewebeeinrichtung einzigartig sind;
- wenn bei einem spezifischen Thema eine bedeutende Änderung gemeldet wird,
- wenn ein bestimmter Mangel, wie z. B. ein schwerwiegender Zwischenfall oder eine unerwünschte Reaktion, (wiederholt) auftritt, sofern erforderlich.

Unterlagenprüfungen müssen nicht vor Ort stattfinden. Sie können sich auf alle Verfahren und Tätigkeiten beziehen oder sich auf eines oder mehrere spezifische Themen konzentrieren. Sie sollten auf einem aktuellen Dossier über die Gewebeeinrichtung basieren und in folgenden Situationen vorgenommen werden:

- um eine erste Beurteilung der Tätigkeiten einer Gewebeeinrichtung vorzunehmen;
- als Vorbereitung auf eine Vor-Ort-Inspektion;
- zum Zeitpunkt einer Zwischenbewertung, d. h. zwischen allgemeinen systembezogenen Inspektionen, sofern es keine bedeutenden Veränderungen gegeben hat.

Re-Inspektionen können als Folgeaktivität oder Neubewertung erforderlich werden, um eine bestimmte Korrekturmaßnahme zu überprüfen, die infolge einer früheren Inspektion notwendig war.

Ergänzend können auch andere spezifische Inspektionen durchgeführt werden:

Inspektionen von Laboren für die Spenderuntersuchung: Die Vor-Ort-Bewertung der Einhaltung der guten Laborpraxis in Laboren ist üblicherweise Bestandteil dieser Inspektionen. Je nach rechtlicher Situation im jeweiligen Mitgliedstaat können sie von einer anderen zuständigen Behörde durchgeführt werden als jener, die für die Inspektion von Gewebeeinrichtungen zuständig ist. Sie könnten jedoch auch Teil einer allgemeinen systembezogenen Inspektion oder einer themenbezogenen Inspektion sein, sofern das Prüflabor Teil einer Gewebeeinrichtung ist.

Inspektionen bei Dritten: Die zuständigen Behörden sollten Inspektionen vor Ort bei Dritten vornehmen, insbesondere wenn die Risikobewertung ergeben hat, dass dies angebracht ist. Inspektionen bei Dritten sollten z. B. in folgenden Fällen in Betracht gezogen werden:

- wenn Dritte kritische Dienstleistungen für eine größere Zahl von Gewebeeinrichtungen erbringen, wie z. B. eine kommerzielle Gewebeaufbereitungseinrichtung, eine zentrale Organisation für die Auswahl von Gewebespendern und/oder für die Gewebebeschaffung oder ein mit dem Sterilisieren beauftragtes Unternehmen.

- wenn Dritte kritische Dienstleistungen für eine einzelne Gewebereinrichtung erbringen und diese Einrichtung große Mengen an Gewebe oder Zellen liefert;
- wenn die Inspektion der Gewebereinrichtung ergibt, dass ein Dritter in erheblichem Umfang gegen die schriftliche Vereinbarung zwischen ihm und der Gewebereinrichtung verstößt.

Gemeinsame Inspektionen: Besondere Umstände, wie z. B. der Mangel an Ressourcen oder Expertise, können einen Mitgliedstaat veranlassen, die zuständige Behörde eines anderen Mitgliedstaats zu ersuchen, in Zusammenarbeit mit Bediensteten des ersuchenden Mitgliedstaats gemeinsame Inspektionen auf dessen Staatsgebiet durchzuführen.

5.0 Inspektionsplanung

Die zuständigen Behörden sollten die Abfolge der Inspektionen im Voraus planen. Sie sollten ein Inspektionsprogramm erstellen und dafür sorgen, dass die Inspektion einzelner Gewebereinrichtungen mit der geplanten Frequenz erfolgen kann. Es sollten ausreichende Ressourcen zur Verfügung gestellt werden, damit das vorgesehene Inspektionsprogramm in angemessener Weise durchgeführt werden kann.

Die Richtlinie 2004/23/EG sieht vor, dass Gewebereinrichtungen zumindest in Zweijahresintervallen inspiziert werden. Sie empfiehlt, zumindest alle vier Jahre eine allgemeine systembezogene Inspektion durchzuführen, die alle Tätigkeitsbereiche abdeckt. Im Zeitraum zwischen zwei allgemeinen systembezogenen Inspektionen kann eine themenbezogene Inspektion durchgeführt werden, die sich auf ein bestimmtes Thema oder Verfahren (gegebenenfalls im Zusammenhang mit zuvor gemeldeten Mängeln oder neuen Tätigkeiten) bezieht; alternativ hierzu kann auch eine Unterlagenprüfung vorgenommen werden, sofern seit der letzten Vor-Ort-Inspektion keine bedeutenden Veränderungen eingetreten sind.

5.1 Priorisierung der Inspektionen

Die Inspektionsplanung sollte nach dokumentierten Kriterien einer Risikobewertung erfolgen. Im Falle routinemäßiger Inspektionen sollten die Kriterien für die Inspektionsplanung an die folgenden Indikatoren gebunden sein:

- Komplexität der Tätigkeiten in der Betriebsstätte;
- Einhaltung der geltenden Bestimmungen (wie sie dem ausgefüllten Dossier über die Gewebereinrichtung zu entnehmen sind);
- Belege über die bisherige Einhaltung von Vorschriften (wie z. B. die Anzahl von Mängeln, die im Zuge einer früheren Inspektion entdeckt wurden);
- Anzahl der gemeldeten schwerwiegenden Zwischenfälle bzw. schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen oder der angeordneten Rückrufe;
- Umfang der Tätigkeit, einschließlich bedeutender Veränderungen.

5.2 Unangekündigte Inspektionen

Inspektionen können ohne vorherige Mitteilung an die Gewebereinrichtung durchgeführt werden, sofern es Hinweise oder Informationen gibt, die eine solche Maßnahme rechtfertigen. Kriterien für die Durchführung unangekündigter Inspektionen können u. a. sein: der Verdacht auf widerrechtliche oder betrügerischer Aktivitäten, schwerwiegende Verstöße gegen Rechtsvorschriften, die Spender oder Empfänger einem Risiko aussetzen könnten, eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion, die zum Tod eines Patienten oder zu einem umfangreichen Produktrückruf geführt hat, etc.

6.0 Inspektionsverfahren

Dieser Abschnitt enthält einen allgemeinen Leitfaden für alle Arten von Inspektionsverfahren. Die Anhänge 1 bis 5 bieten eine Anleitung, wie die Einhaltung der spezifischen fachlichen Anforderungen in folgenden Bereichen überprüft werden kann:

Beschaffung von Gewebe und Zellen sowie Spenderuntersuchung (Anhang 1), Entgegennahme, Be- und Verarbeitung, Lagerung und Verteilung (Anhang 2), Bewertung der Verarbeitungsverfahren (Anhang 3), Auswertung der Berichte über die Risikobeurteilung (Anhang 4) und Einfuhr/Ausfuhr (Anhang 5).

6.1 Inspektionsverfahren — vor der Inspektion

Die Zusammensetzung des Teams sollte unter Berücksichtigung der Inspektionsart festgelegt werden.

Ein einzelner Inspektor kann Inspektionen durchführen, wenn die Risikobewertung, die von den zuständigen Behörden vor der Inspektion vorgenommen wurde, ergeben hat, dass die Gewebereinrichtung für die Inspektion durch eine einzelne Person geeignet ist. Im Allgemeinen sollten Inspektionen durch einen einzelnen Inspektor jedoch vermieden werden.

Wenn die Mittel es erlauben, sollte das Team aus Mitgliedern mit unterschiedlichen Fachkenntnissen bestehen. Zumindest einer der Inspektoren sollte über die Sachkenntnis bzw. das Ausbildungsniveau verfügen, das nach Artikel 17 der Richtlinie 2004/23/EG für die verantwortliche Person einer Gewebereinrichtung vorgeschrieben ist, oder über die Aus- und Weiterbildung, die erforderlich ist, um die Einrichtung inspizieren zu können.

Erforderlichenfalls können die Inspektoren für eine spezifische Inspektion die Unterstützung eines technischen Experten (z. B. für Stammzellentechnologie oder Verfahren der Reproduktionsmedizin) oder sonstiger Experten (z. B. für Recht oder Medizin) anfordern. Die Experten sollten über Fachwissen in dem Bereich verfügen, auf den sich die Inspektion erstreckt. Die Aufgabe der Experten besteht nicht in der Inspektion, sondern in der Beratung der Inspektoren in fachlichen Fragen. Die Aufgaben der Experten des Teams sollten formell schriftlich festgelegt werden. Die Experten sollten eine Vertraulichkeitsvereinbarung unterzeichnet sowie eine Erklärung über das Nichtbestehen von Interessenkonflikten abgegeben haben. Sie sollten über die Grundsätze der Überwachungsbehörde für die Durchführung von Inspektionen unterrichtet werden.

Vor Durchführung der Inspektion sollte sich das Team mit der zu inspizierenden Einrichtung vertraut machen. Dazu gehört mindestens Folgendes:

:

- Einsichtnahme in das Dossier über die Gewebeeinrichtung, um den aktuellen Status bezogen auf die EU-Richtlinien über Gewebe und Zellen sowie auf die einschlägigen nationalen Rechtsvorschriften zu prüfen;
- Einsichtnahme in das Dossier über das Be- und Verarbeitungsverfahren;
- Überprüfung vorhandener Berichte vorhergehender Inspektionen;
- Überprüfung etwaiger Abweichungen von der Genehmigung der Gewebeeinrichtung (Veränderungen);
- Spezifische Kleidungs- oder Impfvorschriften für das Betreten der GE;
- Überprüfung aufgrund vorhergehender Inspektionen angeordneter Korrekturmaßnahmen;
- Überprüfung der seit der letzten Inspektion eingeleiteten Rückrufe von Gewebe oder Zellen;
- Untersuchung der seit der vorhergehenden Inspektion ggf. gemeldeten relevanten schwerwiegenden Zwischenfälle oder unerwünschten Reaktionen;
- Überprüfung der Einhaltung nationaler Standards oder Leitlinien, die für die zu inspizierende Einrichtung gelten;
- Umfang der Tätigkeiten, einschließlich bedeutender Veränderungen.

Für die durchzuführende Inspektion kann eigens ein Inspektionsplan erstellt werden. Darin sollten alle Fragen aufgeführt sein, die sich infolge der zuvor durchgeführten Überprüfung ergeben haben und denen während der Inspektion im Besonderen nachzugehen ist, sowie alle relevanten Aspekte, die bei der Dokumentenprüfung über die Gewebeeinrichtung auffielen, um sicherzugehen, dass sie während der Inspektion erörtert und bewertet werden.

Es wird empfohlen, die zu inspizierende Einrichtung im Voraus über Folgendes zu informieren:

- den Zweck und den Umfang der Inspektion vor dem Hintergrund der vorhergehenden Inspektionen, einschließlich der Inspektion von Entnahmeeinrichtungen, sofern zutreffend;
- Personen, deren Anwesenheit während der Inspektion erforderlich ist; sollen bestimmte Verfahren inspiziert werden, so sollten die Personen, die unmittelbar hierfür verantwortlich ist, anwesend sein;
- die Mitglieder des Inspektionsteams und ihre jeweilige Funktion;
- wann und wo die Inspektion stattfinden soll (Datum, Uhrzeit, Ort);
- die Organisationseinheiten, die inspiziert werden sollen;
- die voraussichtliche Uhrzeit und die geschätzte Dauer der wesentlichen Inspektionsschwerpunkte (Räumlichkeiten, Verfahren usw.);
- grobe Angaben zu den wichtigsten Unterlagen, die zur Einsichtnahme während der Inspektion verfügbar sein sollten;
- die Planung für die Eingangs- und die Abschlussbesprechung;
- der ungefähre Zeitplan für die Übermittlung des schriftlichen Inspektionsberichts;
- die Möglichkeit, dass die Inspektionsergebnisse falls erforderlich, anderen Kontrollorganen in derselben oder einer anderen zuständigen Behörde mitgeteilt werden können.

6.2 Inspektionsverfahren — während der Inspektion

Die Inspektoren sollten bestrebt sein, während der Inspektion eine konstruktive Atmosphäre zu schaffen. Sie sollten sich ihres Einflusses auf Entscheidungsprozesse bewusst sein. Sie sollten Fragen beantworten, jedoch vermeiden, die Rolle eines Beraters einzunehmen. Allerdings beschränken sich die Aufgaben der Inspektoren nicht ausschließlich darauf, Fehler, Mängel und Abweichungen aufzuspüren. Jede Feststellung sollte daher von informativen und motivierenden Anmerkungen begleitet sein.

Inspektionen können den üblichen Arbeitsablauf in der inspizierten Einrichtung stören. Die Inspektoren sollten daher darauf achten, die Gewebe oder Zellen keinem Risiko auszusetzen und bei ihrer Arbeit vorsichtig und überlegt vorzugehen.

Die Inspektoren haben Zugang zu vertraulichen Informationen. Sie müssen daher mit großer Integrität und Sorgfalt vorgehen, sich an die gesetzlichen Vorgaben zum Datenschutz halten und zugleich den Schutz der öffentlichen Gesundheit beachten.

In einigen Fällen können Inspektoren Unterlagen kopieren (lassen), die sie zur Erstellung des vorläufigen Inspektionsberichts oder als Belege für bestimmte Feststellungen als nützlich erachten. In einigen Mitgliedstaaten dürfen die Inspektoren vor Ort Foto- oder Videoaufnahmen anfertigen, solange sie hierdurch den Arbeitsablauf nicht stören oder die Qualität und Sicherheit der Gewebe oder Zellen beeinträchtigen.

6.2.1 Eingangsbesprechung

Die Inspektionen sollten mit einer Eingangsbesprechung beginnen, in der das Inspektionsteam üblicherweise mit den Leitungs- und Führungskräften der Einrichtung, darunter auch der verantwortlichen Person (VP), zusammentrifft. Diese Besprechung dient dazu, das Team und etwaige Begleitpersonen (Bedienstete, externe Experten) vorzustellen sowie den Inspektionsplan (der unangekündigt geändert werden kann) zu erörtern.

In der Eingangsbesprechung sollte das Inspektionsteam

- den Zweck und den Umfang der Inspektion umreißen;
- die Führungsstruktur der Einrichtung besprechen (Organigramm);
- die Unterlagen festlegen, die während der Inspektion je nach den Tätigkeiten oder Bereichen, auf die die Inspektoren den Schwerpunkt legen, ggf. erforderlich sein werden (ungeachtet dessen, dass alle Dokumente in dieser Phase bereits verfügbar sein sollten);
- bestätigen, dass alle Informationen vertraulich behandelt werden;
- erläutern, ob Mängel bereits bei ihrer Feststellung mitgeteilt werden oder in der Ergebnisbesprechung am Ende eines jeden Tages oder erst in der Abschlussbesprechung.

Auf Aufforderung sollten die Mitarbeiter der Gewebereinrichtung in der Lage sein,

- das Qualitätsmanagementsystem zu beschreiben;
- die Organisationsstruktur und die Betriebsabläufe/Arbeitsanweisungen zu erläutern;
- jeden Schritt von der Beschaffung bis zur Verarbeitung und Verteilung zu erläutern;
- bedeutende Veränderungen bei den Betriebsanlagen und der Einrichtung, den Geräten, den Verfahren und dem Personal, die seit der letzten Inspektion stattgefunden haben, zu erläutern;

- zu erläutern, wie zuvor festgestellte Mängel behoben wurden, sofern diese Angaben nicht bereits der zuständigen Behörde übermittelt wurden;
- die Personen zu benennen, die das Inspektionsteam während der Inspektion begleiten sollen;
- den Inspektoren, falls erforderlich, einen Raum zur Verfügung zu stellen; wird die Inspektion von einem Team durchgeführt, ist ein separater Raum für die Nachbesprechungen des Teams erforderlich.

Ein schneller Rundgang durch die Betriebsstätte unmittelbar nach der Eingangsbesprechung könnte sinnvoll sein, um sich mit dieser und etwaigen bedeutenden Veränderungen seit der vorhergehenden Inspektion vertraut zu machen. Er sollte aber nicht den ausführlichen Rundgang durch die Einrichtungen zu einem späteren Zeitpunkt während der Inspektion ersetzen. In einigen Fällen kann es zu diesem Zeitpunkt erforderlich sein, bestimmte Tätigkeiten zu beobachten, die später während der Inspektion in diesem Bereich nicht durchgeführt werden.

6.2.2 Inspektion der Einrichtung

Sie sollte einen ausführlichen Rundgang umfassen, um festzustellen, ob die Anordnung und das Design der Einrichtungen und der Ausrüstung zweckdienlich sind und den Angaben in dem Dossier über die Gewebereinrichtung entsprechen und ob die Art und Weise, in der sie benutzt werden, für die beabsichtigten Tätigkeiten geeignet ist. Etwaige Änderungen seit der letzten Inspektion sollten überprüft werden. Normalerweise folgen die Inspektoren dem Ablauf der Tätigkeiten, für die die Gewebereinrichtung eine Genehmigung hat oder erhalten wird, wobei die ausführlichen Bestimmungen der Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG zu berücksichtigen sind. Manchmal ist es angemessen, sich auf eine Abteilung der Einrichtung zu konzentrieren, sofern es dort besondere Probleme oder Anforderungen gibt. Relevante Versorgungsbereiche, z. B. die Wasser-, Dampf- oder Lüftungssysteme und die technische Unterstützung, sollten überprüft werden.

Während des Rundgangs durch die Einrichtungen sollten die Inspektoren ihre Beobachtungen stets mit den Kompetenzträgern, Abteilungsleitern und den sonstigen Mitarbeitern (Operatoren), die sie treffen, besprechen, um Sachverhalte festzustellen, auf Bedenken hinzuweisen und das Wissen sowie die Kompetenz des Personals zu prüfen.

6.2.3 Unterlagenprüfung

Das Dokumentationssystem, einschließlich der Beschreibung technischer Einzelheiten und des Be- und Verarbeitungsverfahrens, der Transport- und Verpackungsanweisungen, der Anweisungen zu den verschiedenen Verfahrensprozessen und der Aufzeichnungen hierüber sowie der Unterlagen zur Tätigkeit in Qualitätskontrolle und Vertrieb, sollte kontrolliert werden durch die Überprüfung ausgewählter Dokumente, und zwar sowohl während ihrer Verwendung als auch nach ihrer Zusammenstellung zu vollständigen Dossiers.

Eine allgemeine systembezogene Inspektion umfasst normalerweise die Prüfung des dokumentierten Qualitätsmanagementsystems für die Tätigkeiten, für die die Genehmigung erteilt oder beantragt wurde, einschließlich der folgenden, indikativen Liste:

- Arbeitsplatzbeschreibungen, Organigramm, Funktion der verantwortlichen Person (VP) und des benannten Arztes⁵;
- Mitarbeiterschulung, Einführungsschulung, Fortbildungspläne und Beurteilung der Sachkunde;
- Dokumentenkontrolle, einschließlich Pflege der Standardarbeitsanweisungen (SOP); (z. B. Change-Control-Verfahren)
- Validierung (Prozesse) und Qualifizierung (Ausrüstung und Räumlichkeiten);
- Programme für Instandhaltungsmaßnahmen (Ausrüstung und Räumlichkeiten);
- Verfolgung und Trendanalyse in Bezug auf Sterilitätsprüfung und Luftqualitätsbedingungen;
- Auswahlkriterien für Lieferanten, sofern zutreffend;
- Verträge mit Dritten und Lieferanten;
- internes Auditsystem, Selbstinspektionen sowie Korrektur- und Präventivmaßnahmen;
- Handhabung von Annahmeverweigerung, Lagerung und Vernichtung von Spendermaterial in Fällen, in denen es zur Verwendung beim Menschen nicht geeignet ist;
- Umgang mit Beschwerden und Beanstandungen, schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen, schwerwiegenden Zwischenfällen, Rückrufen sowie Notfallplänen zur Einstellung der Tätigkeiten;
- Rückverfolgbarkeit, Handhabung und Vertraulichkeit der Daten;
- Einfuhr/Ausfuhr;
- Führen von Aufzeichnungen: Jährlicher Tätigkeitsbericht und jährlicher Vigilanzbericht.

Die verantwortliche Person sollte befragt und ihre Aufgabenwahrnehmung einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

Tätigkeiten, die vertraglich Dritten übertragen wurden sowie Verantwortlichkeiten der verschiedenen Vertragsparteien sollten klar identifiziert werden. Die Verträge sollten auf ihre Übereinstimmung mit nationalen Rechtsvorschriften zur Umsetzung der Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG überprüft werden.

Das Verfahren zur Aufzeichnung und Überprüfung schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen sowie das System zum Rückruf von Geweben und Zellen, die innerhalb und außerhalb des Mitgliedstaates verteilt wurden, sollten während der Inspektion geprüft werden. Alle Berichte über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und schwerwiegende Zwischenfälle sollten eingesehen und erörtert werden.

Das System zur Durchführung von Selbstinspektionen in der Einrichtung sollte geprüft werden. Obwohl diese internen Prüfberichte von den Inspektoren normalerweise nicht

⁵ Jede Gewebereinrichtung muss Zugang zu einem benannten registrierten Arzt haben, der sie berät und beaufsichtigt in Bezug auf ihre medizinischen Tätigkeiten, wie Spenderauswahl, Überprüfung der klinischen Ergebnisse der verwendeten Gewebe und Zellen oder ggf. ihre Interaktion mit den klinischen Anwendern.

gelesen werden, kann eine Prüfung des Audit-/Selbstinspektionsplans des Vorjahres nützlich sein, um einen zufriedenstellenden Abschluss der Audits zu bestätigen. Hieran kann sich eine Überprüfung des Protokolls der Korrektur- und Präventivmaßnahmen, die während der Durchführung der Audits/Selbstinspektion vorgenommen wurden anschließen, um sicherzustellen, dass geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Die Verfahren für die Kontrolle der Ein- oder Ausfuhr von Gewebe und Zellen sollten ggf. überprüft und Unterlagen über einzelne Fälle sollten durchgesehen werden. Ein fachlicher Leitfaden für die Inspektion der Ein- und Ausfuhr ist in Anhang 5 enthalten.

Themenbezogene Inspektionen umfassen die Einsichtnahme in die Unterlagen über das betreffende Thema.

Im Fall verfahrensbezogener Inspektionen umfasst diese die spezifische Dokumentation über eine oder mehrere abgeschlossene oder nicht abgeschlossene Prozesse zur Be- und Verarbeitung bestimmter Gewebe oder Zellen. Dazu gehören:

- die Einhaltung der Vorgaben des Dossiers über das Verarbeitungsverfahren (siehe Anhang 9);
- die Rückverfolgbarkeit und die Weiterverfolgung (einschließlich des vorhandenen Kodierungssystems für Spender und Gewebe bzw. Zellen);
- die Prozessvalidierung;
- Verfahrensanweisungen (SOP) und -aufzeichnungen;
- das Freigabeverfahren;
- die Spezifikationen und die Qualitätskontrolldaten für die Ausgangsmaterialien, die Zwischenprodukte und die fertigen Gewebe- und Zellprodukte, sonstige Materialien, Reagenzien und technische Geräte;
- die Verpackung und Kennzeichnung;
- der Vertrieb.

6.2.4 Abschlussbesprechung

Nach Beendigung der Inspektion sollten die Inspektoren die Feststellungen in einer Abschlussbesprechung mit den Vertretern der Einrichtung, normalerweise der verantwortlichen Person, ggf. der für das Qualitätsmanagementsystem zuständigen Person und allen Mitarbeitern, die von der verantwortlichen Person eingeladen wurden, zusammenfassen. Die Abschlussbesprechung ist ein wesentlicher Teil der Inspektion. Die während der Inspektion festgestellten Mängel sollten klar beschrieben und – sofern dies in den SOP der zuständigen Behörde vorgesehen ist – der Einrichtung auch schriftlich mitgeteilt werden. In Anhang 7 wird hierfür ein Formblatt vorgeschlagen. Der Schweregrad der festgestellten Mängel sollte mündlich erläutert werden. Fakten und Nachweise zur Stützung der Beobachtungen, insbesondere schwerwiegender oder kritischer Mängel, sollten während dieser Besprechung dargelegt werden. Die Einrichtung kann, sofern sie dies wünscht, erste Vorschläge zur Mängelbeseitigung vorlegen. Soweit möglich, sollten während dieser Besprechung alle relevanten Beobachtungen dargelegt werden, damit die Einrichtung die erforderlichen Korrekturmaßnahmen baldmöglichst in die Wege leiten kann. Auf die Mängel sollte unter Bezugnahme auf die nationalen Rechtsvorschriften, mit denen die drei EU-Richtlinien über Gewebe und Zellen umgesetzt wurden, hingewiesen werden. Im Falle kritischer Mängel, von denen eine unmittelbare Gefahr für die Gesundheit und Sicherheit der Spender und Empfänger von Gewebe und Zellen ausgeht, sollte die Überwachungsbehörde den Inspektoren die Befugnis erteilen, unverzüglich

Quarantänemaßnahmen und/oder die Untersagung von Lieferungen sowie gegebenenfalls den Rückruf der betroffenen menschlichen Gewebe oder Zellen zu verlangen. Das weitere Vorgehen richtet sich in diesen besonderen Fällen nach den diesbezüglichen Standardarbeitsanweisungen (SOP) der zuständigen Behörde.

6.2.5 Inspektionsaufzeichnungen

Die Inspektionsberichte sollten auf den Aufzeichnungen beruhen, die während der Inspektion gemacht werden. Das Führen dieser Aufzeichnungen sollte nach den von der zuständigen Behörde festgelegten Grundsätzen erfolgen. Ein Formblatt, das zur Aufzeichnung der Ergebnisse verwendet werden kann, findet sich in Anhang 7.

6.3 Inspektionsverfahren — nach der Inspektion

6.3.1 Inspektionsbericht und Korrekturmaßnahmen

Ein schriftlicher Inspektionsbericht sollte allgemeine Informationen über die Gewebereinrichtung, eine Beschreibung der Inspektion sowie die gemachten Beobachtungen und der daraus gezogenen Schlussfolgerungen enthalten. Der Bericht sollte auch auf das Dossier über die Gewebereinrichtung (DGE) sowie auf etwaige Berichtigungen des Dossiers, die während der Inspektion bemerkt wurden, Bezug nehmen.

Ein Vorschlag für ein Formblatt für den Bericht findet sich in Anhang 8. Es enthält auch eine standardisierte Mängelklassifikation. Die Inspektionsergebnisse können entweder aus dem Bericht exzerpiert und der Gewebereinrichtung in einem Schreiben übermittelt werden, oder der gesamte Bericht wird der Gewebereinrichtung übermittelt, je nach den internen Verfahrensanweisungen der zuständigen Behörde.

In den Schlussfolgerungen, die in dem Bericht gezogen werden, sollten die Mängel klar bezeichnet und (anhand der Definitionen in Anhang 8) als kritische, schwerwiegende oder sonstige Mängel eingestuft werden. Die Einstufung erfolgt üblicherweise in der Überwachungsbehörde selbst, um so die Kohärenz mit anderen Inspektionen sicherzustellen. Für die Vorlage von Vorschlägen seitens der Gewebereinrichtung sowie eines Zeitplans zur Behebung der in dem Bericht beschriebenen Mängel (Maßnahmenplan) sollte eine Frist gesetzt werden. Die Inspektoren sollten den vorgeschlagenen Maßnahmenplan bewerten und auf dieser Grundlage der für die Genehmigung zuständigen Behörde nach Maßgabe des jeweiligen Inspektionsauftrags eine Empfehlung übermitteln, in der klar festgestellt wird, ob die Gewebereinrichtung den nationalen Rechtsvorschriften zur Umsetzung der Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG entspricht.

Die Gewebereinrichtung sollte über die Entscheidung schriftlich informiert werden.

In einigen Fällen kann das Inspektionsteam es für notwendig erachten, eine zweite Begehung vor Ort (Re-Inspektion) durchzuführen oder zusätzliche Informationen zur Mängelbeseitigung anzufordern, bevor es eine Empfehlung ausspricht. Die von der zuständigen Behörde ergriffenen Maßnahmen werden von Art und Ausmaß etwaiger Mängel sowie von der Eignung des Maßnahmenplans abhängen.

6.3.2 Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung von Gewebereinrichtungen

Nach Artikel 6 der Richtlinie 2004/23/EG müssen Gewebereinrichtungen von einer zuständigen Behörde für die von ihnen durchgeführten Tätigkeiten zugelassen, benannt, genehmigt oder lizenziert werden.

Anhang 10 enthält einen Vorschlag für ein Format der Genehmigungsbescheide auf der Grundlage der Bestimmungen der Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG. Dieses Format kann die Erstellung eines öffentlich zugänglichen Registers der Gewebereinrichtungen durch die zuständige Behörde nach Artikel 10 der Richtlinie 2004/23/EG sowie die Einrichtung eines Netzwerks zur Verknüpfung der nationalen Register der Gewebereinrichtungen nach Artikel 10 Absatz 3 dieser Richtlinie erleichtern. Das vorgeschlagene Format sieht lediglich die Mindestangaben vor, die der Bescheid und das von der zuständigen Behörde geführte Register der genehmigten Gewebereinrichtungen stets enthalten sollten. Weitere Angaben können hinzugefügt werden, um den Anforderungen der zuständigen Behörde zu entsprechen. Diese werden in dem öffentlich zugänglichen Register nicht bekannt gegeben, wären jedoch ein Bestandteil des von der zuständigen Behörde geführten nationalen Registers.

Dieses Format kann unabhängig davon verwendet werden, ob die zuständige Behörde die erste Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung auf der Grundlage von Inspektionen vor Ort vornimmt oder nicht.

Jede zuständige Behörde sollte auf Ersuchen einer anderen zuständigen Behörde eine Kopie des Genehmigungsbescheids einer Gewebereinrichtung zur Verfügung stellen.

Einleitung der Inspektion

- Benennung des Leiters des Inspektionsteams
- Festlegung des Zwecks, des Umfangs und der Kriterien der Inspektion
- Entscheidung über die Durchführbarkeit der Inspektion
- Auswahl des Inspektionsteams
- Benachrichtigung der zu inspizierenden Einrichtung

Durchführung der Unterlagenprüfung

- Überprüfung des Gewebereinrichtungsdossiers
- Entscheidung, ob die Unterlagen im Hinblick auf die Inspektionskriterien ausreichend sind

Vorbereitung der Inspektion vor Ort

- Erstellung des Inspektionsplans
- Arbeitszuteilung an das Inspektionsteam
- Erstellung der Arbeitsunterlagen

Durchführung der Inspektion vor Ort

- Durchführung der Eingangsbesprechung
- Kommunikation während der Inspektion
- Festlegung der Aufgaben und Zuständigkeiten der Teammitglieder (Inspektionsdurchführende und Beobachter)
- Sammeln und Überprüfen von Informationen
- Erstellen der Inspektionsbefunde
- Ausarbeitung der Schlussfolgerungen aus der Inspektion
- Durchführung der Abschlussbesprechung

Erstellung, Abnahme und Verteilung des Inspektionsberichts

- Erstellung des Inspektionsberichts
- Abnahme und Verteilung des Inspektionsberichts (mit klassifizierten Mängeln)
- Vorschlag eines Inspektionsplans (durch die inspizierte Einrichtung)
- Bewertung des Aktionsplans
- Abgabe von Empfehlungen an die zuständige Behörde in Bezug auf die Genehmigung, Zulassung und Lizenzierung

Nachbereitung der Inspektion

Alle zuständigen Behörden sollten über ein Qualitätsmanagementsystem verfügen, das geeignete Standardarbeitsanweisungen (SOP) und ein angemessenes internes Auditsystem umfasst. Vor dem Hintergrund ihrer spezifischen Verfahren sollten sie regelmäßig eine Bewertung ihrer Inspektionssysteme vornehmen. Nützliche Informationen für den Aufbau des Qualitätsmanagementsystems sind nachstehend aufgeführt.

7.1 Leistungsfähigkeit des Systems

Jede zuständige Behörde sollte ihre eigene indikative Liste erstellen. Es sollten zumindest die folgenden Leistungsindikatoren regelmäßig überprüft werden:

- Anzahl der jährlich durchgeführten Inspektionen;
- Anzahl der jährlich zugelassenen, benannten, genehmigten oder lizenzierten Einrichtungen;
- durchschnittliche Zeitspanne zwischen Inspektion und Abschlussbericht;
- Anzahl der jährlich bewerteten Verfahren;
- Anzahl der jährlich genehmigten Verfahren;
- durchschnittliche Zeitspanne zwischen Beantragung der Genehmigung eines Verfahrens bis zum Abschlussbericht;
- Vergleich mit den Ergebnissen von aufeinander folgenden Inspektionen.

7.2 Aufgabenwahrnehmung der Inspektoren

Die Aufgabenwahrnehmung der Inspektoren und – soweit anwendbar – der hinzugezogenen Experten sollte einer jährlichen Überprüfung, die auch die Ermittlung von Schulungsbedarf einschließen sollte, unterzogen werden. Zu den Indikatoren für die Leistung der Inspektoren, die regelmäßig überprüft werden sollten, gehören:

- Anzahl der von jedem Inspektor pro Jahr durchgeführten Inspektionen;
- Anzahl der von jedem Inspektor pro Jahr zugelassenen, benannten, genehmigten oder lizenzierten Einrichtungen (sofern zutreffend);
- Durchschnittlicher Zeitbedarf jedes Inspektors von der Inspektion bis zum Abschlussbericht;
- Anzahl der von jedem Inspektor pro Jahr überprüften Verfahren (sofern zutreffend);
- Anzahl der von jedem Inspektor pro Jahr genehmigten Verfahren (sofern zutreffend).

7.3 Qualifikation der Inspektoren

Das System sollte auch eine periodische Bewertung der Qualifikation der Inspektoren, z. B. durch beobachtende Teilnahme erfahrener oder spezialisierter Inspektoren an Inspektionen, auf folgenden Gebieten umfassen:

- Umfang und Intensität der Inspektion;
- Fähigkeit zur Erkennung von Mängeln;
- Beurteilung des Schweregrads von Mängeln;
- empfohlene Maßnahmen;
- Wirksamkeit, mit der die beschlossenen Maßnahmen umgesetzt werden.

Hinweis: Diese Indikatoren sollten an die Art, Größe und Komplexität der inspizierten Gewebeeinrichtungen angepasst werden.

Anhang 1: Beschaffung und Spenderuntersuchung

Beschaffung

Die Inspektoren müssen prüfen, ob die Beschaffungseinrichtung die Anforderungen der Richtlinie 2006/17/EG und die Durchführungsbestimmungen in dem Mitgliedstaat erfüllt.

Die Verfahren für die Spende und Beschaffung können wie folgt überprüft werden:

- entweder indirekt durch Überprüfung dieser Dienstleistungen in der Gewebeeinrichtung
- oder direkt durch eine Inspektion der Betriebsstätte, in der diese Tätigkeiten durchgeführt werden.

Zur Überprüfung der Einhaltung dieser Anforderungen werden die folgenden Methoden empfohlen:

Unterlagenprüfung

- Organigramm: Stellenbeschreibungen, Qualifikation und Sachkunde des benannten Arztes sowie Qualifikation und Schulung des Personals;
- Genehmigung oder Zulassung der Bedingungen für die Beschaffung (sofern die zuständige Behörde nicht auch für die Genehmigungen zuständig ist);
- Spenderakten: Standardarbeitsanweisungen und Dokumentation;
- Beschaffungsverfahren: Standardarbeitsanweisungen und Dokumentation;
- Standardarbeitsanweisungen für die Überprüfung der Spenderidentität;
- Standardarbeitsanweisungen für die Bewertung der Auswahlkriterien verstorbener (hirntoter und herztoter) Spender und lebender Spender;
- Standardarbeitsanweisungen für die Entnahme von Blutproben zwecks serologischer und/oder NAT-Untersuchung der Spender, Kennzeichnung und Handhabung der Proben sowie Validierung und Bewertung der Laboruntersuchungen;
- Standardarbeitsanweisungen für die Verpackung, die Kennzeichnung und den Transport, sofern zutreffend;
- System zur Rückverfolgbarkeit (z. B. Kodierung der beschafften Gewebe oder Zellen);
- Begleitdokumentation, die den Geweben oder Zellen während des Transports zur Gewebeeinrichtung beigelegt sind;
- Standardarbeitsanweisungen für die Handhabung schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen.

Befragung des Personals

- Befragung ausgewählter Mitarbeiter zwecks Beurteilung ihres Wissens und Verständnisses der Verfahren und der Angemessenheit der angebotenen Schulungen.

Beobachtungen und Untersuchungen

- Die Inspektoren sollten überprüfen, ob die Spenderauswahl und -beurteilung von geschultem Personal im Einklang mit den Standardarbeitsanweisungen vorgenommen und detailliert dokumentiert wurden. Die Aufzeichnungen über die Spenderauswahl und -untersuchung sollten von den Inspektoren dahingehend überprüft werden, ob die Anforderungen hinsichtlich der Spenderidentität, der Einwilligung des Spenders, der erteilten Informationen, der Anamnese, der Bewertung der Auswahlkriterien und der verhaltensbezogenen Risiken, der gründlichen körperlichen Untersuchung und der Auswertung der Ergebnisse der Laboruntersuchungen erfüllt wurden.
- Die Inspektoren sollten überprüfen, dass im Falle lebender Spender eine persönliche Befragung in Einklang mit Anhang I der Richtlinie 2006/17/EG durchgeführt wurde.
- Die Inspektoren sollten überprüfen, ob im Falle verstorbener Spender die Ursache, der Zeitpunkt und die Umstände des Todes dokumentiert wurden. Sie sollten zudem sicherstellen, dass nationale und lokale Anforderungen an die Todesfeststellung eingehalten wurden, bevor mit der Beschaffung von Gewebe begonnen wurde.
- Die Inspektoren sollten stichprobenartig mehrere Spenderakten daraufhin überprüfen, ob die Gewebeeinrichtung die Kriterien zum Spenderausschluss nach Anhang I der Richtlinie 2006/17/EG einhält. Es sollte kontrolliert werden, ob die Verhaltensanamnese des Spenders (die für ein erhöhtes Risiko der Krankheitsübertragung von Belang ist) überprüft wurde. Hierbei ist insbesondere auf Tumore, Infektionen und Risikofaktoren für übertragbare Krankheiten zu achten.
- Die Inspektoren sollten überprüfen, ob alle vorgeschriebenen biologischen Tests entsprechend den einschlägigen Rechtsvorschriften durchgeführt wurden. Im Falle verstorbener Spender sollten die Blutproben unmittelbar vor Eintritt des Todes oder, falls dies nicht möglich ist, binnen 24 Stunden nach Eintritt des Todes entnommen worden sein. Im Falle lebender Spender sollten die Blutproben zum Zeitpunkt der Spende oder, falls dies nicht möglich ist, innerhalb von sieben Tagen nach der Spende entnommen worden sein.
- Die Inspektoren sollten überprüfen, ob die für die Tests verwendeten Blutproben nicht durch vorhergehende Transfusionen oder Infusionen verdünnt waren, was die Untersuchungsergebnisse ungültig machen würde.
- Beschaffungsbedingungen: Die Inspektoren sollten überprüfen, ob die Beschaffung von Geweben und Zellen in geeigneten Räumen durch geschultes Personal vorgenommen wird und ob geeignete Ausrüstungen und Methoden, die ausführlich in den Standardarbeitsanweisungen beschrieben sind, verwendet werden. In den Einrichtungen sollte es einen fest zugeordneten Bereich eigens für verstorbene Spender geben. Die Inspektoren sollten überprüfen, ob geeignete aseptische und sonstige Verfahren zur Dekontamination und Reinigung angewandt werden, um einer Kreuzkontamination oder einer erhöhten Kontaminationsgefahr vorzubeugen. Es sollten nach Möglichkeit sterile

Einweginstrumente benutzt werden. Die Ausrüstung und die Instrumente, die benutzt werden, sollten qualifiziert sein und nach jeder Entnahme entsprechend einer validierten Methode sterilisiert werden.

- Im Falle lebender Spender muss die Entnahme in einer Umgebung erfolgen, die die Gesundheit, Sicherheit und Privatsphäre der Spender schützt.
- Transport: Die Inspektoren sollten die Eignung des Bereichs überprüfen, in dem die Gewebe oder Zellen zwischengelagert werden, bevor sie zu einer Gewebeeinrichtung verbracht werden (einschließlich Temperaturkontrolle). Sie sollten einige Verpackungsbehältnisse und deren Kennzeichnung prüfen und ihre Eignung beurteilen. Sie sollten nach Belegen für die Sterilität der Primärverpackung zum Zeitpunkt der Verwendung suchen und überprüfen, ob die Unversehrtheit der Gewebe oder Zellen gewahrt war sowie die erforderlichen Lagerungs- und/oder Transportbedingungen für diese eingehalten wurden.
- Findet die Inspektion der Gewebeeinrichtung, in der die Gewebe oder Zellen verarbeitet und vertrieben werden, vor der Inspektion der Beschaffungseinrichtung oder -organisation statt, können die Inspektoren nach dem Zufallsprinzip ausgewählte, klinische und biologische Daten oder sonstige relevante Daten über die Spender mit den Spenderakten in der Gewebeeinrichtung abgleichen.

Aufzeichnungen über die Spender

Für jeden Spender ist eine Akte mit folgenden Angaben anzulegen:

- a) Vorname, Familienname und Geburtsdatum, sind Mutter und Kind beide an der Spende beteiligt (z. B. Nabelschnurblut oder Plazenta), sowohl Name und Geburtsdatum der Mutter als auch Name, soweit bekannt, und Geburtsdatum des Kindes;
- b) Alter, Geschlecht, medizinische und Verhaltensanamnese (die erhobenen Informationen müssen ausreichen, um ggf. die Anwendung der Ausschlusskriterien zu ermöglichen);
- c) ggf. Befund der körperlichen Untersuchung;
- d) ggf. Hämodilutionsformel;
- e) ggf. der Vordruck für die Einwilligung bzw. die Ermächtigung;
- f) klinische Daten, Ergebnisse der Labortests und sonstiger durchgeführter Tests;
- g) wurde eine Autopsie des verstorbenen Spenders vorgenommen, sind deren Ergebnisse in die Akte aufzunehmen (bei Gewebe und Zellen, die nicht langfristig gelagert werden können, ist ein vorläufiger mündlicher Autopsiebericht aufzuzeichnen);
- h) bei Spendern hämatopoetischer Vorläuferzellen ist die Eignung des Spenders für den ausgewählten Empfänger zu dokumentieren. Sind Spender und Empfänger nicht genetisch verwandt und hat die für die Entnahme verantwortliche Organisation nur begrenzten Zugang zu den Empfängerdaten, müssen der Transplantationseinrichtung die zur Bestätigung der Eignung zweckdienlichen Spenderdaten zur Verfügung gestellt werden;

i) für eine Spende von Keimzellen zwischen Nicht-Partnern Angaben zu einem genetischen Screening auf autosomale rezessive Gene, die nach internationalen wissenschaftlichen Erkenntnissen bekanntermaßen zum ethnischen Erbe des Spenders gehören, und zu der Prüfung des Übertragungsrisikos für in der Familie bekannte Erbkrankheiten; alle genannten Kontrollen bedürfen der Einwilligung des Spenders;

j) im Falle lebender Spender Angaben zur Prüfung der Frage, ob die Spende mit einem Gesundheitsrisiko für sie selbst verbunden sein könnte (z. B.: Eignung eines Knochenmarkspenders zur Vollnarkose bzw. Superovulation, Sedierung oder die Risiken im Zusammenhang mit der Eizellenentnahme für die Eizellenspenderin).

Alle Aufzeichnungen müssen den Datenschutzbestimmungen entsprechen; sie müssen lesbar und dauerhaft sein. Nach Artikel 14 der Richtlinie 2004/23/EG müssen Maßnahmen für den Datenschutz und zur Wahrung der Vertraulichkeit vorgesehen sein.

Entnahmebericht

Für jede Entnahme von Gewebe oder Zellen ist der Entnahmebericht an die Gewebeeinrichtung weiterzuleiten. Dieser Bericht muss mindestens die folgenden Angaben enthalten:

a) Name und Anschrift der Gewebeeinrichtung, welche die Gewebe bzw. Zellen erhalten soll;

b) Angaben über die Spenderidentität (einschließlich der Angabe, wie und von wem der Spender identifiziert wurde) nach Maßgabe der geltenden Rechtsvorschriften über den Datenschutz;

c) Beschreibung und Identifizierung der entnommenen Gewebe bzw. Zellen (einschließlich der ggf. zur Testung entnommenen Zellen);

d) Identität der für diese Entnahme verantwortlichen Person, einschließlich deren Unterschrift;

e) Datum, Uhrzeit (wenn notwendig, Beginn und Ende), Ort der Entnahme und das verwendete Verfahren (SOP), einschließlich etwaiger Zwischenfälle; gegebenenfalls Umgebungsbedingungen in der Entnahmeeinrichtung (Beschreibung des Bereichs, wo die Entnahme stattfand);

f) Datum und Uhrzeit der Entnahme von Proben für biologische Tests und Person, welche diese Proben entnommen hat;

g) bei verstorbenen Spendern Beschreibung der Bedingungen, unter denen die Leiche aufbewahrt wurde: gekühlt (oder nicht), Zeitpunkt des Beginns und des Endes der Kühlung;

h) Identifizierung/Chargennummern der ggf. verwendeten Reagenzien und Transportlösungen;

i) bei verstorbenen Spendern muss der Bericht außerdem Ort und Zeitpunkt des Todes enthalten.

Wird Sperma zu Hause gewonnen, ist dies im Entnahmebericht anzugeben, und der Bericht enthält in diesem Falle nur:

- a) Name und Anschrift der Gewebereinrichtung, welche die Gewebe bzw. Zellen erhalten soll;
- (b) ggf. Angaben über die Spenderidentität;
- (c) Unterschrift des Spenders, mit der er bestätigt, dass das Sperma von ihm ist.

Spenderuntersuchung

Die Einhaltung der Anforderungen an die Untersuchung nach der Richtlinie 2006/17/EG ist wie folgt zu überprüfen:

- entweder mittels Inspektion der Laboratorien für die Spenderuntersuchung:

Wird die Untersuchung außerhalb der Gewebe- oder Beschaffungseinrichtung vorgenommen und ist die Inspektion eines solchen Laboratoriums nicht im Verantwortungsbereich der zuständigen Behörde, sollten die Inspektoren während einer allgemeinen systemgerichteten Inspektion nach Belegen fragen, aus denen hervorgeht, dass das externe Laboratorium von der/den jeweils zuständigen Behörde/n für die Durchführung dieser Untersuchungen zugelassen, benannt, genehmigt oder lizenziert war. Bei der Inspektion von Gewebereinrichtungen sollten die Inspektoren verlangen, dass

- ihnen eine Kopie des Genehmigungsbescheids vorgelegt wird, oder sich bei der anderen zuständigen Behörde vergewissern, dass die entsprechende Genehmigung für die Untersuchung der Spender von Gewebe und Zellen erteilt wurde;
- die Gewebereinrichtungen bestätigen, wie sie überprüfen, dass die Untersuchungslaboratorien die Anforderungen erfüllen;
- die Gewebereinrichtungen bestätigen, wie sie überprüfen, dass die Anforderungen fortwährend erfüllt werden. Die Mittel, mit denen dies bestätigt wird, sollten während der Inspektion der Gewebereinrichtung überprüft werden;
- oder im Rahmen einer allgemeinen systemgerichteten Inspektion der Gewebe- bzw. Beschaffungseinrichtung:

Ist das Laboratorium der Gewebereinrichtung angegliedert, sollten die Inspektoren

- überprüfen, ob die in den Verfahren beschriebene Untersuchung den nationalen, zur Umsetzung der Richtlinie 2006/17/EG dienenden Rechtsvorschriften entspricht;
- der Durchführung der Untersuchung in der Praxis beiwohnen und Einsicht in eine repräsentative Zahl von Unterlagen nehmen, um sich zu vergewissern, dass sie den nationalen, zur Umsetzung der Richtlinie 2006/17/EG dienenden Rechtsvorschriften entspricht;
- die Standardarbeitsanweisungen überprüfen.

Anhang 2: Entgegennahme, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung

Entgegennahme: Überprüfung der Kontrolle der eingehenden Gewebe und Zellen

Die Inspektoren müssen überprüfen, dass die Gewebereinrichtung kontrolliert, ob die eingehenden Gewebe und Zellen den Vorschriften der Richtlinie 2006/17/EG und den Durchführungsbestimmungen des Mitgliedstaats entsprechen.

Das System sollte in Gänze überprüft werden. Hierbei ist insbesondere auf die nachstehend genannten Aspekte zu achten.

Zur Überprüfung der Einhaltung dieser Anforderungen werden die folgenden Methoden empfohlen:

Unterlagenprüfung

- Einwilligung bzw. Ermächtigung des Spenders oder der Familie;
- Unterlagen über die medizinische und Verhaltensanamnese des Spenders;
- Spenderuntersuchung;
- Spenderkennung und körperliche Untersuchung des Spenders;
- Überprüfung der Anamnese des Spenders und Annahme oder Ablehnung;
- Beschaffungsdokumentation;
- Kennzeichnung, Verpackung und Transport der beschafften Gewebe oder Zellen;
- Verfahren zur Beschaffung von Gewebe und Zellen;
- Verfahren zur Überweisung möglicher Spender;
- System zur Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit unter Wahrung der Vertraulichkeit.

Befragung des Personals

Die für die Spenderauswahl verantwortliche Person sollte befragt werden. Handelt es sich bei dieser Person nicht um den benannten Arzt, so sollte dieser im Idealfalle ebenfalls anwesend sein. Kommt einer separaten Einrichtung (z. B. einer Transplantationskoordinierungsstelle) eine wichtige Funktion zu, so sollte sie ebenfalls zur Teilnahme aufgefordert werden.

Beobachtungen und Untersuchungen

Es kann in einigen Fällen sinnvoll sein, dass die Inspektoren die Beschaffungsinformationen, die sie während der Inspektion einer Gewebereinrichtung gesammelt haben, im Rahmen einer vor Ort in der Beschaffungseinrichtung durchzuführenden Inspektion abgleichen.

Verarbeitung

Die Inspektoren müssen überprüfen, ob die Gewebeeinrichtung die Anforderungen nach Anhang II der Richtlinie 2006/86/EG und die Durchführungsbestimmungen des Mitgliedstaats erfüllt.

Die Inspektoren müssen überprüfen, ob die Informationen in dem Dossier über die Gewebeeinrichtung und in dem Dossier über das Verarbeitungsverfahren richtig sind und ob die angewandten Verfahren mit der Ausrüstung, die in der Gewebeeinrichtung benutzt wird, und den dort verfügbaren Einrichtungen kompatibel sind.

Zur Überprüfung der Erfüllung der Anforderungen werden die folgenden Methoden empfohlen:

Unterlagenprüfung

- Standardarbeitsanweisungen (SOP);
- Aufzeichnungen über die Verarbeitung;
- Resultat der Klassifizierung der Verarbeitungsbereiche (einschließlich der Überprüfung der Unterlagen, die als Belege für die angegebene Klassifizierung dienen);
- Verfahren und Daten, mit denen sichergestellt und belegt werden soll, dass die Einstufung fortwährend beachtet wird (einschließlich Zählen der Partikel, umweltbezogene und mikrobiologische Probenahmen und Verfahren zum Betreten des Bereichs, darunter auch der Einschleusungsprozeduren);
- Verfahren zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen;
- Verfahren zur Gewährleistung einer geeigneten Zutrittsbeschränkung und zum Schutz vertraulicher Daten;
- Verfahren zur Meldung schwerwiegender Zwischenfälle bzw. schwerwiegender unerwünschter Reaktionen.

Befragung des Personals

Befragung ausgewählter Mitarbeiter zwecks Beurteilung ihres Wissens und Verständnisses der Verfahren.

Beobachtungen und Untersuchungen

- Inspektion des (kontrollierten) Verarbeitungsbereichs. Es sollte insbesondere auf Folgendes geachtet werden:
 - Die durch diesen Bereich verlaufenden Ströme des Personals, der eingehenden Gewebe und Zellen, der fertigen Produkte und der Abfälle;
 - Anordnung, Größe und Nutzung der Umkleieräume zwischen klassifizierten Bereichen;
 - Verfahren für das Umkleiden, Einschleusen, Händewaschen usw.;
 - Angemessenheit der Oberflächen, der Ausrüstung usw.;
- nach Möglichkeit Beobachten einer Verarbeitung bei der Durchführung;
- Prüfung aller Berichte über schwerwiegende Zwischenfälle bzw. schwerwiegende unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit der Verarbeitung und der betreffenden Korrekturmaßnahmen.

Lagerung und Verteilung

Die Inspektoren müssen überprüfen, ob die Gewebereinrichtung die Anforderungen nach Anhang II der Richtlinie 2006/86/EG und die Durchführungsbestimmungen des Mitgliedstaats erfüllt.

Die Inspektoren sollten überprüfen, ob die Informationen in dem Dossier über die Gewebereinrichtung zutreffend sind.

Zur Überprüfung der Erfüllung der Anforderungen werden die folgenden Methoden empfohlen:

Unterlagenprüfung

- Standardarbeitsanweisungen für die Lagerung;
- Standardarbeitsanweisungen für die Verteilung;
- Standardarbeitsanweisungen für die Rückverfolgbarkeit;
- Standardarbeitsanweisungen für den Rückruf;
- Standardarbeitsanweisungen für die Kennzeichnung (des Primärpackmittels und des Behälters);
- Vereinbarungen mit Dritten, die ggf. Gewebe oder Zellen im Namen der Gewebereinrichtung verteilen können.

Befragung des Personals

Befragung ausgewählter Mitarbeiter, die für die Lagerung und Verteilung verantwortlich sind.

Beobachtungen und Untersuchungen

- Inspektion des Lagerungsbereichs. Es sollte insbesondere auf Folgendes geachtet werden:
 - die Kontrolle der maßgeblichen physikalischen Bedingungen (z. B. Temperatur und Feuchtigkeit);
 - die klare Trennung zwischen dem Gewebe oder den Zellen, die sich in Quarantäne befinden, und dem Gewebe oder den Zellen, die zur Verteilung freigegeben sind;
 - das System zur Genehmigung und Durchführung der Überführung von Gewebe oder Zellen aus der Quarantäne in den Status der Freigabe zur Verteilung;
 - das System, das zur Identifikation und Rückverfolgbarkeit von Gewebe und Zellen auf jeder einzelnen Stufe der Verarbeitung angewandt wird (z. B. Kodierung, Kennzeichnung und IT-System);
 - mit biologischen Risiken behaftete Abfälle (Bereich mit Zugangsbeschränkung, Sicherheit, Handhabung, Verpackung, Kennzeichnung usw.);
- Untersuchung der Kennzeichnung, auch der Kennzeichnung auf der Endverpackung von Gewebe oder Zellen;

- Untersuchung der Aufzeichnungen über die Lagerungstemperatur;
- Untersuchung der Rückverfolgbarkeit durch Auswahl fertiger Gewebe und Zellen, die zur Verteilung verfügbar sind, und Bitte um Angaben
 - zur Anamnese des Spenders;
 - zum Datum und zur Uhrzeit der Verarbeitung;
 - zu der Person, die die Verarbeitung vornahm;
 - dazu, welche Chargen-/Losnummern bei den Reagenzien oder Zusätzen verwendet wurden, sowie zum jeweiligen Verfallsdatum;
 - dazu, welche Ausrüstung benutzt wurde, und ggf. deren Wartungs- und Qualifizierungsstatus;
 - zu den Spezifikationen für die einzelnen Verarbeitungsschritte;
 - dazu, welchen Umgebungsbedingungen die Gewebe oder Zellen ausgesetzt waren (auch in den Lagerräumen);
 - dazu, welche Art mikrobiologischer Testung vorgenommen wurde und welche Ergebnisse hiermit erzielt wurden (einschließlich der Ergebnisse der mikrobiologischen Kontrolle der zellbasierten Produkte, wie im Europäischen Arzneibuch vorgeschrieben, oder alternativer Kontrollen, die für die zuständige Behörde akzeptabel sind);
 - dazu, wer die Gewebe oder Zellen freigegeben hat und auf welcher Grundlage;
- Prüfung der Unterlagen über bestimmte Anfragen nach Gewebe und Zellen sowie über die verteilten Gewebe oder Zellen;
- Untersuchung der Information der Kennzeichnungsträger, die mit Gewebe oder Zellen herausgegeben werden;
- Prüfung etwaiger Berichte über schwerwiegende Zwischenfälle bzw. schwerwiegende unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit der Verarbeitung und der betreffenden Korrekturmaßnahmen;
- Prüfung mindestens eines Datensatzes über die Wartung und Kalibrierung eines kritischen, vom Inspektionsteam ausgewählten Teiles der Ausrüstung für die Lagerung;
- Prüfung einer beispielhaften Unterlage, in der die Genehmigung zur Überführung von Gewebe oder Zellen aus der Quarantäne in den Status der Freigabe zur Verteilung bestätigt wird.
- Die Inspektoren sollten repräsentative Beispiele der Spenderdokumentation zu Gewebe oder Zellen überprüfen, die zur Verteilung verfügbar sind oder im letzten Jahr verteilt wurden, sowie über Gewebe und Zellen, die sich in Quarantäne befinden oder die ein- bzw. ausgeführt wurden. Nach Möglichkeit sollten die Unterlagen vom Inspektionsteam ausgewählt werden und Unterlagen über Gewebe umfassen, die im Bestand der Gewebereinrichtung in Augenschein genommen wurden. Es kann hin und wieder erforderlich sein, Unterlagen über Gewebe oder Zellen zu prüfen, deren Verfallsdatum bereits überschritten ist.

Anhang 3: Bewertung der Verarbeitungsverfahren

Die Inspektoren müssen überprüfen, ob die Gewebereinrichtung die Anforderungen gemäß Anhang II der Richtlinie 2006/86/EG und die Durchführungsbestimmungen des Mitgliedstaats einhält.

Verfahren, die einfach, allgemein bekannt/etabliert und weit verbreitet sind, können während einer allgemeinen systembezogenen Inspektion angemessen bewertet werden (siehe Anhang 2).

Es wird empfohlen, die Verarbeitungsverfahren separat während einer themenbezogenen Inspektion des Verarbeitungsverfahrens zu bewerten, sofern dieses komplex oder innovativ ist oder ausschließlich in einer bestimmten Gewebereinrichtung angewandt wird.

Vor der Inspektion

- Die Gewebereinrichtung sollte zur Genehmigung des neuen Verfahrens ein überarbeitetes Dossier über das Verarbeitungsverfahren (siehe Anhang 9) oder einen neuen Anhang zu dem Dossier vorlegen.
- Das Dossier über das Verarbeitungsverfahren sollte auf Grundlage einer gründlichen Unterlagenprüfung vor oder nach einer Inspektion bewertet werden. Die im Rahmen solcher Überprüfungen getroffenen Feststellungen können während einer anschließenden Inspektion vor Ort bestätigt werden.

Während der Inspektion

Die Inspektion sollte von mindestens einem Gutachter oder Inspektor vorgenommen werden sowie im Idealfall von einem oder mehreren Experten für den Bereich, der für das zu prüfende Verfahren relevant ist, sofern nicht der Gutachter oder der Inspektor Experte für die betreffenden Verfahrensschritte ist. Erforderlichenfalls sollten die Experten andere Fachleute hinzuziehen (siehe Ziffer 6.1).

Während der Inspektion sollten die folgenden Aspekte überprüft werden:

1. Evaluierung der Validierungsberichte

Gewebereinrichtungen müssen belegen, dass die kritischen Verarbeitungsverfahren von Gewebe und Zellen validiert wurden und dass sie die Gewebe oder Zellen nicht klinisch unwirksam oder schädlich für den Empfänger/Patienten werden lassen. Es bedarf keiner zentralisierten Zulassung eines bestimmten Verarbeitungsverfahrens oder eines Nachweises der klinischen Wirksamkeit anhand von Studien.

Die Richtlinie 2006/86/EG erlaubt Validierungsstudien auf Basis einer der folgenden Möglichkeiten :

Von der Gewebereinrichtung selbst durchgeführte Studien

Die Berichte sollten mindestens Folgendes enthalten:

- einen Validierungsplan, in dem die kritischen, zu bewertenden Parameter sowie die jeweils akzeptablen Grenzwerte für diese Parameter spezifiziert sind;
- eine dokumentierte Methodik;
- alle erzielten Ergebnisse, in eindeutiger Form mit relevanter Interpretation;
- eine von dem Leiter des Qualitätsmanagements oder der verantwortlichen Person unterzeichnete Erklärung über die Annahme oder Ablehnung der Validierung.

Daten aus Veröffentlichungen

Die Veröffentlichungen sollten zur Einsichtnahme zur Verfügung gestellt werden. In diesem Fall sollten die Gewebeeinrichtungen belegen, dass sie das veröffentlichte Verfahren mit den gleichen Ergebnissen in ihren Einrichtungen reproduzieren können (Funktionsvalidierung/Prozessvalidierung). Kopien der relevanten Standardarbeitsanweisungen und der Ergebnisse der Funktionsvalidierung sollten vorgelegt werden, um zu belegen, dass das Verfahren dem publizierten Verfahren gleichwertig ist. Wurden bestimmte Schritte geändert oder angepasst, so sollte mittels einer separaten Validierung bestätigt werden, dass diese Änderungen das Verfahren nicht unwirksam gemacht haben. Eine vom Leiter des Qualitätsmanagements oder der verantwortlichen Person unterzeichnete Erklärung über die Annahme oder Ablehnung der Validierung sollte ebenfalls vorgelegt werden.

Im Falle etablierter Verarbeitungsverfahren kann eine nachträgliche, von der Einrichtung gelieferte Bewertung der klinischen Ergebnisse der Gewebe und Zellen vorgenommen werden.

Die Anzahl der transplantierten Gewebe oder Zellen, die mittels des Verfahrens verarbeitet wurden, und der Zeitraum, in dem diese Implantationen erfolgten, sollten belegt werden. Sofern zu diesem Zeitpunkt bereits ein Vigilanzsystem vorhanden war, sollte belegt werden, dass die klinischen Anwender über das Verfahren zur Meldung schwerwiegender unerwünschter Reaktionen unterrichtet waren. Es sollte eine von der verantwortlichen Person unterzeichnete Erklärung über die Annahme oder Ablehnung der Validierung vorgelegt werden.

2. Evaluierung der Risikobewertungsberichte

Werden neue Verarbeitungsverfahren eingeführt, wird die Risikobewertung üblicherweise im Rahmen des Umstellungsprozesses durchgeführt. Anhang 4 enthält einen Leitfaden für die Überprüfung der Risikobewertung während der Inspektion oder während der Bewertung des Verarbeitungsverfahrens.

Arzneimittel für neuartige Therapien

Substanziell bearbeitete Gewebe und Zellen, die nicht dazu bestimmt sind, im Empfänger im Wesentlichen dieselbe(n) Funktion(en) auszuüben wie im Spender, gelten als

„biotechnologisch bearbeitet“ und sind in der Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien⁶ geregelt.

Die in dem Verzeichnis in Anhang I der Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien genannten Verarbeitungsverfahren gelten nicht als „substanzielle Bearbeitung“ und fallen unter die Richtlinien für Gewebe und Zellen. Diese Verfahren sind: Schneiden, Zerreiben, Formen, Zentrifugieren, Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen, Sterilisieren, Bestrahlen, Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen, Filtern, Lyophilisieren, Einfrieren, Kryopräservieren und Verglasen.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend. Verfahren, die bei assistierten Reproduktionstechnologien (ART) angewandt werden, gelten nicht als „substanzielle Bearbeitung“.

Die Abgrenzung zwischen Arzneimitteln für neuartige Therapien und Geweben und Zellen kann in einigen Fällen unklar sein. In diesem Fall erlaubt Artikel 17 der Verordnung (EG) Nr.1394/2007, dass Entwickler eines Produkts, das auf der Grundlage von Genen, Zellen oder Gewebe basiert, bei der Agentur⁷ eine wissenschaftliche Empfehlung zum Zwecke der Feststellung beantragen können, ob das betreffende Produkt aus wissenschaftlicher Sicht unter die Definition von Arzneimitteln für neuartige Therapien fällt.

(Nähere Angaben und Bewertungen siehe unter: AdvancedTherapies@ema.europa.eu).

Wurde eine diesbezügliche Stellungnahme abgegeben, entweder vom Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) oder von den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats, so sollte diese mit dem Dossier über die Gewebeeinrichtung oder dem Dossier über das Verarbeitungsverfahren aufbewahrt werden.

⁶ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121).

⁷ Europäische Arzneimittel-Agentur.

Anhang 4: Evaluierung der Risikobewertungsberichte

In den Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG sind mehrere Rechtsvorschriften über die Durchführung einer Risikobewertung bei der Handhabung von Gewebe und Zellen niedergelegt, die zur Verwendung beim Menschen bestimmt sind. Die Transplantation beim menschlichen Patienten geht mit dem Risiko der Krankheitsübertragung einher, das sich jedoch erheblich verringern lässt, wenn in der Gewebeeinrichtung praktische und wissenschaftliche Maßnahmen ergriffen werden. Dies lässt sich durch die Anwendung neuer Techniken oder überarbeiteter Verfahren erreichen, die gemäß dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse aktualisiert werden.

Im Rahmen der Inspektionsprogramme sollte überprüft werden, ob jede Gewebeeinrichtung ihrer Pflicht zur Durchführung einer Risikobewertung nachkommt, um über das weitere Schicksal aller gelagerten Gewebe und Zellen, nach der Einführung etwaiger neuer Spenderauswahl- oder Testkriterien oder etwaiger signifikant geänderter Verarbeitungsschritte zur Verbesserung von Qualität oder Sicherheit, zu entscheiden (Anhang II Buchstabe C Nummer 5 der Richtlinie 2006/86/EG). Dieser Ansatz ist umso wichtiger, wenn bei der Inspektion festgestellt wird, dass Gewebe oder Zellen vorhanden sind, die zu einem früheren Zeitpunkt im Einklang mit zuvor geltenden nationalen Rechtsvorschriften und/oder einer beruflichen Praxis gespendet, getestet und gelagert wurden, welche den geltenden Regelungen möglicherweise nicht vollständig entsprach. Beispielsweise dürften die Anforderungen an die biologischen Tests, die Praxis der Spenderuntersuchung oder die Systeme für die Rückverfolgbarkeit heute strenger sein als in der Vergangenheit. Ist die Verfügbarkeit eingeschränkt und ist ein klinischer Nutzen zu erwarten, so können die gelagerten Gewebe und Zellen ausnahmsweise zur Verwendung in Betracht kommen, sofern die Beteiligten über deren Status und alternative therapeutische Optionen umfassend unterrichtet wurden.

Gemäß Anhang I der Richtlinie 2006/17/EG der Kommission ist eine dokumentierte Risikobewertung vorgeschrieben, die von der in Artikel 17 der Richtlinie 2004/23/EG genannten, verantwortlichen Person durchgeführt wird, um die Annahme einer Spende zu rechtfertigen, obwohl eines der aufgeführten Ausschlusskriterien zutrifft. Darin ist ferner eine Risikobewertung vorgeschrieben, wenn die Reisen und die Expositionsgeschichte des Spenders ein Infektionsrisiko nahelegen, auf das normalerweise nicht getestet wird.

Gemäß Anhang II derselben Richtlinie ist eine dokumentierte Risikobewertung erforderlich, um die klinische Verwendung von Gewebe oder Zellen von Spendern zu rechtfertigen, bei denen entweder der Anti-HBc-Test positiv und der Test auf HBsAg negativ ist oder bei denen ein spezifischer Test zur Bestätigung von *Treponema* reaktiv ist.

Die Inspektoren sollten überprüfen, ob in der betreffenden Gewebeeinrichtung eine Risikobewertung unter Anwendung eines methodischen Ansatzes zur wissenschaftlichen Bewertung der zugehörigen Aspekte vorgenommen wurde, um zu einer sachgerechten Entscheidung zu gelangen. Sämtliche Risikobewertungspläne sollten Unterlagen über Folgendes enthalten:

- den Umfang der Bewertung und die Umstände, unter denen diese durchgeführt wurde;
- die dem Arbeitsprogramm zugeteilten Personen;

- die Ermittlung der mit dem Umfang bzw. den Umständen verbundenen Gefahren;
- die Abschätzung ihres Schweregrads (Auswirkung) und der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens;
- die Risikoanalyse, Bewertung und die Maßnahmen zur Bekämpfung der Gefahren;
- die wissenschaftliche Begründung der Annahme oder Ablehnung der Entscheidung;
- eine Begründung der Akzeptierbarkeit des Restrisikos;
- eine Erklärung der verantwortlichen Person bzw. der Beteiligten über die Annahme des Restrisikos.

Ein ähnlicher Ansatz kann ebenso für andere Risikobewertungen verwendet werden, bei denen es darum geht, die Beschaffungstätigkeiten oder die Tätigkeiten Dritter sowie die Verfahren/Systeme zu beurteilen und zu untermauern, die zur Minimierung des Infektionsrisikos von Patienten angewandt werden. Dies kann z. B. für Folgendes relevant sein:

- die Verwaltung von Spenderauswahlverfahren und der Protokolle hierüber;
- die Entgegennahme von Gewebe oder Zellen durch die Gewebeeinrichtung;
- die Zwischenlagerung von Spenden bis zum Vorliegen der Ergebnisse der biologischen Tests;
- die Grundsätze für die Lagerung vermutlich oder bekanntermaßen positiv getesteter Gewebe und Zellen;
- die formelle Freigabe von Gewebe und Zellen, die verarbeitet wurden, zur Lagerung oder zur Verteilung;
- die Begründung zur Anwendung beim Patienten im Ausnahmefall der direkten Verteilung;
- die Einführung neuer oder erheblich geänderter Verfahren.

In den Unterlagen sollten die wichtigsten Tätigkeiten der Gewebeeinrichtung (z. B. in Form eines Flussdiagramms) und die Bedingungen/Umstände, unter denen die verschiedenen Abschnitte des Plans Anwendung finden, genannt und beschrieben werden. Alle Komponenten des Risikomanagementverfahrens sollten im Zusammenhang mit den genehmigten bzw. lizenzierten Tätigkeiten der Gewebeeinrichtung stehen. Die Detailgenauigkeit sollte sich nach den bekannten und anerkannten Risiken richten, die mit den verschiedenen Arten von Gewebe oder Zellen verbunden sind. Dies sollte Bestandteil des Qualitätssystems sein.

Informationshinweise zu Werkzeugen/Arbeitsmitteln und zur Durchführung der Risikobewertung und der Instrumente hierfür enthalten die Norm „Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ (*International Standard on Application of Risk Management to Medical Devices*, EN ISO

14971) und Anhang 20 Qualitätsrisikomanagement des EU-Leitfadens für gute Herstellungspraxis für Human- und Tierarzneimittel (GMP Anhang 20)⁸.

⁸ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008_02_12_gmp_annex20_en.pdf

Anhang 5: Einfuhr/Ausfuhr — Überprüfung der fachlichen Anforderungen

Nähere Angaben hierzu enthält Artikel 9 der Richtlinie 2004/23/EG.

1. Einfuhr von Gewebe und Zellen durch Gewebeeinrichtungen

Ausschließlich Gewebeeinrichtungen, die hierfür eine Genehmigung haben, dürfen Gewebe und Zellen aus Drittländern einführen. Bei der Inspektion dieser Tätigkeit sollte auf Folgendes eingegangen werden:

- den Grund für die Einfuhr;
- die Art der Vereinbarung mit dem die Ausfuhr durchführenden Beteiligten, d. h. ob es sich um eine Vereinbarung über eine routinemäßige Lieferung oder um eine Vereinbarung über eine einmalige Lieferung handelt.

Routinemäßige Einfuhr

Bei der Inspektion sollten auch die Unterlagen der einführenden Gewebeeinrichtung im Zusammenhang mit der Überprüfung der Gleichwertigkeit der Qualitäts- und Sicherheitssysteme der ausführenden Einrichtung eingesehen werden, nämlich

- die Unterlagen, in denen das allgemeine Qualitäts- und Sicherheitssystem der ausführenden Einrichtung beschrieben ist: Organigramm, Personalschulung, Räumlichkeiten, Verarbeitungsmethoden, Validierungsstudien, System zur Rückverfolgbarkeit, Lizenzen und Zulassung usw. sowie
- die Unterlagen zur Bewertung der Sicherheit und Qualität einzelner Lieferungen von Geweben oder Zellen: Bestätigung der Art der durchgeführten Tests und der Ergebnisse, Spendereignung, Beschreibung der Gewebe oder Zellen, Transportvorkehrungen usw.

Einmalige Einfuhr

In diesem Fall sollte im Rahmen der Inspektion auch die durch die einführende Gewebeeinrichtung dokumentierte Bewertung der Sicherheit und Qualität der eingeführten Gewebe oder Zellen überprüft werden.

Inspektionen in Drittländern durch die zuständigen Behörden der EU

Nach den EU-Richtlinien liegt es in der Verantwortlichkeit der Gewebeeinrichtungen, zu überprüfen, ob die Einrichtungen, von denen sie Einfuhren von Geweben oder Zellen erhalten, nach Qualitäts- und Sicherheitsstandards arbeiten, die den in den Richtlinien genannten gleichwertig sind. Es kann jedoch vorkommen, dass die zuständigen Behörden es als erforderlich erachten, vor Ort bei einem Lieferanten von Gewebe oder Zellen im Drittland eine Inspektion durchzuführen. Solche Inspektionen können folgendermaßen begründet sein:

- Mehrere Gewebeeinrichtungen führen Gewebe oder Zellen von einer einzigen Einrichtung aus einem Drittland ein.
- Große Mengen an Gewebe oder Zellen werden von einer einzigen, in einem Drittland ansässigen Einrichtung eingeführt.
- Es gibt Belege, dass eine in einem Drittland ansässige Einrichtung, die Gewebe oder Zellen ausführt, welche für eine Gewebeeinrichtung in der EU bestimmt sind, ihre Tätigkeiten mangelhaft durchführt.
- Im Zusammenhang mit dem betreffenden Gewebe oder den betreffenden Zellen ist es zu einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion oder zu einem schwerwiegenden Zwischenfall gekommen.
- Die Gewebe und Zellen dienen als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien, und die Europäische Arzneimittel-Agentur hat im Zusammenhang mit einem Zulassungsantrag oder der Zertifizierung nichtklinischer oder qualitätsbezogener Daten eine Inspektion durch oder eine Vor-Ort-Begehung der für Gewebe und Zellen zuständigen Behörden angefordert.

Inspektionsverfahren

Die Inspektionen in Drittländern sollten entsprechend dem allgemeinen Teil des vorliegenden Dokuments/Leitfadens durchgeführt werden.

Die Überwachungsbehörde des betreffenden Landes sollte über die Inspektion unterrichtet und eingeladen werden, den Inspektor zu begleiten, außerdem sollte sie eine Kopie des Berichts erhalten.

Ist ein Mitgliedstaat nicht in der Lage, ausreichende Expertise zur Durchführung von Inspektionen in Drittländern anzubieten, und/oder beliefert die zu inspizierende Gewebeeinrichtung des betreffenden Drittlands mehrere Mitgliedstaaten mit Gewebe und Zellen, so können die Mitgliedstaaten gemeinsame Inspektionen organisieren.

Austausch von Informationen

Genehmigt die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats die Einfuhr von Gewebe oder Zellen durch eine bestimmte Einrichtung aus einem Drittland, so wird empfohlen, dass sie die zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten über das Verfahren, auf dessen Basis die Genehmigung erfolgte, sowie über den Bericht informiert (insbesondere, wenn Gewebeeinrichtungen in anderen Mitgliedstaaten Gewebe und Zellen von dieser betreffenden Einrichtung in dem Drittland einführen).

Werden Inspektionen oder Vor-Ort Begehungen/Besichtigungen auf Aufforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur durchgeführt, so sollte der hierüber erstellte Bericht der Agentur vorgelegt werden; diese stellt ihn dann auf Wunsch den zuständigen Behörden aus den anderen Mitgliedstaaten zur Verfügung.

2. Ausfuhr von Gewebe und Zellen durch Gewebeeinrichtungen

Ausschließlich Gewebeeinrichtungen, die hierfür eine Genehmigung haben, dürfen Gewebe und Zellen in Drittländer ausführen. Bei der Inspektion dieser Tätigkeit sollte auf Folgendes eingegangen werden:

- Es sollte überprüft werden, ob ausschließlich Gewebe oder Zellen, die die in der EU geltenden Anforderungen für die Verwendung beim Menschen erfüllen, zu diesem Zweck aus der EU ausgeführt werden, sofern nicht besondere Umstände gegeben sind, etwa die Ausfuhr von Gewebe oder Zellen zur Verwendung in einer genehmigten klinischen Prüfung mit spezifizierten Sicherheits- und Qualitätsanforderungen, die sich von denjenigen unterscheiden, welche in den Richtlinien über Gewebe und Zellen niedergelegt sind.
- Eine repräsentative Zahl von Spenderakten und Beschaffungsberichten sollte überprüft werden, um sicherzugehen, dass auf die betreffenden Gewebe oder Zellen gleichwertige Sicherheits- und Qualitätsstandards angewandt wurden.
- Werden Gewebe oder Zellen, die die üblichen Anforderungen nicht erfüllen, auf der Grundlage einer Risikobewertung ausgeführt, so sollte diese überprüft werden, um sicherzugehen, dass sie ordnungsgemäß durchgeführt wurde und dass alle Beteiligten Kenntnis etwaiger Mängel hatten und mit der Nutzen-Risiko-Analyse einverstanden waren. Nähere Angaben zur Handhabung der Risikobewertung enthält Anhang 4.

3. Genehmigung der Ein- oder Ausfuhr im Zusammenhang mit der direkten Verteilung

Die Richtlinie 2004/23/EG sieht im Notfall eine direkte Verteilung von Gewebe oder Zellen unmittelbar von der Entnahmestelle an eine medizinische Einrichtung vor. Da eine Gewebeeinrichtung hieran normalerweise nicht beteiligt ist, ist im Falle der direkten Verteilung aus einem Drittland die zuständige Behörde für die Genehmigung der Einfuhr/Ausfuhr verantwortlich; sie kann strengere als die in den Richtlinien niedergelegten Kriterien anlegen.

Die direkte Verteilung kommt hauptsächlich für hämatopoetische Stammzellen sowie in einigen Fällen für Gewebe und Zellen zum Zwecke der künstlichen Befruchtung in Betracht.

Im Allgemeinen sollten die Einfuhr/Ausfuhr und die Belieferung der medizinischen Einrichtung unter Quarantänebedingungen gestattet werden, und die Genehmigung sollte unter Berücksichtigung der kurzen Lebensdauer und Einzigartigkeit der Gewebe oder Zellen sowie des Gesundheitszustands des Empfängers, für den diese bestimmt sind, schnell erteilt werden. Dies sollte die zuständigen Behörden nicht daran hindern, geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um sicherzustellen, dass bei der direkten Ein- oder Ausfuhr von Gewebe und Zellen Qualitäts- und Sicherheitsstandards eingehalten werden, die den in den Richtlinien niedergelegten gleichwertig sind.

Der Antrag auf Genehmigung wird von der medizinischen Einrichtung gestellt, die das Material anwenden will, und in einigen Fällen von der Stelle, die das nationale oder regionale Transplantationsregister führt. Die Inspektoren müssen kontrollieren, dass die

Unterlagenprüfung durch den Arzt oder die Stelle, welche das nationale oder regionale Transplantationsregister führt, Folgendes umfasst hat:

- Gründe für die Einfuhr/ Ausfuhr;
- Dokumentation jener Stelle, die das Register führt, oder der medizinischen Einrichtung über die Gleichwertigkeit der Sicherheit und Qualität (einschließlich eventuell erteilter Zertifizierungen und/oder der etwaig erteilten Genehmigungen).

Fehlen Informationen oder kann die vollständige Einhaltung der EU-Richtlinien nicht belegt werden und will die medizinischen Einrichtung dennoch fortfahren, so sollte die dokumentierte Risikobewertung, die von dem Klinikum (oder der Stelle, die das Register führt) vorgenommen wurde, überprüft werden.

Anhang 6: Vorschlag für ein einheitliches Format der Gewebereinrichtungs-Dossiers

**Gewebereinrichtungs-Dossier
(GED)**

Sofern die Gewebereinrichtung über mehr als eine Betriebsstätte verfügt, ist jeweils ein separates Formblatt auszufüllen.

Abschnitt A — Allgemeine Informationen

**Vollständige
Bezeichnung der
Gewebereinrichtung:**

**Name der
verantwortlichen
Person nach der
Richtlinie 2004/23/EG:**

**(Bitte den Lebenslauf
beifügen.)**

**Name des Leiters der
Qualitätssicherung
(sofern zutreffend):**

**(Bitte den Lebenslauf
beifügen.)**

**Postanschrift der
Gewebereinrichtung:**

Tel.:

Fax:

E-Mail-Adresse:

Übersicht über die Tätigkeiten

Art der Gewebe oder Zellen	Durchgeführte Tätigkeit (dT)	Angewandte Verarbeitungsverfahren (AV)
Skelett	<input type="checkbox"/>	(Bitte fügen Sie den/die AV-Kode(s) nach Maßgabe des nachstehenden Schlüssels ein.)
Haut	<input type="checkbox"/>	
Gefäße	<input type="checkbox"/>	
Augen	<input type="checkbox"/>	
Amnionmembran	<input type="checkbox"/>	
Eierstöcke	<input type="checkbox"/>	
Hoden	<input type="checkbox"/>	
Sonstige Gewebe	<input type="checkbox"/>	
.....		
Knochenmark	<input type="checkbox"/>	
PBSC (periphere Blutstammzellen)	<input type="checkbox"/>	

Nabelschnurblut	<input type="checkbox"/>		
Eizellen	<input type="checkbox"/>		
Spermatozoen	<input type="checkbox"/>		
Sonstige Zellen	<input type="checkbox"/>		
.....			
Embryonen	<input type="checkbox"/>		
Zygoten	<input type="checkbox"/>		
Sonstige	<input type="checkbox"/>		
.....			

KODES FÜR DIE VORSCHRIFTSMÄSSIGEN TÄTIGKEITEN			
Spende: dT1	Beschaffung: dT2	Testung: dT3	Aufbereitung: dT4
Lagerung: dT5	Verteilung: dT6	Einfuhr: dT7	Ausfuhr: dT8

KODES DER VERARBEITUNGSVERFAHREN			
Schneiden, Zerreiben, Formen	AV1	Demineralisierung	AV13
Zentrifugieren	AV2	Lagerung im Organkulturmedium	AV14
Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen	AV3	Lagerung bei 4°C	AV15
Sterilisieren (nicht durch Bestrahlung)	AV4	Glycerolisieren (hohe Konzentration)	AV16
Sterilisieren durch Bestrahlung	AV5	Auftauen	AV17
Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen	AV6	<i>In-vitro</i> -Befruchtung (IVF)	AV18
Filtern	AV7	intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	AV19



Arten der Gewebe, Zellen oder Stoffe menschlichen Ursprungs, die die Gewebereinrichtung (im Wege der eigenen Beschaffung oder der Beschaffung durch Dritte) entgegennimmt:

Bitte führen Sie die Arten hier auf oder fügen Sie ein separates Verzeichnis bei:

Zahl der Spender, von denen die Gewebereinrichtung im Vorjahr Gewebe oder Zellen entgegennahm (diese Zahl sollte der in dem Jahresbericht genannten Zahl entsprechen):

Lebende, allogene Spender (nicht genetisch verwandt, keine Partner):

Lebende, allogene Spender (genetisch verwandt oder Partner):

Lebende autologe Spender:

Verstorbene Spender:

Gewebe oder Zellen, die von der Gewebeeinrichtung verarbeitet werden:

Bitte führen Sie die Arten hier auf oder fügen Sie ein separates Verzeichnis bei:

Wie werden die Verarbeitungsverfahren validiert (um nachzuweisen, dass sie die Gewebe/Zellen nicht klinisch unwirksam oder schädlich für den Empfänger werden lassen)?

(Dieser Angaben brauchen nicht gemacht werden, sofern ein Dossier über das Verarbeitungsverfahren verwendet wird):

a) Anhand von Studien, die die Gewebeeinrichtung selbst durchführt?

b) Anhand von Veröffentlichungen?

c) Anhand einer nachträglichen Bewertung der klinischen Ergebnisse?

d) Anhand einer sonstigen Vorgehensweise (bitte machen Sie genaue Angaben):

.....

.....

In-prozess-Kontrollen und Freigabeprüfungen zur Kontrolle der Qualität der Gewebe oder Zellen:

Bitte führen Sie die Methoden hier auf oder fügen Sie ein separates Verzeichnis bei:

Arten der fertig bearbeiteten Gewebe, Zellen oder Stoffe

Bitte führen Sie die Arten hier auf oder fügen Sie ein separates Verzeichnis bei:

**menschlichen Ursprungs,
die von der
Gewebeeinrichtung verteilt
werden:**

**Nimmt die
Gewebeeinrichtung zum
Zwecke der Verteilung
fertig bearbeitete Gewebe
oder Zellen von anderen
Gewebeeinrichtungen aus
demselben EU-
Mitgliedstaat entgegen?**

JA/NEIN

Falls ja, geben Sie bitte an, um welche Arten von Gewebe oder Zellen es sich handelt, und nennen Sie die Gewebeeinrichtung(en):

**Nimmt die
Gewebeeinrichtung zum
Zwecke der Verteilung
fertig bearbeitete Gewebe
oder Zellen von anderen
Gewebeeinrichtungen aus
einem anderen EU-
Mitgliedstaat entgegen?**

JA/NEIN

Falls ja, geben Sie bitte an, um welche Arten von Gewebe oder Zellen es sich handelt, und nennen Sie das Ursprungsland/die Ursprungsländer und die Gewebeeinrichtung(en):

**Führt die
Gewebeeinrichtung zum
Zwecke der Verteilung
Gewebe oder Zellen von
außerhalb der EU ein?**

JA/NEIN

Falls ja, geben Sie bitte an, um welche Arten von Gewebe oder Zellen es sich handelt, und nennen Sie das Ursprungsland/die Ursprungsländer und die Gewebeeinrichtung(en):

**Zahl der Einheiten von Gewebe oder Zellen (Einzelpackungen,
Beutel, Dosen oder Ampullen), die im Vorjahr von der
Gewebeeinrichtung zur Verwendung beim Menschen verteilt
wurden (diese Zahl sollte der in dem Jahresbericht genannten
Zahl entsprechen):**



Abschnitt C — Personal

Name des Leiters der Gewebeeinrichtung

(falls abweichend von der verantwortlichen Person)

(Bitte Kurzlebenslauf beifügen):

Name des medizinischen Leiters

(falls abweichend von der vorstehend genannten Person)

(Bitte Kurzlebenslauf beifügen):

Name des Leiters der Aufbereitung (falls zutreffend)

(Bitte Kurzlebenslauf beifügen):

Gesamtpersonalbestand:

Bitte legen Sie ein Organigramm vor, aus dem die Funktionen und die Verantwortlichkeiten hervorgehen.

(Das Organigramm ist an dem hierfür vorgesehenen Platz einzufügen oder separat als Anhang beizufügen).

Bitte geben Sie im Organigramm an, wie viele Personen mit der Spenderauswahl, der Beschaffung, der Verarbeitung, der Qualitätskontrolle, der Qualitätssicherung, der Verwaltung, der Lagerung und dem Transport beschäftigt sind.



Abschnitt D — Einrichtungen

Bitte beschreiben Sie die Einrichtungen für die Verarbeitung und die Lagerung. Bitte geben Sie die Zahl der Räume, ihre Abmessungen und ihre Umgebungsbedingungen an, soweit zutreffend.

(Bitte fügen Sie einen Lageplan mit näheren Angaben zu den (nummerierten) Räumen, ihrem Zweck, dem darin tätigen Personal, den darin gehandhabten Geweben oder den darin gehandhabten Zellen sowie den Personal-, Material- und Abfall-Flüssen bei.)

A large, empty gray rectangular area intended for the user to draw a site plan or provide detailed descriptions of the facilities as requested in the text above.

Abschnitt E — Ausrüstung

Bitte erstellen Sie eine Liste der kritischen Ausrüstungsgegenstände, die für die Verarbeitung und Testung benutzt werden.



**Bitte beschreiben Sie
das System zur
Rückverfolgbarkeit
(sofern zutreffend).**



Abschnitt F — Verträge oder Vereinbarungen mit anderen Einrichtungen

Werden Tätigkeiten (siehe dT-Kode) (von der Beschaffung bis zur Verteilung) von Dritten im Auftrag durchgeführt?

JA/NEIN

Falls ja, geben Sie bitte an, um welche Tätigkeiten es sich handelt, und nennen Sie die Einrichtung, die als Dritte handelt. Bitte machen Sie die betreffenden Vereinbarungen in Kopie verfügbar.

Abschnitt G — Transport und Verteilung

Bitte beschreiben Sie das vorhandene Transportsystem für die einzelnen Gewebe/Zellen von der Beschaffung bis zur Gewebeeinrichtung.

Bitte beschreiben Sie das vorhandene Transport-System der einzelnen Gewebe/Zellen von der Gewebeeinrichtung bis zu der für die Verwendung beim Menschen verantwortlichen Einrichtung.



Abschnitt H — Meldung schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen

Bitte beschreiben Sie das vorhandene System für die Meldung und Handhabung schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen.



Abschnitt I — Qualitätsmanagementsystem

Bitte beschreiben Sie kurz das in der Gewebeeinrichtung angewandte Qualitätssystem.

Bitte fügen Sie eine Aufstellung der vorhandenen Standardarbeitsanweisungen bei.



Wurde die Gewebeeinrichtung durch eine externe Stelle oder einen Berufsverband zertifiziert?

JA/NEIN

Falls ja, geben Sie bitte genau an, wann und durch wen dies geschah, und **geben Sie die Zertifizierungsnummer an.**

Abschnitt J — Unterschrift und Datum

Unterschrift der verantwortlichen Person:

Datum:

Abschnitt K — Anweisungen zur Vorlage dieses Formulars

Dieses Formular sollte zur Erstbeantragung der Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung von der für Gewebe und Zellen zuständigen Behörde vorgelegt werden. Es sollte auf

Anforderung der Prüfstelle vor einer Inspektion sowie bei jeder erfolgten, bedeutenden Veränderung der Tätigkeiten, des Personals oder der angewandten Verfahren oder bei jeder bedeutenden Veränderung einer der beigefügten Unterlagen erneut vorgelegt werden.

Als bedeutende Veränderungen gelten:

- **Veränderungen in Bezug auf die verantwortliche Person;**
- **Veränderungen bei den Tätigkeiten;**
- **Benutzung neuer Ausrüstung für ein genehmigtes Verfahren;**
- **Unterzeichnung eines neuen Vertrags mit einem neuen Unterauftragnehmer oder einer neuen Vereinbarung mit einer Entnahmeeinrichtung;**
- **Verlagerung einer oder mehrerer Tätigkeiten in neue Räumlichkeiten;**
- **Einstellung der Tätigkeiten oder Schließung der Betriebsstätte;**
- **Einführung eines neuen IT-Systems.**

Jede zuständige Behörde sollte ggf. einschlägige Vorgaben zur Einrichtung einfügen.

Anhang 7: Vorschlag für das Format des Formulars „Inspektionsfeststellungen“

FORMULAR INSPEKTIONS-FESTSTELLUNGEN

ZUSTÄNDIGE BEHÖRDE:	«Bezeichnung der zuständigen Behörde»
Name des leitenden Inspektors:	«Name»
Referat oder Abteilung:	«Referat oder Abteilung»
Name des/der Inspektors/en:	«Name(n)»
Referat oder Abteilung:	«Referat oder Abteilung»
Name des Experten/Sachverständigen (sofern zutreffend):	«Name»
Referat oder Abteilung:	«Referat oder Abteilung»

INSPIZIERTE GEWEBEEINRICHTUNG:	«Anschrift 1» «Anschrift 2» «Tel.» «Fax»
Name und Anschrift der verantwortlichen Person:	«Name» «Tel.» «Fax»
Datum der Inspektion:	/__/__/__/__/__/__/__/

Personal	
Während dieser Inspektion bewertet <input type="checkbox"/>	Während dieser Inspektion nicht bewertet <input type="checkbox"/>

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Einrichtungen/Räumlichkeiten

Während dieser Inspektion bewertet <input type="checkbox"/>	Während dieser Inspektion nicht bewertet <input type="checkbox"/>
---	---

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Material und Ausrüstung

Während dieser Inspektion bewertet <input type="checkbox"/>	Während dieser Inspektion nicht bewertet <input type="checkbox"/>
---	---

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Qualitätsmanagementsystem	
Während dieser Inspektion bewertet <input type="checkbox"/>	Während dieser Inspektion nicht bewertet <input type="checkbox"/>

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Spenderauswahl, Spenderuntersuchung und BeschaffungWährend dieser Inspektion bewertet Während dieser Inspektion nicht bewertet

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Verarbeitung, Lagerung und VerteilungWährend dieser Inspektion bewertet Während dieser Inspektion nicht bewertet

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

QualitätskontrolleWährend dieser Inspektion bewertet Während dieser Inspektion nicht bewertet

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Verteilung außerhalb des Mitgliedstaats, Ein- und AusfuhrWährend dieser Inspektion bewertet Während dieser Inspektion nicht bewertet

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

RückverfolgbarkeitWährend dieser Inspektion bewertet Während dieser Inspektion nicht bewertet

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Vereinbarungen mit DrittenWährend dieser Inspektion bewertet Während dieser Inspektion nicht bewertet

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

--	--	--

Sonstiges

Nr.	Beobachtung	Anmerkung

Anhang 8: Vorschlag für ein einheitliches Format der Gewebereinrichtungs-Inspektionsberichte

GEWEBEEINRICHTUNGS-INSPEKTIONSBERICHT

Dieses Formular ist durch Ersetzen des Textes in Kursivschrift auszufüllen.

Allgemeine Angaben		
Bezugsnr. des Berichts:		
Inspizierte Betriebsstätte(n):	<i>Bezeichnung und vollständige Anschrift der inspizierten Betriebsstätte.</i>	
Übersicht über die Tätigkeiten:		
Art der Gewebe oder Zellen	Durchgeführte Tätigkeit (dT) (Bitte fügen Sie den/die dT-Kode(s) nach Maßgabe des nachstehenden Schlüssels ein.)	Angewandte Verarbeitungsverfahren (AV) (Bitte fügen Sie den/die AV-Kode(s) nach Maßgabe des nachstehenden Schlüssels ein.)
Skelett <input type="checkbox"/>		
Haut <input type="checkbox"/>		
Gefäße <input type="checkbox"/>		
Augen <input type="checkbox"/>		
Amnionmembran <input type="checkbox"/>		
Eierstöcke <input type="checkbox"/>		
Hoden <input type="checkbox"/>		

Sonstige Gewebe <input type="checkbox"/>		
Knochenmark <input type="checkbox"/>		
PBSC (periphere Blutstammzellen) <input type="checkbox"/>		
Nabelschnurblut <input type="checkbox"/>		
Eizellen <input type="checkbox"/>		
Spermien <input type="checkbox"/>		
Sonstige Zellen <input type="checkbox"/>		
.		
Embryonen <input type="checkbox"/>		
Zygoten <input type="checkbox"/>		
Sonstige <input type="checkbox"/>		
.....		
.....		

KODES FÜR DIE VORSCHRIFTSMÄSSIGEN TÄTIGKEITEN			
Spende: dT1	Beschaffung: dT2	Testung: dT3	Verarbeitung: dT4
Lagerung: dT5	Verteilung: dT6	Einfuhr: dT7	Ausfuhr: dT8

KODES FÜR DIE VERARBEITUNGSVERFAHREN

Schneiden, Zerreiben, Formen	AV1	Demineralisierung	AV13
Zentrifugieren	AV2	Lagerung im Organkulturmedium	AV14
Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen	AV3	Lagerung bei 4°C	AV15
Sterilisieren (anders als durch Bestrahlung)	AV4	Glycerolisieren (hohe Konzentration)	AV16
Sterilisieren durch Bestrahlung	AV5	Auftauen	AV17
Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen	AV6	<i>In-vitro</i> -Befruchtung (IVF)	AV18
Filtern	AV7	intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	AV19
Lyophilisieren (Gefriertrocknen)	AV8	Spermienaufbereitung	AV20
Einfrieren	AV9	Schlüpfhilfe (assisted hatching)	AV21
Kryopräservieren	AV10	Blastozystenkultur	AV22
Verglasen	AV11	<i>In-vitro</i> -Maturation (IVM)	AV23
Trocknen	AV12	Embryo-/Polkörperbiopsie	AV24

Datum der Inspektion:	<i>Tag(e), Monat, Jahr</i>
Inspektor(en):	<i>Name(n) des/der Inspektors/Inspektoren</i>
	<i>Name(n) des/der Experten oder des/der Begutachter(s) (sofern zutreffend)</i>
	<i>Bezeichnung der zuständigen Behörde(n)</i>
	<i>E-Mail-Adresse:</i>
Rechtsvorschriften, auf deren Grundlage die Inspektion durchgeführt wurde:	

Kurzbericht über die durchgeführten Inspektionstätigkeiten

Einleitung:	<p><i>Kurzbeschreibung der Beschaffungseinrichtung und/oder der Gewebereinrichtung sowie der dort durchgeführten Tätigkeiten (oder Bezugnahme auf ein beigefügtes Gewebereinrichtungs-Dossier).</i></p> <p><i>Bei Inspektionen in Nicht-EWR-Ländern geben Sie bitte an, ob die zuständige Behörde des Landes, in dem die Inspektion stattfand, über diese informiert wurde und hieran teilnahm.</i></p> <p><i>Datum der vorhergehenden Inspektion.</i></p> <p><i>Name(n) des/der Inspektors/Inspektoren, der/die an der vorhergehenden Inspektion mitwirkte(n).</i></p> <p><i>Bedeutende Veränderungen seit der vorhergehenden Inspektion.</i></p>
Umfang der Inspektion:	<p><i>Kurzbeschreibung der Inspektion (verfahrensbezogene Inspektion und/oder allgemeine systembezogene Inspektion bezüglich spezifischer Gewebe oder Zellen, soweit zutreffend).</i></p> <p><i>Der Grund für die Inspektion sollte erläutert werden (z. B. Beantragung eines neuen Verfahrens, routinemäßige Inspektion, Untersuchung eines Produktfehlers usw.).</i></p>
Inspizierte(r) Bereich(e)/ Tätigkeit(en):	<p><i>Kurzbeschreibung des Bereichs/der Tätigkeiten. Bitte machen Sie Angaben zu jedem inspizierten Bereich bzw. zu jeder inspizierten Tätigkeit.</i></p>
Nicht inspizierte Bereiche/Tätigkeiten:	<p><i>Gegebenenfalls sollte auf Bereiche oder Tätigkeiten hingewiesen werden, die diesmal nicht inspiziert wurden.</i></p>
Während der Inspektion befragtes Personal:	<p><i>Bitte geben Sie hier oder in einer beigefügten Liste die Namen und Funktionen der wichtigsten befragten Mitarbeiter an.</i></p>

Übersicht über die während der letzten Inspektion getroffenen Feststellungen und ergriffene Korrekturmaßnahmen:	<i>Fassen Sie die vorhergehenden Feststellungen und die ergriffenen Korrekturmaßnahmen zusammen.</i>
--	--

Wichtige Feststellungen des Inspektors, einschließlich Mängel Dieser Abschnitt dient dazu, Feststellungen zu kategorisieren und Mängel zu klassifizieren	
Anforderungen an die Beschaffung und Spenderuntersuchung nach der Richtlinie 2006/17/EG	
Kriterien zur Auswahl der Spender von Gewebe und/oder Zellen:	<i>Beschreiben Sie die Feststellungen, gegliedert nach Spendern (verstorbene Spender, lebende Spender, Partnerspende (zur Direktverwendung, nicht zur Direktverwendung oder Spende von Dritten).</i>
Für Spender vorgeschriebene Labortests:	
Verfahren für die Spende und Beschaffung von Zellen und/oder Gewebe:	
Aufzeichnungen über die Spender:	
Entnahmebericht:	
Entgegennahme durch die Gewebeeinrichtung:	
Anforderungen an die Zulassung, Benennung, Genehmigung oder Lizenzierung von Gewebeeinrichtungen nach der Richtlinie 2006/86/EG	
Organisation und Verwaltung:	

Personal:	
Ausrüstung und Material:	
Einrichtungen/Räumlichkeiten:	
Dokumentation und Aufzeichnungen:	
Verträge mit Dritten:	
Qualitätsprüfung:	
Verarbeitung:	
Lagerung und Freigabe von Gewebe oder Zellen:	
Endgültige Kennzeichnung für die Verteilung und äußere Kennzeichnung des Transportbehälters:	
Transport:	
Verteilung und Rückruf:	
Handhabung von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen und schwerwiegenden Zwischenfällen:	
Mindestangaben zum Spender/Empfänger, die von den Gewebereinrichtungen und den für die Verwendung beim Menschen verantwortlichen Einrichtungen festzuhalten sind:	
Kodierungssystem:	
Einfuhr/Ausfuhr:	

Sonstige festgestellte, spezifische Aspekte:	<i>Z. B. von der Gewebereinrichtung angekündigte, relevante künftige Veränderungen.</i>
Schlussfolgerungen	
Gewebereinrichtungs-Dossier:	<i>Bewertung und Datum des Dossiers über die Gewebereinrichtung</i>
Beigefügte Anlagen:	<i>Bitte listen Sie die beigefügten Anlagen auf.</i>
Aufstellung der Mängel, eingestuft in kritische, schwerwiegende und sonstige Mängel (siehe Definitionen am Ende dieses Anhangs):	<p><i>Es sollten alle Mängel aufgeführt werden. Hierbei ist auf die einschlägigen, zur Umsetzung der EU Richtlinien dienenden nationalen Rechtsvorschriften Bezug zu nehmen.</i></p> <p><i>Es sollten alle festgestellten Mängel aufgeführt werden, selbst wenn unverzüglich Korrekturmaßnahmen ergriffen wurden.</i></p> <p><i>Die Gewebereinrichtung sollte gebeten werden, die Überwachungsbehörde über den vorgesehenen Zeitplan für die Korrekturmaßnahmen und die Fortschritte hierbei zu unterrichten.</i></p> <p><i>Die Mängel sollten anhand der Definitionen am Ende dieses Anhangs eingestuft werden.</i></p>
Empfehlungen zur inspizierten Betriebsstätte an die zuständige bzw. vollziehende Behörde:	
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen:	<p><i>Die Inspektoren sollten bewerten, ob die Gewebereinrichtung während der Inspektion im Einklang mit den nationalen, zur Umsetzung der Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG dienenden Rechtsvorschriften betrieben wurde und ob sie ggf. geeignete Korrekturmaßnahmen ergriffen hat. Außerdem sind etwaige sonstige Aspekte anzugeben, auf die die ersuchende Behörde aufmerksam gemacht werden soll. Es sollte auf die Wortwahl geachtet werden.</i></p> <p><i>Sofern die Gewebereinrichtung entscheidende Anforderungen erfüllen muss, bevor sie die endgültige Genehmigung von der Überwachungsbehörde erhält, so sollte dies auch so formuliert werden. In Abhängigkeit von den nationalen Verfahren sollte auf die Schlussfolgerungen in anderen Unterlagen verwiesen werden, etwa auf das „close-out-Schreiben“.</i></p>

Name(n): Unterschrift(en): Einrichtung(en): Datum: Verteiler des Berichtes:	<i>Der Inspektionsbericht sollte von den Inspektoren/Begutachtern, die an der Inspektion teilgenommen haben, unterzeichnet und datiert werden.</i>
--	--

Dieser Anhang muss ggf. in einigen Mitgliedstaaten modifiziert werden, sofern die Bewertung von Mängeln nicht Bestandteil des Inspektionsberichts ist

Definition der Mängel

1. KRITISCHER MANGEL

Ein Mangel, von dem ein signifikantes direktes Risiko ausgeht, dass der Empfänger (Patient) oder ein lebender Spender Schaden nimmt.

2. SCHWERWIEGENDER MANGEL

Ein nicht kritischer Mangel,

von dem aufgrund der Beschaffung und/oder Verteilung von Gewebe oder Zellen, die der Genehmigung der Gewebereinrichtung, der Verarbeitungsgenehmigung oder den Sicherheits- und Qualitätsverfahren der Gewebereinrichtung nicht entsprechen, ein indirektes Risiko für die Sicherheit eines Spenders oder eines Empfängers ausgeht;

oder

der auf eine schwerwiegende Abweichung von den Richtlinien 2004/23/EG, 2006/17/EG und 2006/86/EG oder den einschlägigen nationalen Rechtsvorschriften hindeutet;

oder

der darauf hindeutet, dass versäumt wurde, die Verfahren für die Freigabe von Gewebe oder Zellen hinreichend einzuhalten, oder dass die verantwortliche Person ihre rechtlichen Pflichten nicht erfüllt hat;

oder

eine Kombination aus mehreren sonstigen Mängeln, von denen keiner für sich genommen schwerwiegend ist, die jedoch zusammen einen schwerwiegenden Mangel darstellen könnten, der als solcher dargelegt und gemeldet werden sollte.

3. SONSTIGER MANGEL

Ein Mangel, der nicht als kritisch oder schwerwiegend eingestuft werden kann, jedoch auf einen Verstoß gegen die Gute Praxis hinweist.

**Anhang 9: Vorschlag für ein einheitliches Format der
Verarbeitungsverfahren-Dossiers (VD)**

**Verarbeitungsverfahren-Dossier
(VD)**

Abschnitt A — Angaben zur Gewebeeinrichtung

Vollständige Bezeichnung der Gewebeeinrichtung :			
Name der verantwortlichen Person:			
Postanschrift der Gewebeeinrichtung :			
Tel.:		Fax:	
E-Mail-Adresse:			

Abschnitt B — Verarbeitungsverfahren — allgemeine Angaben

Bezeichnung des Verarbeitungsverfahrens :	
--	--

<p>Beschreibung der Gewebe oder Zellen, die mit diesem Verarbeitungsverfahren behandelt werden:</p>	
--	--

<p>Bitte machen Sie ggf. Angaben zu spezifischen zusätzlichen Anforderungen an Spenderauswahl oder Spendertestung für Gewebe oder Zellen, welche auf diese Weise aufbereitet werden.</p>	
---	--

<p>Bitte machen Sie ggf. Angaben zu spezifischen Anforderungen an die Entnahme von Gewebe oder Zellen welche auf diese Weise aufbereitet werden.</p>	
---	--

<p>Bitte beschreiben Sie kurz das betreffende Verarbeitungsverfahren.</p> <p>(Bitte fügen Sie ein Flussdiagramm zur Erläuterung des Verfahrens bei.)</p>	
--	--

Abschnitt C — Material und Ausrüstung

Bitte listen Sie alle Materialien und Ausrüstungen auf, die bei diesem Verfahren verwendet werden, und machen Sie genaue Angaben zu dem jeweiligen Lieferanten.

Reagenzien oder Materialien, die mit dem Gewebe oder den Zellen in Kontakt kommen	Spezifikation	Lieferant

Ausrüstung	Spezifikation	Lieferant

Abschnitt D — Qualitätskontrolltests (einschl. mikrobiologische Tests)

Test	Beschreibung der Probe (des Analyts)	Kriterien für die Freigabe

Abschnitt E — Verfahrensvalidierung

<p>Wie wurden die angewandten Verarbeitungsverfahren validiert, um nachzuweisen, dass sie die Gewebe nicht klinisch unwirksam oder schädlich für den Empfänger werden lassen?</p>	<p>a) Anhand von Studien, die die Gewebeeinrichtung selbst durchführte? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> Falls ja, fügen Sie bitte den Validierungsbericht in Kopie bei.</p> <p>b) Anhand von Studien, die von Dritten veröffentlicht wurden? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> Falls ja, fügen Sie bitte die wichtigsten Veröffentlichungen in Kopie bei.</p> <p>c) Anhand einer nachträglichen Bewertung der klinischen Ergebnisse? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/> Falls ja, fügen Sie bitte eine Zusammenfassung der erhobenen Daten bei.</p>
--	---

	<p>d) Sonstige Vorgehensweise (bitte machen Sie genaue Angaben hierzu): </p>
	e)

<p>Falls das Verfahren patentgeschützt ist, geben Sie bitte die Patentnummer an.</p>	
--	--

<p>Falls das Verfahren das Sterilisieren oder die Inaktivierung von Viren umfasst, beschreiben Sie bitte kurz die Validierung und fügen Sie Kopien der Virusinaktivierungs-Studien bei, auf denen die Validierung beruht.</p>	<p>Bitte fügen Sie den Validierungsbericht in Kopie bei.</p>
---	--

Abschnitt F — Endgültige Kennzeichnung und Informationsbegleitblatt

<p>Bitte fügen Sie in Kopie die endgültige Kennzeichnung des Primärpackmittels des Gewebes oder den Zellen bei, die mittels dieses Verfahrens aufbereitet wurden.</p>

Bitte fügen Sie in Kopie das Informationsbegleitblatt bei, das den klinischen Anwendern zusammen mit dem Gewebe oder den Zellen zur Verfügung gestellt wird.

Hinweise zur Antragstellung sind von den zuständigen Behörden einzufügen.

Anhang 10: Vorschlag für ein einheitliches Format der Bewilligungs- bzw. Erlaubniserteilung

VORSCHLAG FÜR EIN EINHEITLICHES FORMAT ZUR BEWILLIGUNG/ERLAUBNIS EINER GEWEBEEINRICHTUNG

Angaben zur Gewebeeinrichtung	
Nummer der Bewilligung/Erlaubnis:	
Name des Inhabers der Bewilligung/Erlaubnis:	
Name der Gewebeeinrichtung:	
Anschrift der Betriebsstätte(n) der Gewebeeinrichtung (Es sollten alle bewilligten Betriebsstätten aufgeführt werden, sofern nicht separate Bewilligungen bestehen):	
Sitz des Inhabers der Registrierung oder Genehmigung:	

Umfang der Bewilligung/Erlaubnis	
Rechtsgrundlage der Bewilligung/Erlaubnis :	
Datum des Ablaufs der Bewilligung/Erlaubnis (sofern nach den nationalen Rechtsvorschriften zutreffend):	
Genehmigte Tätigkeiten	
Art der Gewebe oder Zellen	Durchgeführte Tätigkeit (dT) (Bitte fügen Sie den/die dT-Kode(s) nach Maßgabe des nachstehenden Schlüssels ein.)

Skelett	<input type="checkbox"/>	
Haut	<input type="checkbox"/>	
Gefäße	<input type="checkbox"/>	
Augen	<input type="checkbox"/>	
Amnionmembran	<input type="checkbox"/>	
Eierstöcke	<input type="checkbox"/>	
Hoden	<input type="checkbox"/>	
Sonstige Gewebe	<input type="checkbox"/>	
Knochenmark	<input type="checkbox"/>	
PBSC (periphere Blutstammzellen)	<input type="checkbox"/>	
Nabelschnurblut	<input type="checkbox"/>	
Eizellen	<input type="checkbox"/>	
Spermien	<input type="checkbox"/>	
Sonstige Zellen	<input type="checkbox"/>	
Embryonen	<input type="checkbox"/>	

Zygoten <input type="checkbox"/>	
Sonstige <input type="checkbox"/>	

KODES DER DURCHGEFÜHRTEN TÄTIGKEITEN			
Spende: dT1	Beschaffung: dT2	Testung: dT3	Verarbeitung: dT4
Lagerung: dT5	Verteilung: dT6	Einfuhr: dT7	Ausfuhr: dT8

Gibt es Einschränkungen oder Klarstellungen in Bezug auf den Umfang dieser Tätigkeiten?	
---	--

Name des Bediensteten der zuständigen Behörde:	Unterschrift des Bediensteten der zuständigen Behörde:	Datum:	Stempel der zuständigen Behörde:

Anhang 11: Zur Abfassung dieser Leitlinien eingesehene Unterlagen

Von Regulierungsbehörden erstellte Unterlagen

Agence de la Biomédecine (ABM) guidance on inspection of centres for assisted conception (Entwurf)

AFSSAPS guidance for tissue and cell bank inspection (Aide-Mémoire for Inspection of Tissue and Cell Banks, 2004; Inspection Guidelines Relating to Procurement of HSC and Mononuclear Blood Cells; Sub-Guidelines Relating to Inspection of Procurement of Cells from Umbilical Cord Blood, 2007)

Belgian competent authority:

- Aide-mémoire for tissue bank inspection, April 2006
- Site master file for tissue and cell banks

National Transplant Centre, Italy (CNT) guidance for tissue bank inspection (Guidelines on the Conduct of Inspections, 2005: Pre-inspection form and skin-bank inspection checklist as an example)

EMA GMP inspection guidance documents: CoCP (Compilation of Community Procedures) Inspection Conduct (EMA/INS/GMP/313513/2006) and report writing EMA/INS/GMP/313539/2006)

EN ISO 14971:2007 Medical devices — Application of risk management to medical devices

FDA Compliance Programme Guidance Manual, 2005

Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), UK — Tissues and cells for assisted conception (www.hfea.gov.uk)

- information on the system
- pre-inspection questionnaire

Human Tissue Authority (HTA), UK. Inspection Site Visits: Manual for Specialist Assessors (2006) and Guidance for Designated Individuals (2006)

Irish Medicines Board, Aide-Mémoire for Tissue Establishments

Irish Medicines Board, Authorisation of Prescribed Activities carried out in Relation to Human Tissues and Cells (Certificate)

Irish Medicines Board, Points to Note for the Inspection of Reproductive Cells

ISO guidelines for quality and/or environmental management systems auditing (ISO 19011)

Medicines Control Council, Department of Health, RSA, Guidelines for Preparation of Site Master File

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), UK. Consultation on a risk-based inspection programme for good practice inspections

PIC/S Guidance for Blood Establishments, 2004

PIC/S Standard Operating Procedure (pi 026-1 October 2006): Qualification and training of inspectors in the field of human blood, tissues and cells

Von Berufsverbänden oder im Rahmen von Projekten erstellte Unterlagen

AABB Quality System Assessment Tool, 2006

AATB Tissue Bank Self-Assessment Tool and Audit Report (Star), 2006

EBAA, Inspection Manual of the Eye Bank Association of America, 2005

EQSTB (European Quality System for Tissue Banks — DG SANCO project) — Tissue Bank Audit Guidelines, 2007

JACIE Inspection Manual, 2004

Tissue Bank Evaluation Guidance used by the International Atomic Energy Agency in its reviews of tissue banks worldwide supported by its programme

Anhang 12: Abkürzungen und Glossar

AV	Verarbeitungsverfahren
AVD	Verarbeitungsverfahrens-Dossier
GED	Gewebeeinrichtungs-Dossier
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
GMP	Gute Herstellungspraxis
HPC	hämatopoetische Stammzellen
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> (Internationale Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln)
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ISO	<i>International Organisation for Standardisation</i> (Internationale Organisation für Normung)
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Befruchtung
NAT	Nukleinsäuren-Amplifikationstechnik
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme</i> (Rahmen für die Zusammenarbeit bei der pharmazeutischen Überwachung)
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> (schwerwiegender Zwischenfall)
SAR	<i>Serious Adverse Reaction</i> (schwerwiegende unerwünschte Reaktion)
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> (Standardarbeitsanweisung)
dT	durchgeführte Tätigkeit

	Definition	Quelle
Audit	Dokumentierte Überprüfung der Verfahren, der Aufzeichnungen, der Aufgaben des Personals, der Ausrüstung, der Materialien, der Einrichtungen und/oder Lieferanten zwecks Beurteilung der Einhaltung der schriftlichen Standardarbeitsanweisungen, Normen oder staatlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften,	In Anlehnung an den Ratgeber des Europarates über die Sicherheit und die Qualitätssicherung von Organen, Gewebe und Zellen, die zur Transplantation bestimmt sind (<i>Guide for Safety and Quality Assurance for Organs, Tissues and</i>

	durchgeführt von Berufskollegen, Prüfern interner Qualitätssysteme oder Prüfern einer Zertifizierungsstelle	<i>Cells for Transplantation</i>), 3. Auflage, Council of Europe Publishing, Januar 2007
Zellen	Einzelne menschliche Zellen oder Zellansammlungen, die durch keine Art von Bindegewebe zusammengehalten werden.	Richtlinie 2004/23/EG
Kritisch	Mit möglichem Einfluss auf Qualität und/oder Sicherheit oder mit den Zellen und Geweben in Berührung kommend	Richtlinie 2006/86/EG
Verteilung	Die Beförderung und Abgabe von zur Verwendung beim Menschen bestimmten Geweben oder Zellen.	Richtlinie 2004/23/EG
Spende	Die Abgabe von zur Verwendung beim Menschen bestimmten menschlichen Geweben oder Zellen.	Richtlinie 2004/23/EG
Spender	Jeder lebende oder verstorbene Mensch, der als Quelle von menschlichen Zellen oder Geweben fungiert.	Richtlinie 2004/23/EG
Experte	Person mit angemessener Qualifikation und Erfahrung, um Inspektoren der zuständigen Behörde fachlich zu beraten.	Redaktionsgruppe Leitlinien
Verwendung beim Menschen	Der Einsatz von Geweben oder Zellen in oder an einem menschlichen Empfänger/Patienten sowie extrakorporale Anwendungen	Richtlinie 2004/23/EG
Für die Verwendung menschlicher Gewebe und Zellen verantwortliche Einrichtung	Einrichtung des Gesundheitswesens oder Krankenhausabteilung oder sonstige Stelle, welche die Verwendung beim Menschen vornimmt.	Richtlinie 2006/86/EG
Partnerspende	Die Spende von Keimzellen zwischen einem Mann und einer Frau, die angeben, eine Intimbeziehung zu führen.	Richtlinie 2006/86/EG
Konservierung	Der Einsatz chemischer Stoffe, veränderter Umgebungsbedingungen oder sonstiger Mittel während der	Richtlinie 2004/23/EG

	Verarbeitung mit dem Ziel, eine biologische oder physikalische Beeinträchtigung von Zellen oder Geweben zu verhüten oder zu verzögern.	
Verarbeitung	Sämtliche Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Aufbereitung, Handhabung, Konservierung und Verpackung von zur Verwendung beim Menschen bestimmten Geweben oder Zellen.	Richtlinie 2004/23/EG
Beschaffung	Ein Prozess, durch den Gewebe oder Zellen verfügbar gemacht werden.	Richtlinie 2004/23/EG
Beschaffungseinrichtung	Eine Einrichtung des Gesundheitswesens oder eine Krankenhausabteilung oder eine andere Stelle, die zur Beschaffung menschlicher Gewebe und Zellen tätig wird und möglicherweise nicht als Gewebebank zugelassen, benannt, genehmigt oder lizenziert ist.	Richtlinie 2006/86/EG
Qualitätssystem	Die Organisationsstruktur, festgelegte Zuständigkeiten, Verfahren, Prozesse und Ressourcen für die Durchführung des Qualitätsmanagements, einschließlich aller Tätigkeiten, die direkt oder indirekt zur Qualität beitragen.	Richtlinie 2006/86/EG
Keimzellen	Alle Gewebe und Zellen, die für die Verwendung zur assistierten Reproduktion bestimmt sind.	Richtlinie 2006/86/EG
Verantwortliche Person	Jede Gewebeeinrichtung muss eine Person benennen, die dafür verantwortlich ist, dass die zur Verwendung beim Menschen bestimmten menschlichen Gewebe und Zellen in der Einrichtung, für die diese Person verantwortlich ist, im Einklang mit den Richtlinien sowie mit den geltenden Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats beschafft, getestet, verarbeitet, gelagert und verteilt werden, der/den zuständigen Behörde(n) die Informationen wie vorgeschrieben übermittelt werden und die Anforderungen der	Richtlinie 2004/23/EG

	Richtlinien in der Gewebeeinrichtung erfüllt werden.	
Schwerwiegender Zwischenfall (SAE)	Jedes unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von Geweben und Zellen, das die Übertragung einer ansteckenden Krankheit, den Tod oder einen lebensbedrohenden Zustand, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust von Patienten zur Folge haben könnte oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen oder verlängern könnte bzw. zu einer Erkrankung führen oder diese verlängern könnte	Richtlinie 2004/23/EG
Schwerwiegende unerwünschte Reaktion (SAR)	Eine unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, beim Spender oder Empfänger im Zusammenhang mit der Beschaffung oder der Verwendung von Geweben und Zellen beim Menschen, die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert bzw. zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert.	Richtlinie 2004/23/EG
Standardarbeitsanweisungen (SOP)	Schriftliche Anweisungen zur Beschreibung der einzelnen Schritte eines spezifischen Verfahrens, einschließlich der zu verwendenden Materialien und Methoden sowie der erwarteten Eigenschaften der zu verteilenden Gewebe oder Zellen	In Anlehnung an die Richtlinie 2006/86/EG
Lagerung	Die Aufbewahrung der Gewebe oder Zellen unter angemessenen kontrollierten Bedingungen bis zur Verteilung.	Richtlinie 2004/23/EG

Drittstaat	Jeder Staat, der kein Mitgliedstaat der Europäischen Union ist.	Europäische Kommission: ec.europa.eu
Dritter	Jede Einrichtung, die für eine Beschaffungs- oder Gewebeeinrichtung Dienstleistungen auf der Grundlage eines Vertrages oder einer schriftlichen Vereinbarung erbringt. Hierzu zählen Laboratorien für die Spender- oder Gewebeuntersuchung, externe Sterilisationsunternehmen und Krankenhäuser, die Gewebe oder Zellen lagern, bis sie beim Menschen verwendet werden.	Redaktionsgruppe Verfahrenshandbuch
Gewebe	Alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers.	Richtlinie 2004/23/EG
Gewebeeinrichtung	Eine Gewebebank, eine Abteilung eines Krankenhauses oder eine andere Einrichtung, in der Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder Verteilung menschlicher Gewebe und Zellen ausgeführt werden. Sie kann auch für die Beschaffung oder Testung der Gewebe und Zellen zuständig sein.	Richtlinie 2004/23/EG
Rückverfolgbarkeit	Die Möglichkeit, das Gewebe bzw. die Zellen auf jeder Stufe von der Entnahme über die Verarbeitung, Testung und Lagerung bis zur Weitergabe an den Empfänger oder zur Entsorgung zu lokalisieren und zu identifizieren, einschließlich der Möglichkeit, den Spender und die Gewebe- oder Produktions-einrichtung, welche die Gewebe bzw. Zellen erhält, verarbeitet oder lagert, zu ermitteln, sowie der Möglichkeit, in der/den die Gewebe bzw. Zellen transplantierenden medizinischen Einrichtung(en) den/die jeweiligen Empfänger zu ermitteln; Rückverfolgbarkeit bedeutet auch die Möglichkeit, alle zweckdienlichen Daten im Zusammenhang mit den Produkten und Materialien zu lokalisieren und	Richtlinie 2006/86/EG

	zu ermitteln, die mit diesen Geweben bzw. Zellen in Berührung kommen.	
Validierung (oder Qualifizierung in Bezug auf Anlagen oder Umgebungen)	Erbringung eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess, Ausrüstungsgegenstand oder eine Umgebung durchweg ein Produkt hergestellt wird, das den vorher festgelegten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht. Ein Prozess wird validiert, um zu bewerten, wie effektiv die Leistung eines Systems für den Verwendungszweck ist.	Richtlinie 2006/86/EG