



EUROPESE COMMISSIE
DIRECTORAAT-GENERAAL GEZONDHEID EN CONSUMENTEN
Volksgezondheid en risicobeoordeling
Wetgeving op gezondheidsgebied en internationale kwesties

**INSPECTIE VAN WEEFSEL- EN CELVERKRIJGING
EN
WEEFSELINSTELLINGEN**

Handleiding voor bevoegde autoriteiten

Versie 1.0

Deze handleiding voor bevoegde autoriteiten is uitsluitend opgesteld voor informatiedoeleinden. Deze handleiding is niet aangenomen of op enige wijze goedgekeurd door de Europese Commissie en is niet wettelijk bindend.

INHOUDSOPGAVE

		Blz.
1.0	Inleiding	
2.0	Verantwoordelijkheden van de inspecteur	
3.0	Kwalificaties en opleiding	
	3.1 Onderwijs en ervaring	
	3.2 Persoonlijke kwaliteiten	
	3.3 Introductieopleiding	
	3.4 Gespecialiseerde opleiding	
	3.5 Bijscholing	
	3.6 Autorisatie	
4.0	Soorten inspecties	
5.0	Inspectieschema	
	5.1 Prioritering van inspecties	
	5.2 Onaangekondigde inspecties	
6.0	Inspectieprocedures	
	6.1 Inspectieprocedures — voorafgaand aan de inspectie	
	6.2 Inspectieprocedures — tijdens de inspectie	
	6.2.1 Startvergadering	
	6.2.2 Inspectie van de faciliteiten	
	6.2.3 Controle van de documenten	
	6.2.4 Afsluitende vergadering	
	6.2.5 Inspectieaantekeningen	
	6.3 Inspectieprocedures — na de inspectie	
	6.3.1 Inspectierapport en corrigerende maatregelen	
	6.3.2 Erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning van weefselinstellingen	

7.0	Kwaliteitssysteem van de inspectiedienst	
	7.1 Systeemprestaties	
	7.2 Prestaties van de inspecteurs	
	7.3 Vaardigheden van de inspecteurs	
Bijlage 1	Verkrijging van weefsels of cellen en het testen van donoren	
Bijlage 2	Ontvangst, bewerking, bewaring en distributie	
Bijlage 3	Beoordeling van preparatietechnieken	
Bijlage 4	Evaluatie van risicobeoordelingsrapporten	
Bijlage 5	Invoer/uitvoer — controle van de technische voorschriften	
Bijlage 6	Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een dossier over een wefselinstelling	
Bijlage 7	Voorgesteld formaat voor een inspectiebevindingenformulier	
Bijlage 8	Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een inspectierapport voor inspecties van wefselinstellingen	
Bijlage 9	Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een dossier over de gebruikte preparatietechnieken	
Bijlage 10	Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een machtigingscertificaat	
Bijlage 11	Voor deze richtsnoeren geraadpleegde documenten	
Bijlage 12	Afkortingen en glossarium	

1.0 Inleiding

Artikel 7 van Richtlijn 2004/23/EG¹ bepaalt dat er inspecties van weefselinstellingen moeten worden verricht en dat weefselinstellingen passende controlemaatregelen moeten treffen om ervoor te zorgen dat de voorschriften van deze richtlijn worden nageleefd. In lid 5 van dit artikel wordt het volgende bepaald: ‘Er worden volgens de *comitologieprocedure* richtsnoeren opgesteld betreffende de voorwaarden voor de inspecties en controlemaatregelen en betreffende de opleiding en kwalificaties van de betrokken functionarissen, om op het gebied van competentie en uitvoering een consistent niveau te verkrijgen’.

Deze handleiding is bedoeld om de EU-lidstaten te ondersteunen bij de uitvoering van een aantal regelgevende taken die erop zijn gericht om te voldoen aan de Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG² and 2006/86/EG³. De handleiding heeft betrekking op:

- de inspectie, erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning van weefselinstellingen;
- de inspectie en machtiging van de condities voor de verkrijging van menselijke weefsels en cellen;
- de inspectie en machtiging van preparatietechnieken voor weefsels en cellen; en
- de inspectie en machtiging van in- en uitvoeractiviteiten.

De handleiding is bedoeld als ondersteuning van lidstaten die voor het eerst een dergelijke regelgevingssysteem opzetten. Ook moet de handleiding de standaardisering van reeds bestaande regelgevingssystemen in de Europese Unie bevorderen.

Het toepassingsgebied van deze handleiding is een afspiegeling van de drie met elkaar verband houdende richtlijnen inzake de kwaliteit en de veiligheid van menselijke weefsels en cellen die worden gebruikt voor transplantatie of bij geassisteerde conceptie.

¹ Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen (PB L 102 van 7.4.2008, blz. 48).

² Richtlijn 2006/17/EG van de Commissie van 8 februari 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft bepaalde technische voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen (PB L 38 van 9.2.2006, blz. 40).

³ Richtlijn 2006/86/EG van de Commissie van 24 oktober 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische voorschriften voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen (PB L 294 van 25.10.2006, blz. 32).

Delen van deze handleiding zijn relevant voor menselijke weefsels en cellen die bijvoorbeeld worden gebruikt als grondstof voor de vervaardiging van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (gentherapie, somatische celtherapie of weefselmanipulatie). In deze gevallen zijn de in bovengenoemde richtlijnen neergelegde wettelijke voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen van toepassing. Verordening (EG) nr. 1394/2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie⁴ is van toepassing sinds 30 december 2008. De lidstaten worden geadviseerd om een geïntegreerd systeem te ontwikkelen voor het beheer van hun regelgevende verantwoordelijkheden op het raakvlak tussen de sector van weefsel- en celinstellingen en de geneesmiddelsector (zoals de status van de locatie, inspectiepraktijken, het erkennings-, aanwijzings-, machtigings- of vergunningsproces, de traceerbaarheid van materialen en coderingssystemen).

2.0 Verantwoordelijkheden van de inspecteurs

Inspecteurs moeten van de bevoegde autoriteiten een duidelijk en schriftelijk mandaat ontvangen voor de specifieke taak die ze moeten verrichten en moeten de beschikking krijgen over een officieel identificatiemiddel. Ze moeten gedetailleerde informatie verzamelen die, in overeenstemming met het specifieke inspectiemandaat, aan de bevoegde autoriteit moet worden verstrekt.

Een inspectie is een steekproef, omdat inspecteurs tijdens één inspectie niet alle gebieden en documenten kunnen onderzoeken. Inspecteurs zijn niet verantwoordelijk voor eventuele tekortkomingen die tijdens de inspectie niet zijn ontdekt vanwege de beperkte tijd of een beperkte reikwijdte van de inspectie of omdat bepaalde processen/technieken tijdens de inspectie niet konden worden bekeken.

3.0 Kwalificaties en opleiding

3.1 Onderwijs en ervaring

Inspecteurs moeten ten minste:

- a) in het bezit zijn van een diploma, certificaat of ander bewijsstuk van afsluiting van een universitaire opleiding op het gebied van geneeskunde of biologie, of van een opleiding die door de betrokken lidstaat als gelijkwaardig wordt erkend;

⁴ Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121).

en

- b) praktijkervaring hebben op relevante gebieden in een weefsel-, cel- of bloedinstelling. Andere eerder opgedane ervaring mag ook als relevant worden meegeteld.

In uitzonderlijke gevallen kunnen de bevoegde autoriteiten besluiten dat de aanzienlijke relevante ervaring van een persoon hem of haar vrijstelt van voorwaarde a).

Inspecteurs moeten praktijkervaring hebben op relevante gebieden in een weefsel-, cel- of bloedinstelling. Andere eerder opgedane ervaring die ook als relevant kan worden beschouwd kan bijvoorbeeld zijn: passende ervaring in de farmaceutische industrie, of regelgevingservaring die is opgedaan in een functie bij een bevoegde autoriteit die bloedinstellingen of bloedbanken van ziekenhuizen, weefsel- en celinstellingen of medicinale producten inspecteert.

3.2 Persoonlijke kwaliteiten

Inspecteurs moeten over goede interpersoonlijke vaardigheden beschikken. Ze moeten communicatief onderlegd zijn, doelmatig kunnen discussiëren en debatteren, complexe problemen snel kunnen begrijpen en assertief kunnen optreden en daarbij een passend niveau van tact en professioneel gedrag kunnen handhaven.

Inspecteurs moeten een hoog niveau van persoonlijke integriteit en volwassenheid tonen, onbevooroordeeld zijn, complexe problemen kunnen begrijpen, over een goed oordeelsvermogen beschikken, assertief zijn, analytische vaardigheden hebben, vasthoudend zijn en beschikken over het vermogen om situaties op een realistische manier te beoordelen.

3.3 Introductieopleiding

Om in aanmerking te komen voor een functie bij een inspectie dienen inspecteurs aan te tonen dat ze over de benodigde kwalificaties en/of ervaring beschikken om de aan hen toevertrouwde taken naar behoren uit te voeren. Daarnaast moet worden erkend dat van inspecteurs gespecialiseerde vaardigheden worden verlangd. Daarom zal de inspectiedienst een introductieopleiding verzorgen, ongeacht de kwalificaties of eerdere ervaring van een inspecteur.

De introductieopleiding moet ten minste de volgende onderwerpen bestrijken:

- de activiteiten van weefselinstellingen (het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van weefsel);
- de systemen voor erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning in de lidstaat;
- de EU-richtlijnen betreffende weefsels en cellen;
- inspectietechnieken en -procedures, met inbegrip van praktische oefeningen;
- internationale kwaliteitssystemen (ISO en EN);
- het nationale gezondheidstelsel en weefsel- en celorganisaties in de lidstaat;
- de nationale wetgeving van de lidstaat;
- de organisatie van de nationale regelgevingsinstanties;
- internationale inspectie-instrumenten en andere relevante organen.

Inspecteurs moeten voortdurend worden bijgeschoold op de hierboven genoemde gebieden om op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen op technisch en wettelijk gebied.

3.4 Gespecialiseerde opleiding

Zoals hierboven is opgemerkt, zullen inspecteurs over het algemeen over een breed scala aan vaardigheden beschikken, die ze hebben ontwikkeld tijdens hun onderwijstraject, het behalen van kwalificaties, het opdoen van eerdere werkervaring en/of het volgen van aanvullende opleidingen. Het is echter onwaarschijnlijk dat inspecteurs van elk onderwerp dat te maken heeft met weefsels en cellen, evenveel kennis hebben. Er moet een procedure bestaan om de opleidingsbehoeften voor nieuwe en huidige werknemers te analyseren om ervoor te zorgen dat inspecteurs de inspecties overeenkomstig de vereiste normen kunnen uitvoeren.

Belangrijke gebieden waarop inspecteurs mogelijk een gespecialiseerde opleiding nodig hebben zijn onder meer:

- de algemene beginselen van weefsel- en celtransplantatie;
- basiskennis van in weefselinstellingen gebruikte technieken en apparatuur;
- de basisbeginselen van geassisteerde reproductietechnieken;
- basiskennis van regelgeving met betrekking tot medische hulpmiddelen;
- basiskennis van de geneesmiddelenwetgeving (met name de Verordening betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie);
- de opzet, de validatie en het onderhoud van essentiële omgevingsfactoren en apparatuur;
- systemen voor gegevensverwerking en -bescherming;
- doelmatige communicatie, waaronder conflictbeheer;
- algemene hygiëne;
- identificatie van en daaropvolgende maatregelen tegen illegale of frauduleuze activiteiten;
- laboratoriumtechnieken, diagnostische in-vitrotests (screeningtests en amplificatietechnieken voor nucleïnezuur);
- risicobeheer;
- specifieke nationale richtsnoeren/vereisten;
- overdraagbare ziekten;
- bewaking en toezicht.

Ook met betrekking tot de bovenstaande onderwerpen moeten inspecteurs voortdurend worden bijgeschoold om op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen op technisch en wettelijk gebied.

3.5 Bijscholing

Het bijscholingsprogramma moet een aantal (door de inspectiedienst vast te stellen) bijgewoonde inspecties omvatten. Inspecteurs in opleiding moeten eerst een bevoegde inspecteur een aantal inspecties zien uitvoeren, vervolgens zelf aan een aantal inspecties deelnemen en tot slot de leiding over een aantal inspecties krijgen onder toezicht van een bevoegde inspecteur.

3.6 Autorisatie

De bevoegdheid van de inspecteurs in opleiding moet door de bevoegde autoriteit worden bevestigd en gedocumenteerd, voordat ze bevoegd worden om inspecties te leiden.

De prestaties en de bevoegdheid van de inspecteurs in opleiding moeten periodiek worden geëvalueerd in het licht van de vereisten van het door de bevoegde autoriteit/inspectiedienst toegepaste kwaliteitssysteem.

4.0 Soorten inspecties

Er kunnen verschillende soorten inspecties worden uitgevoerd, afhankelijk van de activiteiten van de betrokken weefselinstelling en derde partijen. Dat kunnen inspecties ter plaatse zijn of administratieve documentencontroles. De inspecties kunnen het hele systeem bestrijken of gericht zijn op een of meer specifieke thema's (kwaliteitssystemen, bewerking van specifieke weefsels of cellen, bepaalde preparatietechnieken of een specifiek probleem, enz.).

Algemene systeemgeoriënteerde inspecties moeten ter plaatse worden verricht en alle processen en activiteiten omvatten, waaronder de organisatiestructuur, het beleid, de verantwoordelijkheden, het kwaliteitsbeheer, het personeel, de documentatie, de faciliteiten, de apparatuur, de contracten, het klachtenbeheer, terugroepingen, audits, enz.

- Algemene systeemgeoriënteerde inspecties moeten ten minste elke vier jaar worden uitgevoerd;
- Ze moeten worden uitgevoerd voordat een weefselinstelling wordt erkend, aangewezen, gemachtigd of een vergunning wordt verleend (de erkenning/aanwijzing/machtiging/vergunning mogelijk moet worden gebaseerd op een documentenonderzoek);
- Ze kunnen nodig zijn vanwege een significante afwijking van de initiële erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning (zoals een verandering in de activiteiten of de gebruikte preparatietechnieken);
- Ze kunnen ook nodig zijn als er een geschiedenis van tekortkomingen is (zoals ernstige ongewenste voorvallen of ernstige bijwerkingen).

Thematische inspecties moeten ter plaatse worden uitgevoerd en een of meer specifieke thema's bestrijken, zoals kwaliteitssystemen, de bewerking van specifieke weefsels of cellen, specifieke preparatietechnieken, enz.

Thematische inspecties moeten worden uitgevoerd:

- bij een tussentijdse evaluatie, tussen twee algemene systeemgeoriënteerde inspecties in;
- wanneer een preparatietechniek nieuw, complex of innovatief is of alleen in een bepaalde weefselinstelling wordt toegepast;
- wanneer er een belangrijke verandering in een van de specifieke thema's wordt gemeld;
- zo nodig, als er een specifieke tekortkoming is geconstateerd of een geschiedenis van tekortkomingen bestaat (zoals een of meer ernstige ongewenste voorvallen of ernstige bijwerkingen).

Administratieve documentencontroles worden niet ter plaatse verricht, maar op een aparte locatie, en kunnen alle processen en activiteiten bestrijken of betrekking hebben op een of meer specifieke thema's. Administratieve documentencontroles zullen zijn gebaseerd op een geactualiseerd dossier over de betrokken weefselinstelling. Ze kunnen worden gebruikt in de volgende situaties:

- om een initiële beoordeling van de activiteiten van een weefselinstelling te maken;
- bij de voorbereiding van inspecties ter plaatse;
- bij een tussentijdse evaluatie, tussen twee algemene systeemgeoriënteerde inspecties in, als er geen belangrijke veranderingen hebben plaatsgevonden.

Herinspecties kunnen nodig zijn als follow-up of als herbeoordeling, met als doel om de corrigerende maatregelen die na de vorige inspectie moesten worden genomen, te monitoren.

Daarnaast kunnen ook andere specifieke inspecties worden uitgevoerd:

Inspecties van laboratoria die donoren testen: Een beoordeling ter plaatse van de naleving van goede laboratoriumpraktijken op het gebied van kwaliteitscontrole maakt normaliter deel uit van deze inspecties. Deze inspecties kunnen worden uitgevoerd door een andere bevoegde autoriteit dan de bevoegde autoriteit die verantwoordelijk is voor de inspectie van weefselinstellingen, afhankelijk van de situatie in elke lidstaat. Wanneer het onderzoekslaboratorium onderdeel van een weefselinstelling is, kunnen ze echter ook onderdeel zijn van een algemene systeemgeoriënteerde inspectie of een thematische inspectie.

Inspecties van derde partijen: De bevoegde autoriteiten moeten inspecties ter plaatse van derde partijen uitvoeren, met name wanneer uit een risicobeoordeling blijkt dat dit passend is. Inspecties van derde partijen moeten worden overwogen in de volgende situaties, bijvoorbeeld:

- wanneer derde partijen, zoals een commerciële weefselbewerkingsinrichting, een centrale organisatie voor de selectie van weefseldonoren en/of verkrijgingsorganisatie of een ingehuurd sterilisatiebedrijf, optreden als leveranciers van essentiële diensten aan een significant aantal weefselinstellingen;
- wanneer derde partijen optreden als leveranciers van essentiële diensten aan één weefselinstelling, maar die instelling een groot volume aan weefsels of cellen levert;
- wanneer bij de inspectie van een weefselinstelling een hoge mate van niet-naleving van de schriftelijke overeenkomst door de derde partij wordt geconstateerd.

Gezamenlijke inspecties: Bepaalde omstandigheden, waaronder beperkte aanwezigheid van middelen of deskundigheid, kunnen een lidstaat doen overwegen om een andere

bevoegde autoriteit in de EU te verzoeken om in samenwerking met functionarissen van de verzoekende lidstaat gezamenlijke inspecties op zijn grondgebied uit te voeren.

5.0 Inspectieschema

Bevoegde autoriteiten moeten de reeks inspecties van tevoren plannen. Ze moeten een programma opstellen en ervoor zorgen dat de geplande frequentie van de inspecties van individuele weefselinstellingen kan worden gerealiseerd. Er moeten voldoende middelen worden vrijgemaakt om het vastgestelde inspectieprogramma naar behoren uit te voeren.

Richtlijn 2004/23/EG bepaalt dat het tijdsverloop tussen twee inspecties van een weefselinstelling niet meer dan twee jaar mag zijn. In de richtlijn wordt aanbevolen om ten minste elke vier jaar een algemene systeemgeoriënteerde inspectie uit te voeren die alle activiteitengebieden bestrijkt. In het tijdsverloop tussen twee algemene systeemgeoriënteerde inspecties kan een thematische inspectie worden uitgevoerd die zich concentreert op een specifiek thema of proces (misschien in verband met eerder gerapporteerde tekortkomingen of nieuwe activiteiten). Als er sinds de laatste inspectie ter plaatse geen belangrijke veranderingen hebben plaatsgevonden kan een administratieve documentencontrole worden uitgevoerd.

5.1 Prioritering van inspecties

De inspecties moeten in overeenstemming met gedocumenteerde criteria en op basis van een risicobeoordeling worden gepland. Bij routinematige inspecties moeten deze planningscriteria worden gekoppeld aan de volgende indicatoren:

- de complexiteit van de werkzaamheden op de locatie waar de inspectie plaatsvindt;
- de naleving van de bestaande regelgeving (als vermeld in de volledige dossier over de betrokken weefselinstelling);
- bewijs van prestaties in het verleden (zoals het aantal tekortkomingen dat bij eerdere inspecties is geconstateerd);
- het aantal gerapporteerde ernstige ongewenste voorvallen/ernstige bijwerkingen of verordende terugroepingen;
- het volume van de activiteiten, met inbegrip van belangrijke veranderingen.

5.2 Onaangekondigde inspecties

Wanneer er voldoende bewijs of informatie is om dit te rechtvaardigen, kunnen de inspecties ook worden georganiseerd zonder dat de weefselinstelling daarvan van tevoren in kennis wordt gesteld. Criteria voor het uitvoeren van dergelijke onaangekondigde inspecties zouden bijvoorbeeld kunnen zijn: een vermoeden dat er illegale of frauduleuze handelingen plaatsvinden, ernstige schendingen van de wettelijke voorschriften die een risico vormen voor donoren of ontvangers, een ernstige bijwerking die tot de dood van een patiënt kan leiden, een grootschalige terugroeping van producten, enz.

6.0 Inspectieprocedures

In dit hoofdstuk worden algemene richtsnoeren gegeven voor de procedures die bij elk type inspectie moeten worden gevolgd. De bijlagen 1 tot en met 5 bevatten technische richtsnoeren voor de wijze waarop de naleving van de specifieke technische voorschriften voor de verkrijging van weefsels en cellen en het testen van donoren (bijlage 1), de ontvangst, bewerking, bewaring en distributie (bijlage 2), de beoordeling van preparatietechnieken (bijlage 3), de evaluatie van risicobeoordelingsrapporten (bijlage 4) en de invoer/uitvoer (bijlage 5) moet worden gecontroleerd.

6.1 Inspectieprocedures — voorafgaand aan de inspectie

Rekening houdend met het type inspectie moet een besluit worden genomen over de samenstelling van het team.

Een inspectie kan door één enkele inspecteur worden verricht, wanneer in de risicobeoordeling die voorafgaand aan de inspectie door de bevoegde autoriteiten is gemaakt, is vastgesteld dat de weefselinstelling een geschikte instelling is om door één persoon te worden geïnspecteerd. Over het algemeen moeten inspecties door slechts één inspecteur echter worden vermeden.

Indien de middelen dit toestaan, moet het team worden samengesteld uit leden met verschillende deskundigheid. Ten minste één van de inspecteurs moet een competentieniveau hebben dat overeenkomt met de in artikel 17 van Richtlijn 2004/23/EG neergelegde minimumeisen en -kwalificaties waaraan de voor de weefselinstelling verantwoordelijke persoon moet voldoen, of het onderwijs en de opleiding hebben genoten die nodig zijn om de locatie te inspecteren.

Indien nodig kunnen inspecteurs voor een bepaalde inspectie verzoeken om bijstand van een technisch deskundige (bijvoorbeeld in stamceltechnologieën of geassisteerde reproductietechnologieën) of andere deskundigen (bijvoorbeeld op juridisch of medisch gebied). De deskundigen moeten beschikken over specialistische kennis op het gebied waarop de inspectie betrekking heeft. De rol van de deskundige bestaat er niet in dat hij of zij inspecteert, maar dat hij of zij de inspecteur adviseert over technische aangelegenheden. De rol van de deskundigen in het team moet duidelijk worden omschreven in formele documenten en de deskundigen moeten een geheimhoudingsverklaring en een verklaring dat ze geen conflicterende belangen hebben, ondertekenen. De deskundigen moeten worden geïnformeerd over het beleid van de inspectiedienst inzake de uitvoering van inspecties.

Voordat de inspectie wordt uitgevoerd moet het team zich verdiepen in de te inspecteren organisatie. Dit verdiepen moet ten minste de volgende elementen omvatten:

- bestudering van het dossier over de weefselinstelling om de huidige stand van zaken met betrekking tot de naleving van de EU-richtlijnen betreffende weefsels en cellen en alle relevante nationale wetgeving te beoordelen;
- bestudering van het dossier over de gebruikte preparatietechnieken;
- doornemen van de rapporten van eerdere inspecties, indien van toepassing;
- doornemen van de afwijkingen (veranderingen ten opzichte) van de machtiging van de weefselinstelling, indien van toepassing;
- specifieke kleding/vaccinatie-eisen om toegang te krijgen tot de weefselinstelling;
- doornemen van de follow-upmaatregelen (indien van toepassing) naar aanleiding van eerdere in inspecties;

- doornemen van de terugroepingen van weefsels en/of cellen sinds de vorige inspectie, indien van toepassing;
- bestudering van alle relevante ernstige ongewenste voorvallen of ernstige bijwerkingen die zijn gerapporteerd sinds de vorige inspectie, indien van toepassing;
- doornemen van nationale normen of richtsnoeren die van toepassing zijn op de te inspecteren locatie;
- het volume van de activiteiten, met inbegrip van belangrijke veranderingen.

Voor de uit te voeren inspectie kan een inspectieplan worden opgesteld. Hierin moeten alle punten die tijdens het onderzoek voorafgaand aan de inspectie naar voren zijn gekomen en die specifieke inspectie vereisen, worden vermeld, alsmede alle relevante zaken die tijdens de bestudering van het dossier van de weefselinstelling zijn opgemerkt, om er zeker van te zijn dat ze tijdens de inspectie zullen worden besproken en beoordeeld.

Het is een aanbevolen praktijk om de te inspecteren organisatie van tevoren in kennis te stellen van:

- de doelstellingen en de reikwijdte van de inspectie, in het licht van eerdere inspecties, waaronder de inspectie van verkrijgingsinstellingen, indien relevant;
- de personen van wie de aanwezigheid tijdens de inspectie is vereist; wanneer speciale processen/technieken worden geïnspecteerd, moeten de personen die direct verantwoordelijk zijn voor die processen/technieken, aanwezig zijn;
- de identiteit van de leden van het inspectieteam en hun individuele rollen;
- de datum, het tijdstip en de locatie van de inspectie;
- de eenheden van de organisatie die zullen worden geïnspecteerd;
- het verwachte tijdstip en de verwachte duur van elke belangrijke inspectieactiviteit (gebouw, processen, enz.);
- een overzicht van de belangrijkste documenten die tijdens de inspectie beschikbaar moeten zijn voor inzage;
- het schema voor de startvergadering en de afsluitende vergadering;
- het schema (bij benadering) voor de toezending van het schriftelijke inspectierapport;
- de mogelijkheid dat, indien van toepassing, de resultaten van de inspectie kunnen worden gedeeld met andere regelgevers van dezelfde of een andere bevoegde autoriteit.

6.2 Inspectieprocedures — tijdens de inspecties

De inspecteurs moeten ernaar streven om tijdens de inspectie een constructieve sfeer te scheppen. Ze moeten zich bewust zijn van hun invloed op besluitvormingsprocessen. Ze moeten vragen beantwoorden, maar vermijden om de rol van consultant aan te nemen. De taken van de inspecteurs beperken zich echter niet tot uitsluitend het constateren van overtredingen, tekortkomingen en discrepanties; ze moeten hun bevindingen vergezeld laten gaan van instructieve en motiverende opmerkingen.

Inspecties kunnen de normale werkpatronen in de geïnspecteerde organisaties verstoren. Inspecteurs moeten er daarom goed op letten dat ze geen weefsels of cellen in gevaar brengen en ze moeten op een zorgvuldige, geplande manier te werk gaan.

De inspecteurs zullen toegang tot vertrouwelijke informatie hebben. Ze moeten op een integere en zeer zorgvuldige manier met deze informatie omgaan en zich daarbij houden aan de wettelijke voorschriften met betrekking tot de bescherming van de vertrouwelijkheid en de bekendmaking van gegevens met het oog op de bescherming van de volksgezondheid.

In bepaalde gevallen kunnen inspecteurs kopieën maken van documenten die nuttig kunnen zijn bij het opstellen van het initiële inspectierapport of die als bewijs van bepaalde bevindingen kunnen dienen. In sommige lidstaten mogen inspecteurs, om bewijs te vergaren, ter plaatse foto's of video's maken zolang ze het proces niet verstoren of de kwaliteit en de veiligheid van de weefsels of cellen niet aantasten.

6.2.1 Startvergadering

Inspecties moeten beginnen met een startvergadering waarin het inspectieteam normaal gesproken het management en het relevante personeel van de organisatie ontmoet, inclusief de verantwoordelijke persoon. Deze vergadering heeft ten doel om het team en eventuele toegevoegde functionarissen of specialisten te introduceren en het inspectieplan (dat onaangekondigd kan worden gewijzigd) te bespreken.

Tijdens de startvergadering moet het inspectieteam:

- het doel en de reikwijdte van de inspectie beschrijven;
- de managementstructuur van de organisatie doornemen (organisatieschema);
- vaststellen welke documenten tijdens de inspectie nodig zijn (hoewel in deze fase alle documenten beschikbaar moeten zijn), afhankelijk van de activiteiten/gebieden waarop de inspecteurs zich willen concentreren;
- bevestigen dat alle informatie als vertrouwelijk zal worden behandeld;
- uitleggen of tekortkomingen meteen bij de constatering ervan of tijdens de vergadering aan het eind van de dag worden gemeld of pas tijdens de afsluitende vergadering.

Het team van de weefselinstelling moet, indien daarom wordt verzocht:

- het kwaliteitssysteem beschrijven;
- de organisatiestructuur en de operationele procedures beschrijven;
- elke stap in het proces uitleggen, van de verkrijging tot de bewerking en de distributie;
- uitleg geven over belangrijke veranderingen in de inrichting, de apparatuur, de bewerking en de processen/technieken sinds de vorige inspectie;
- uitleggen, als deze informatie niet al aan de bevoegde autoriteit is verstrekt, hoe tekortkomingen zijn aangepakt;
- aangeven welke personen het inspectieteam tijdens de inspectie zullen vergezellen;
- de inspecteurs indien nodig een ruimte toewijzen; wanneer de inspectie wordt uitgevoerd door een team, zal een afzonderlijke ruimte nodig zijn voor de debriefing van het team.

Een snelle rondgang door de faciliteit onmiddellijk na de startvergadering kan nuttig zijn om het team bekend te maken met de locatie en met eventuele belangrijke veranderingen sinds de vorige inspectie. Deze rondgang kan echter niet als vervanging dienen van de gedetailleerde bezichtiging van de faciliteiten later tijdens de inspectie. In sommige

gevallen kan het nodig zijn om in deze fase bepaalde activiteiten te bekijken die niet zullen plaatsvinden wanneer het gebied op een later moment in de inspectie wordt bezocht.

6.2.2 Inspectie van de faciliteiten

De inspectie moet een gedetailleerde bezichtiging van de faciliteiten omvatten om te zien of de indeling en de opzet van de voorzieningen en de apparatuur, als beschreven in het dossier over de weefselinstelling, passend zijn en of de wijze waarop ze worden gebruikt geschikt is voor de activiteiten waarvoor ze zijn bedoeld. Alle veranderingen sinds de vorige inspectie moeten worden bekeken. Normaliter volgen de inspecteurs stap voor stap het proces van de activiteiten waarvoor de weefselinstelling is of zal worden gemachtigd, rekening houdend met de gedetailleerde bepalingen van de Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG en 2006/86/EG. Soms, als er bijzondere problemen of vereisten zijn, is het passend dat het team zich op één afdeling van de organisatie concentreert. Ook de relevante dienstverleningsgebieden moeten worden bezichtigd, zoals de water-, stoom- of ventilatiesystemen en de technische ondersteuning.

Tijdens de bezichtiging van de faciliteiten moeten de inspecteurs hun waarnemingen altijd met de relevante personeelsleden, supervisors en bedieners van de apparatuur delen om feiten vast te stellen, punten van zorg aan te geven en de kennis en de competentie van het personeel te beoordelen.

6.2.3 Controle van de documenten

Het documentatiesysteem, waaronder de specificaties, de preparatietechnieken, de instructies voor het vervoer en de verpakking en de procedures en dossiers met betrekking tot de verschillende processen, de kwaliteitscontrole en de distributie, moet worden gecontroleerd door geselecteerde voorbeelden te bestuderen, zowel tijdens het gebruik als na de vorming van volledige dossiers.

Een algemene systeemgeoriënteerde inspectie zal normaal gesproken de bestudering van het gedocumenteerde kwaliteitssysteem voor de activiteiten waarvoor machtiging is verleend of gevraagd, omvatten, waaronder de volgende indicatieve lijst van elementen:

- functiebeschrijvingen, het organisatieschema, de rol van de verantwoordelijke persoon en de speciaal benoemde arts⁵;
- de opleiding van het personeel, waaronder een initiële/introductieopleiding, een omscholingsplan en een bekwaamheidsbeoordeling;
- controle van de documenten, waaronder de naleving (zoals controle van veranderingen) van standaardpraktijkvoorschriften;
- validatie(processen) en kwalificaties (apparatuur en inrichting);
- preventieve onderhoudsprogramma's (apparatuur en inrichting);
- documentatie en planning van het testen van de steriliteit en de luchtkwaliteit;
- selectiecriteria voor leveranciers, indien relevant;
- contracten met derde partijen en leveranciers;
- interne auditsystemen, zelfinspecties en corrigerende en preventieve maatregelen;

⁵ Elke weefselinstelling moet zich kunnen wenden tot een speciaal benoemde arts die adviseert over en toezicht uitoefent op de werkzaamheden van de instelling, zoals de selectie van donors, de beoordeling van de klinische gegevens van gebruikte weefsels en cellen en daar waar nodig de interactie met klinische gebruikers.

- het beheer van de afwijzing, bewaring en vernietiging van donormateriaal in gevallen dat dit materiaal niet geschikt is voor toepassing op de mens;
- het beheer van klachten, niet-naleving van de wet- en regelgeving, ernstige bijwerkingen, ernstige ongewenste voorvallen, terugroepingen en noodplannen voor de beëindiging van activiteiten;
- de traceerbaarheid, behandeling en vertrouwelijkheid van gegevens;
- invoer/uitvoer;
- het bijhouden van registers: jaarverslag over de activiteiten en jaarverslag over de bewaking.

De verantwoordelijke persoon moet worden geïnterviewd en er moet een kritische beoordeling worden gemaakt van zijn of haar rol.

Uitbestede werkzaamheden en de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen moeten duidelijk worden vastgelegd. Contracten moeten worden gecontroleerd op de naleving van de nationale wetgeving tot omzetting van de Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG en 2006/86/EG.

Tijdens de inspectie moeten een beoordeling worden gemaakt van de procedure voor het registreren van ernstige ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen en het systeem voor het terugroepen van binnen en buiten de lidstaat gedistribueerde weefsels en cellen. Alle meldingen van ernstige ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen moeten worden onderzocht en besproken.

Het systeem voor het uitvoeren van zelfinspecties in de organisatie moet worden bestudeerd. Hoewel de verslagen zelf normaal gesproken niet door de inspecteurs hoeven te worden gelezen, kan het controleren van het audit/zelfinspectieschema van het voorgaande jaar nuttig zijn om te bevestigen dat de audits op bevredigende wijze zijn voltooid. Dit kan worden opgevolgd door het logboek van corrigerende en preventieve maatregelen te controleren om vast te stellen of deze naar aanleiding van de audits/zelfinspecties genomen maatregelen naar behoren zijn uitgevoerd.

De procedures voor het controleren van de in- en uitvoer van weefsels en cellen (indien relevant) moeten worden beoordeeld en de documenten met betrekking tot individuele gevallen moeten worden bestudeerd. In bijlage 5 worden technische richtsnoeren voor de inspectie van in- en uitvoer gegeven.

Thematische inspecties zullen bestudering van de documenten met betrekking tot het desbetreffende thema omvatten.

In het geval van procesgerelateerde inspecties zullen de specifieke documenten met betrekking tot een of meer voltooide of onvoltooide processen voor de preparatie van specifieke weefsels of cellen moeten worden beoordeeld, onder meer op:

- de naleving van het dossier over de gebruikte preparatietechnieken (zie bijlage 9);
- de traceerbaarheid en lokalisering van donoren en weefsels/cellen (met inbegrip van het gehanteerde coderingssysteem);
- de procesvalidatie;
- de bewerkingsinstructies (standaardpraktijkvoorschriften) en de registers;

- de procedures voor de vrijgave;
- de specificaties en gegevens over de kwaliteitscontrole van grondstoffen, intermediaire en voltooide weefsels en cellen, andere materialen, reagentia en technische hulpmiddelen;
- de verpakking en etikettering;
- de distributie.

6.2.4 Afsluitende vergadering

Wanneer de inspectie is voltooid, moeten de inspecteurs hun bevindingen samenvatten in een afsluitende vergadering met vertegenwoordigers van de organisatie, normaliter de verantwoordelijke persoon, de persoon die verantwoordelijk is voor het kwaliteitssysteem (indien relevant) en door de verantwoordelijke persoon uitgenodigde personeelsleden. De afsluitende vergadering is een belangrijk onderdeel van de inspectie. De tekortkomingen die tijdens de inspectie zijn geconstateerd moeten duidelijk worden beschreven en, wanneer de standaardpraktijkvoorschriften van de bevoegde autoriteit dat vereisen, schriftelijk aan de organisatie worden meegedeeld. Bijlage 7 bevat een voorgesteld standaardformaat. De ernst van de geconstateerde tekortkomingen moet mondeling worden toegelicht. De feiten en objectieve bewijzen die de waarnemingen ondersteunen, met name de feiten en bewijzen die betrekking hebben op belangrijke of essentiële bevindingen, moeten tijdens deze vergadering worden beschreven. De organisatie kan, wanneer ze dat wil, initiële voorstellen voor corrigerende maatregelen voorleggen en bespreken. Voor zover mogelijk moeten alle relevante waarnemingen tijdens deze vergadering worden gemeld, zodat de organisatie zo snel mogelijk kan beginnen met de tenuitvoerlegging van de nodige corrigerende maatregelen. Tekortkomingen moeten worden gemeld onder verwijzing naar de nationale wetgeving waarin de drie richtlijnen betreffende weefsels en cellen zijn omgezet. In het geval van essentiële tekortkomingen die een onmiddellijk risico voor de gezondheid en veiligheid van donoren en ontvangers van weefsel of cellen vormen, moet de inspectiedienst bevoegdheden aan de inspecteurs delegeren om de onmiddellijke quarantaine en/of de stopzetting van de toelevering en, indien van toepassing, de terugroeping van de betrokken menselijke weefsels of cellen te verordenen. In dergelijke bijzondere omstandigheden moeten de relevante standaardpraktijkvoorschriften van de bevoegde autoriteit worden gevolgd.

6.2.5 Inspectieaantekeningen

De inspectierapporten moeten zijn gebaseerd op de tijdens de inspectie gemaakte aantekeningen. Deze aantekeningen moeten worden beheerd in overeenstemming met de door de bevoegde autoriteit gespecificeerde praktijken. Bijlage 7 bevat een formulier dat kan worden gebruikt om de bevindingen te registreren.

6.3 Inspectieprocedures — na de inspectie

6.3.1 Inspectierapport en corrigerende maatregelen

Een schriftelijk inspectierapport moet algemene informatie over de weefselinstelling, een beschrijving van de inspectie en de opmerkingen en conclusies die uit de inspectie voortvloeien bevatten. Het rapport moet ook een verwijzing naar het dossier over de weefselinstelling bevatten, samen met eventuele correcties van het dossier die naar aanleiding van de inspectie zijn voorgesteld.

Bijlage 8 bevat een voorgesteld standaardformaat voor het rapport. Onderdeel hiervan is een standaardkwalificering van tekortkomingen. De bevindingen van de inspectie kunnen uit dit rapport worden overgenomen en per brief aan de weefselinstelling worden meegedeeld, of het hele rapport kan aan de weefselinstelling worden gezonden, afhankelijk de interne procedures van de bevoegde autoriteit.

In de conclusies van het rapport moeten de vastgestelde tekortkomingen duidelijk worden omschreven en worden gekwalificeerd als essentieel, belangrijk of anders (op basis van de in bijlage 8 verstrekte definities). Om de consistentie met andere inspecties te waarborgen gebeurt dit normaliter bij de inspectiedienst. Er moet een datum worden vastgesteld waarop de weefselinstelling voorstellen en een tijdschema voor de correctie van de in het rapport vermelde tekortkomingen (actieplan) moet hebben ingediend. De inspecteurs moeten het voorgestelde actieplan evalueren en op basis van deze evaluatie en in overeenstemming met het specifieke mandaat van de inspectie de bevoegde autoriteit een aanbeveling doen, waarin duidelijk wordt verklaard of de weefselinstelling voldoet aan de nationale wetgeving tot omzetting van de Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG en 2006/86/EG.

De weefselinstelling moet schriftelijk van het besluit in kennis worden gesteld.

In bepaalde gevallen kan het inspectieteam overwegen om, alvorens een aanbeveling te doen, een tweede bezoek aan de locatie te brengen (nieuwe inspectie) of om aanvullende informatie over de corrigerende maatregelen te vragen. De actie die de bevoegde autoriteit zal ondernemen, zal afhangen van de aard en de omvang van eventuele tekortkomingen en de adequaatheid van het actieplan voor corrigerende maatregelen, in het licht van de EU-richtlijnen en de brede kennis die bij de bevoegde autoriteit aanwezig is over de bestaande praktijken van alle soorten weefselinstellingen.

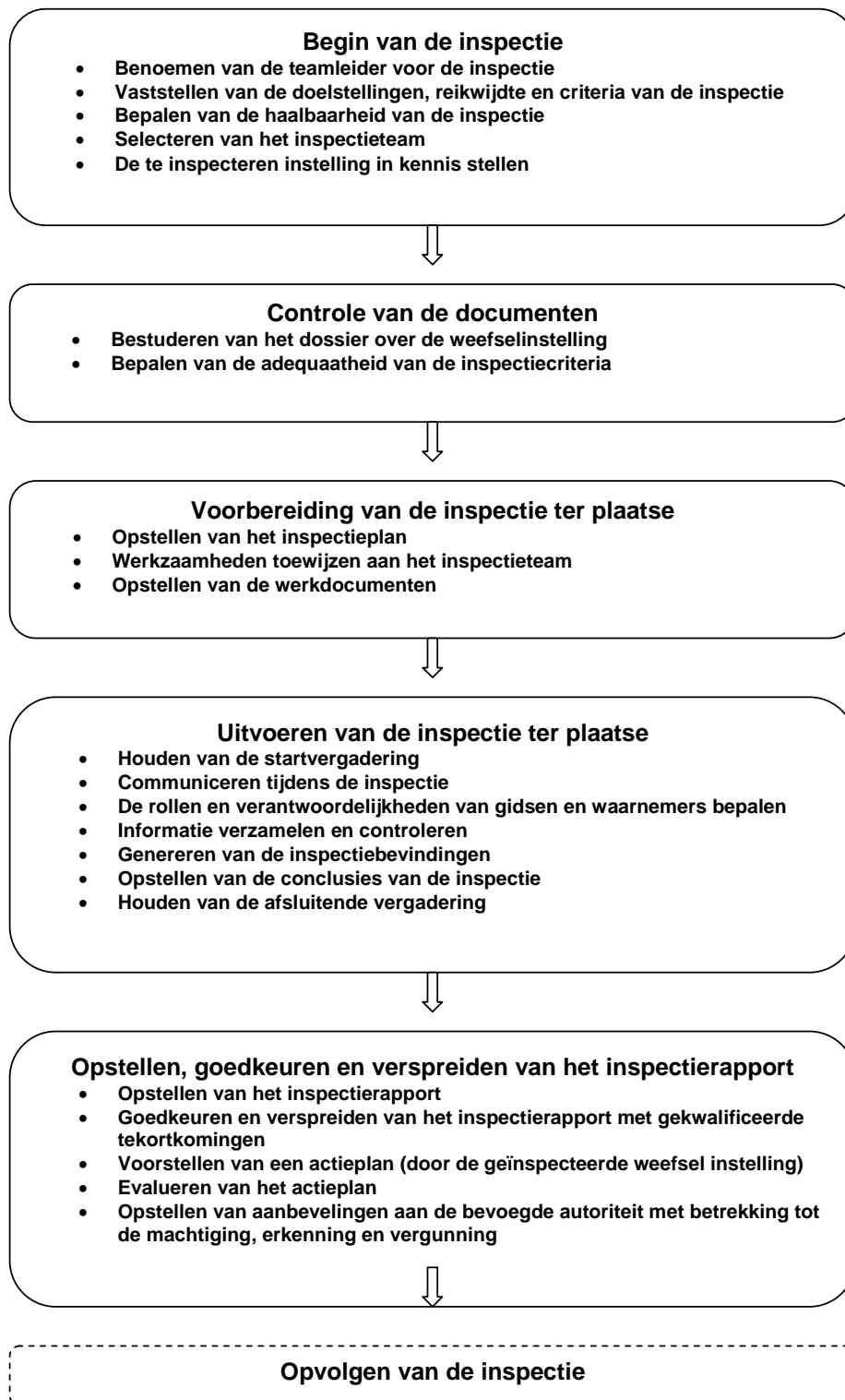
6.3.2 Erkenning, aanwijzingen, machtiging of vergunning aan weefselinstellingen

In overeenstemming met artikel 6 van Richtlijn 2004/23/EG moeten weefselinstellingen door de bevoegde autoriteit worden erkend, aangewezen, gemachtigd of een vergunning worden verleend voor de werkzaamheden die ze uitvoeren.

In bijlage 10 wordt een formaat voor een machtigingscertificaat voorgesteld, dat is opgesteld op basis van de bepalingen van de Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG en 2006/86/EG. Dit formaat kan de door artikel 10 van Richtlijn 2004/23/EG vereiste instelling van een openbaar register van weefselinstellingen door de bevoegde autoriteit en de oprichting van een netwerk dat de registers van de nationale weefselinstellingen met elkaar verbindt (artikel 10, lid 3) vergemakkelijken. Het voorgestelde formaat bevat alleen de informatie die minimaal in het certificaat en in het register van gemachtigde weefselinstellingen van de bevoegde autoriteit moet worden vermeld. Om aan de eigen eisen van de bevoegde autoriteit te voldoen kan aanvullende informatie worden toegevoegd. Deze informatie zal niet worden gepubliceerd in het openbare register, maar zal worden opgenomen in het nationale register dat de bevoegde autoriteit bijhoudt. Dit formaat kan worden gebruikt ongeacht of de bevoegde autoriteit de initiële erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning baseert op inspecties ter plaatse.

Elke bevoegde autoriteit moet op verzoek van een andere bevoegde autoriteit een kopie van het machtigingscertificaat van een weefselinstelling verstrekken.

Figuur 1: Inspectieproces



7.0 Kwaliteitssysteem van de inspectiedienst

Alle bevoegde autoriteiten moeten beschikken over een kwaliteitssysteem dat bestaat uit standaardpraktijkvoorschriften en een passend intern auditsysteem. De bevoegde autoriteiten moeten hun inspectiesystemen regelmatig evalueren op basis van de door hen vastgestelde procedures. Hieronder wordt informatie gegeven die nuttig kan zijn voor de ontwikkeling van het kwaliteitssysteem.

7.1 Systemprestaties

Elke bevoegde autoriteit stelt haar eigen indicatieve lijst vast. De volgende prestatie-indicatoren moeten in elk geval regelmatig worden geëvalueerd:

- het aantal uitgevoerde inspectiebezoeken per jaar;
- het aantal instellingen dat per jaar wordt erkend/aangewezen/gemachtigd/waaraan een vergunning wordt verleend;
- de gemiddelde tijdsduur tussen de inspectie en de presentatie van het eindrapport;
- het aantal beoordeelde processen per jaar;
- het aantal gemachtigde processen per jaar;
- de gemiddelde tijdsduur tussen een aanvraag voor de machtiging van een proces/techniek tot de presentatie van het eindrapport;
- een vergelijking met de resultaten van latere inspecties.

7.2 Prestaties van de inspecteurs

De prestaties van inspecteurs en deskundigen, indien daarvan gebruik wordt gemaakt, moeten jaarlijks worden geëvalueerd. Een vaststelling van de opleidingsbehoeften moet onderdeel van deze evaluatie zijn. Enkele belangrijke prestatie-indicatoren die kunnen worden gebruikt om de prestaties van de inspecteurs regelmatig te evalueren, zijn:

- het aantal inspecties dat elke inspecteur per jaar heeft uitgevoerd;
- het aantal instellingen dat per jaar door elke inspecteur wordt erkend/aangewezen/gemachtigd/waaraan een vergunning wordt verleend (indien van toepassing);
- de gemiddelde tijd die elke inspecteur nodig heeft om na de inspectie het eindrapport te schrijven;
- het aantal door elke inspecteur beoordeelde processen per jaar (indien van toepassing);
- het aantal door elke inspecteur gemachtigde processen per jaar (indien van toepassing).

7.3 Vaardigheden van de inspecteurs

Het systeem moet een periodieke evaluatie omvatten, die bijvoorbeeld kan worden uitgevoerd door ervaren of gespecialiseerde inspecteurs die als waarnemer bij de inspectiebezoeken aanwezig zijn, van de vaardigheden van de inspecteurs op de volgende gebieden:

- de reikwijdte en diepte van de inspectie;
- het vermogen om tekortkomingen te herkennen;

- het vermogen om de ernst van tekortkomingen te beoordelen;
- de aanbevolen maatregel(en);
- de doelmatigheid waarmee de maatregel(en) waartoe is besloten worden uitgevoerd.

Opmerking: deze indicatoren moeten worden aangepast aan het type, de omvang en de complexiteit van de geïnspecteerde weefselinstellingen.

Bijlage 1: Verkrijging van weefsels of cellen en het testen van donoren

Verkrijging

Inspecteurs moeten controleren of de verkrijgingsorganisatie voldoet aan de voorschriften die zijn neergelegd in Richtlijn 2006/17/EG en aan de uitvoeringsmaatregelen in de lidstaat.

De donatie- en verkrijgingspraktijken kunnen indirect of direct worden gecontroleerd:

- indirect door deze diensten bij de weefselinstelling te auditen;
- direct door middel van een specifieke inspectie ter plaatse bij de organisatie waar deze activiteiten plaatsvinden.

De volgende methoden worden aanbevolen om na te gaan of aan bovengenoemde voorschriften wordt voldaan:

Controle van documenten

- organisatieschema: functiebeschrijvingen, kwalificaties en competenties van de benoemde arts en kwalificaties en opleiding van het personeel;
- machtiging en erkenning van de voorwaarden voor verkrijging (wanneer de bevoegde autoriteit niet verantwoordelijk is voor de machtiging);
- donorregisters: standaardpraktijkvoorschriften en registers;
- verkrijgingsproces: standaardpraktijkvoorschriften en registers;
- standaardpraktijkvoorschriften voor de controle van de identiteit van de donor;
- standaardpraktijkvoorschriften voor de beoordeling van de selectiecriteria voor overleden (met kloppend hart of met niet-kloppend hart) en levende donoren;
- standaardpraktijkvoorschriften voor de verkrijging van bloedmonsters voor serologische en/of NAT-tests van donoren, de identificatie en behandeling van monsters en de validatie en beoordeling van de laboratoriumtests;
- standaardpraktijkvoorschriften voor de verpakking, de etikettering en het vervoer, indien van toepassing;
- systeem voor de traceerbaarheid (zoals codering van de verkregen weefsels en cellen);
- begeleidende documenten van de weefsels en cellen die naar de weefselinstelling gaan;
- standaardpraktijkvoorschriften voor het beheer van ernstige ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen.

Gesprekken met personeelsleden

- Gesprekken met geselecteerde personeelsleden om hun kennis en begrip van de procedures en de adequaatheid van hun opleiding te beoordelen.

Waarnemingen en onderzoeken

- De inspecteurs moeten controleren of de selectie en de evaluatie van donoren door naar behoren opgeleid personeel conform de standaardpraktijkvoorschriften zijn uitgevoerd en tot in detail zijn geregistreerd. De registers van de selectie en screening van donoren moeten door de inspecteurs worden gecontroleerd, waarbij moet worden gekeken naar de naleving van de eisen met betrekking tot de identificatie van de donor, gedetailleerde gegevens over de verleende toestemming, de verstrekte informatie, de medische anamnese, de beoordeling van selectiecriteria en gedragsrisico's, een gedetailleerd lichamelijk onderzoek en de beoordeling van de resultaten van de laboratoriumtests.
- De inspecteurs moeten controleren of er bewijs is dat er in het geval van levende donoren in overeenstemming met bijlage I bij Richtlijn 2006/17/EG persoonlijke gesprekken worden gehouden.
- De inspecteurs moeten controleren of in het geval van overleden donoren de oorzaak, het tijdstip en de omstandigheden van het overlijden zijn geregistreerd. Ook moeten ze bevestigen dat aan de nationale en lokale eisen voor de bevestiging van het overlijden van een persoon is voldaan, voordat de weefselverkrijging begon.
- De inspecteurs moeten door middel van een aselechte steekproef een aantal dossiers van donoren selecteren om te bevestigen dat de weefselinstelling de in bijlage I bij Richtlijn 2006/17/EG neergelegde uitsluitingscriteria voor donoren aanhoudt. Deze controle moet bevestigen dat de gedragshistorie (die relevant is in verband met een verhoogd risico op de overdracht van ziekten) is gecontroleerd. Speciale aandacht moet worden besteed aan tumoren, infecties en risicofactoren voor overdraagbare ziekten.
- De inspecteurs moeten nagaan of alle verplichte biologische tests zijn uitgevoerd in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving. In het geval van overleden donoren moeten vóór het overlijden, of, indien dit niet mogelijk was, binnen 24 uur na het overlijden bloedmonsters zijn afgenomen. In het geval van levende donoren moeten bloedmonsters zijn afgenomen op het moment van de donatie, of, indien dit niet mogelijk was, binnen zeven dagen na de donatie.
- De inspecteurs moeten controleren of bloedmonsters die worden gebruikt voor het uitvoeren van tests, niet zijn gedilueerd door eerdere transfusies of infusies, wat de tests ongeldig zou maken.
- Verkrijgingsvoorwaarden: de inspecteurs moeten controleren of de verkrijging van weefsels en cellen in daarvoor geschikte ruimten wordt uitgevoerd door opgeleid personeel en dat gekwalificeerde apparatuur en de in de in standaardpraktijkvoorschriften tot in detail beschreven methoden worden gebruikt. De faciliteiten moeten over een speciale ruimte voor overleden donoren beschikken. De inspecteurs moeten controleren of passende procedures en aseptische technieken voor de ontsmetting en reiniging worden gevolgd om kruisbesmetting of een verhoogde verontreiniging te voorkomen. Er moet zo veel mogelijk gebruik worden gemaakt van steriele instrumenten voor eenmalig gebruik. Gebruikte apparatuur en instrumenten moeten tussen verkrijgingen in worden gekwalificeerd en gesteriliseerd met behulp van een gevalideerde methode.
- De verkrijging van weefsels en cellen bij levende donoren moet plaatsvinden in een omgeving waar hun gezondheid, veiligheid en privacy zijn gewaarborgd.
- Vervoer: de inspecteurs moeten beoordelen of de ruimte waarin de weefsels of cellen tijdelijk worden bewaard, voordat ze naar de weefselinstelling worden

verzonden en vervoerd, daarvoor geschikt is (met inbegrip van een controle van de temperatuur). Ze moeten enkele voor het vervoer gebruikte containers en de etiketten daarop onderzoeken, en de geschiktheid van deze containers evalueren. Ze moeten controleren of er bewijs is dat de primaire verpakking op het tijdstip van het gebruik steriel is en of de integriteit en de vereiste condities voor het bewaren- en/of vervoeren van weefsels of cellen in goede staat van onderhoud worden gehouden.

- Wanneer de inspectie van de weefselinstelling die de weefsels of cellen bewerkt en distribueert heeft plaatsgevonden vóór de inspectie van de verkrijgingsinstelling/organisatie, kunnen de inspecteurs een aselechte kruiscontrole uitvoeren tussen klinische en biologische gegevens of andere relevante gegevens over de donoren en de donorregisters van de weefselinstelling.

Donordossier

Voor elke donor moet een dossier worden bijgehouden waarin de volgende gegevens moeten worden vastgelegd:

- a) de voor- en achternaam en de geboortedatum van de donor; indien bij de donatie een moeder en haar kind betrokken zijn (bijvoorbeeld als het gaat om navelstrengbloed of de placenta), de voor- en achternaam en geboortedatum van de moeder, en de geboortedatum en indien bekend voor- en achternaam van het kind);
- b) de leeftijd, het geslacht, de medische en sociale anamnese (de verzamelde informatie moet toereikend zijn om de relevante uitsluitingscriteria toe te passen);
- c) de uitslag van het lichamelijk onderzoek indien van toepassing;
- d) de hemodilutief formule, indien van toepassing;
- e) het toestemmings-/machtigingsformulier, indien van toepassing;
- f) klinische gegevens, uitslagen van laboratoriumtests en uitslagen van andere verrichte tests;
- g) de resultaten van de autopsie, indien verricht (voor weefsels en cellen die niet langdurig kunnen worden bewaard, wordt een voorlopig mondeling rapport van de autopsie gedicteerd en bewaard);
- h) voor donoren van hematopoïetische voorlopercellen, documentatie betreffende de geschiktheid van de donor voor de beoogde ontvanger. Indien bij donaties tussen niet-verwante personen de met de verkrijging belaste organisatie beperkte toegang tot de gegevens van de ontvanger heeft, moet de organisatie die de transplantatie verricht, de relevante gegevens over de donor krijgen om diens geschiktheid te bevestigen;
- i) bij donatie van geslachtscellen voor andere doeleinden dan partnerdonatie, een genetische screening op autosomaal recessieve genen waarvan op grond van internationale wetenschappelijke gegevens bekend is dat zij in de etnische achtergrond van de donor voorkomen. Ook moet een beoordeling worden gemaakt van het risico van overdracht van erfelijke aandoeningen waarvan

bekend is dat zij in de familie voorkomen. De donor moet toestemming geven voor deze controles;

j) in het geval van levende donoren, een beoordeling van de potentiële gezondheidsrisico's voor henzelf (zoals de fitheid van een beenmergdonor om een volledige narcose, superovulatie of sedatie te ondergaan, of de risico's van de eicelafnameprocedure voor een eiceldonor).

De dossiers moeten voldoen aan de wetgeving inzake gegevensbescherming en moeten leesbaar zijn en gedurende de hele bewaartermijn kunnen worden teruggevonden. In overeenstemming met artikel 14 van Richtlijn 2004/23/EG moeten gegevensbeschermingsmaatregelen en maatregelen om de vertrouwelijkheid van de gegevens te beschermen zijn getroffen.

Verkrijgingsrapport

Voor elke verkrijging van weefsels of cellen moet een verkrijgingsrapport aan de weefselinstelling worden doorgegeven. Dit verslag moet ten minste de volgende gegevens bevatten:

- a) de naam en het adres van de weefselinstelling die de cellen/weefsels zal ontvangen;
- b) de identificatiegegevens van de donor (met vermelding van hoe en door wie de donor is geïdentificeerd), in overeenstemming met de van toepassing zijnde wetgeving inzake gegevensbescherming;
- c) een beschrijving en de identificatie van de verkregen weefsels en cellen (inclusief testmonsters, indien van toepassing);
- d) de identificatie en handtekening van de persoon die verantwoordelijk is voor de verkrijging in kwestie;
- e) de datum, tijd (indien van toepassing begin- en eindtijd) en plaats van verkrijging en de gevolgde procedure (standaardpraktijkvoorschrift), met vermelding van eventuele voorvallen; indien van toepassing, omgevingscondities in de verkrijgingsinrichting (beschrijving van de ruimte waarin de verkrijging heeft plaatsgevonden);
- f) de datum, tijd en persoon die monsters voor biologische tests heeft afgenomen;
- g) voor overleden donoren: de omstandigheden waaronder het stoffelijk overschot is bewaard: gekoeld (of niet), begin- en eindtijd van koeling;
- h) de identificatie-/chargenummers van de gebruikte reagentia en transportvloeistoffen (indien van toepassing);
- i) voor overleden donoren moet in het rapport ook de datum en het tijdstip van overlijden worden vermeld.

Indien sperma thuis wordt verkregen, wordt dit vermeld in het verkrijgingsrapport, dat verder alleen het volgende hoeft te bevatten:

- a) de naam en het adres van de weefselinstelling die de cellen/weefsels zal ontvangen;
- b) de identificatie van de donor (indien van toepassing);
- c) een handtekening van de donor waarmee deze bevestigt dat de sperma van hem is.

Het testen van donoren

De naleving van de in Richtlijn 2006/17/EG neergelegde testvoorschriften moet worden gecontroleerd:

- door inspecties van laboratoria voor het testen van donoren:

Wanneer de tests buiten de weefselinstelling of verkrijgingsorganisatie worden uitgevoerd en de bevoegde autoriteit niet bevoegd is om deze laboratoria te inspecteren, moeten de inspecteurs tijdens een algemene systeemgeoriënteerde inspectie verzoeken om bewijs dat het externe laboratorium door de geëigende bevoegde autoriteit is erkend, gemachtigd of een vergunning is verleend om die tests uit te voeren. Inspecteurs die weefselinstellingen inspecteren moeten:

- om een kopie van het machtigingscertificaat vragen of bij de andere bevoegde autoriteit controleren of de passende machtiging voor het screenen van weefsel- en celdonoren is afgegeven;
 - de weefselinstellingen vragen om te bevestigen hoe ze de naleving van de voorschriften door de testende laboratoria controleren;
 - de weefselinstellingen vragen om te bevestigen hoe ze de voortdurende naleving van de voorschriften controleren. De methode waarmee deze bevestiging is verkregen moet tijdens de inspectie van weefselinstellingen worden geëvalueerd.
- of als onderdeel van de algemene systeemgeoriënteerde inspectie van de weefselinstelling/verkrijgingsorganisatie:

Wanneer het laboratorium onderdeel van een weefselinstelling is, moet de inspecteur:

- controleren of de in procedures omschreven tests voldoen aan de eisen van de nationale wetgeving tot omzetting van Richtlijn 2006/17/EG;
- de in de praktijk uitgevoerde tests onderzoeken en een representatief aantal dossiers bestuderen om te controleren of ze voldoen aan de nationale wetgeving tot omzetting van Richtlijn 2006/17/EG;
- de standaardpraktijkvoorschriften doornemen.

Bijlage 2: Ontvangst, bewerking, bewaring en distributie

Ontvangst: verificatie van de controle op inkomende weefsels en cellen

De inspecteurs moeten verifiëren of de weefselinstelling controleert of de inkomende weefsels en cellen voldoen aan de in Richtlijn 2006/17/EG neergelegde voorschriften en aan de uitvoeringsmaatregelen in de lidstaat.

Het volledige systeem moet worden beoordeeld, waarbij speciale aandacht moet worden besteed aan hieronder genoemde aspecten.

De volgende methoden worden aanbevolen om te controleren of aan deze voorschriften wordt voldaan:

Controle van documenten

- de toestemming/machtiging van de donor/familie;
- documenten over de medische en gedragshistorie van de donor;
- de resultaten van het testen van de donor;
- de identificatie van de donor en het resultaat van het lichamelijk onderzoek;
- de donorhistorie, met inbegrip van acceptaties/afwijzingen;
- de verkrijgingsdocumenten;
- de etikettering, de verpakking en het vervoer van verkregen weefsels of cellen;
- de procedure voor de verkrijging van weefsels en cellen;
- het verwijzingssysteem voor potentiële donoren;
- het systeem voor het waarborgen van de traceerbaarheid, onder bescherming van de vertrouwelijkheid.

Gesprekken met personeelsleden

De persoon die verantwoordelijk is voor de donorselectie, moet worden geïnterviewd. Wanneer deze persoon niet de speciaal benoemde arts is, moet de speciaal benoemde arts idealiter ook bij het gesprek aanwezig zijn. Wanneer een afzonderlijke organisatie een belangrijke rol speelt (bijvoorbeeld een bureau dat transplantaties coördineert), moet deze organisatie ook worden uitgenodigd om bij het gesprek aanwezig te zijn.

Waarnemingen en onderzoeken

In bepaalde gevallen kan het nuttig zijn dat de inspecteurs de verkrijgingsinformatie die tijdens de inspectie is verzameld, aan een kruiscontrole onderwerpen door middel van een inspectie ter plaatse van een verkrijgingsinstelling.

Bewerking

De inspecteurs moeten controleren of de weefselinstelling voldoet aan de in bijlage II bij Richtlijn 2006/86/EG neergelegde voorschriften en aan de uitvoeringsmaatregelen in de lidstaat.

De inspecteurs moeten controleren of de informatie die wordt verstrekt in het dossier over de weefselinstelling en het dossier over de gebruikte preparatietechnieken accuraat is en of de toegepaste processen verenigbaar zijn met de door de weefselinstelling gebruikte apparatuur en voorzieningen.

De volgende methoden worden aanbevolen om te controleren of aan deze voorschriften wordt voldaan:

Controle van documenten

- de standaardpraktijkvoorschriften;
- de bewerkingsdossiers;
- de resultaten van de indeling van bewerkingsgebieden (waaronder controle van de gedocumenteerde bewijzen die de gerapporteerde indeling ondersteunen);
- de procedures en gegevens die waarborgen c.q. laten zien dat de indeling voortdurend wordt nageleefd (waaronder het tellen van deeltjes, het afnemen van microbiële monsters en de procedures voor het binnentreden van het gebied, met inbegrip van kledingsvoorschriften);
- de procedures om kruisbesmetting te voorkomen;
- de procedures voor een beperkte toegang tot en de bescherming van vertrouwelijke gegevens;
- de procedures voor de melding van ernstige ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen.

Gesprekken met personeelsleden

Gesprekken met geselecteerde personeelsleden om hun kennis en begrip van de procedures te beoordelen.

Waarnemingen en onderzoeken

- Inspectie van het (gecontroleerde) bewerkingsgebied. Speciale aandacht moet worden besteed aan:
 - de stromen personeel, inkomende weefsels en cellen, eindproducten en afvalstoffen door het gebied;
 - de inrichting, de omvang en het beheer van de omkleedruimten tussen de verschillende ruimten;
 - de procedures voor het omkleden, kleden, handenwassen, enz.;
 - de geschiktheid van oppervlakten, uitrusting, enz.;
- Waarneming van de bewerkingsprocessen, indien mogelijk;
- Controle van eventuele rapporten over ernstige ongewenste voorvallen of ernstige bijwerkingen en de bijbehorende corrigerende maatregelen.

Bewaring en distributie

De inspecteurs moeten controleren of de weefselinstelling voldoet aan de in bijlage II bij Richtlijn 2006/86/EG neergelegde voorschriften en aan de uitvoeringsmaatregelen in de lidstaat.

De inspecteurs moeten controleren of de informatie die wordt verstrekt in het dossier over de weefselinstelling accuraat is.

De volgende methoden worden aanbevolen om te controleren of aan deze voorschriften wordt voldaan:

Controle van documenten

- Standaardpraktijkvoorschriften voor de bewaring;
- Standaardpraktijkvoorschriften voor de distributie;
- Standaardpraktijkvoorschriften voor de traceerbaarheid;
- Standaardpraktijkvoorschriften voor de terugroeping;
- Standaardpraktijkvoorschriften voor de etikettering (onmiddellijk en van de container);
- Overeenkomsten met derde partijen die namens de weefselinstellingen weefsels of cellen distribueren.

Gesprekken met personeelsleden

Gesprekken met geselecteerde personeelsleden die verantwoordelijk zijn voor de bewaring en distributie.

Waarnemingen en onderzoeken

- Inspectie van het bewerkingsgebied. Speciale aandacht moet worden besteed aan de controle van:
 - de relevante fysische condities (zoals de temperatuur en de vochtigheid);
 - een duidelijk onderscheid tussen weefsels en cellen die in quarantaine worden gehouden en weefsels en cellen die worden ‘vrijgegeven voor distributie’;
 - het systeem voor de machtiging en tenuitvoerlegging van de verandering van status van weefsels of cellen van ‘in quarantaine gehouden’ naar ‘vrijgegeven voor distributie’;
 - het systeem dat wordt gebruikt voor de identificatie en traceerbaarheid van weefsels en cellen tijdens elke stap van het proces (zoals de codering, de etikettering en het IT-systeem);
 - afval dat biologische gevaren met zich meebrengt (gebieden met beperkte toegang, beveiliging, behandeling, verpakking, etikettering, enz.);
- Onderzoek van etiketten, waaronder het etiket voor de uiteindelijke verpakking van de weefsels of cellen;
- Onderzoek van de registers van de bewaartemperaturen;
- Onderzoek van de traceerbaarheid, door weefsels en cellen die gereed zijn voor distributie te selecteren en informatie te vragen over:
 - de geschiedenis van de donor;
 - de datum en tijd van de bewerking;
 - de identiteit van de persoon die de bewerking heeft uitgevoerd;

- de gebruikte partij/zendingnummers van reagentia of additieven, met inbegrip van de vervaldatum;
- de gebruikte apparatuur en, indien van toepassing, het onderhoud en de kwalificatie daarvan;
- specificaties voor elke stap in de processen;
- de omgevingscondities waaraan de weefsels of cellen zijn blootgesteld (met inbegrip van de bewaarlocaties);
- het type microbiologische tests dat is uitgevoerd en de resultaten daarvan (met inbegrip van de resultaten van de microbiologische controles van op cellen gebaseerde producten, zoals voorgeschreven door de Europese Farmacopee, of alternatieve controles die aanvaardbaar zijn voor de bevoegde autoriteit);
- wie de weefsels of cellen heeft vrijgegeven en op welke gronden.
- Controle van de documenten met betrekking tot speciale verzoeken voor weefsels en cellen en met betrekking tot gedistribueerde weefsels of cellen;
- Onderzoek van de informatie die wordt verstrekt op het etiket op de verpakking van de weefsels of cellen;
- Controle van eventuele rapporten over ernstige ongewenste voorvallen of ernstige bijwerkingen en de bijbehorende corrigerende maatregelen;
- Controle van ten minste één onderhouds- en ijkdossier voor een door het inspectieteam geselecteerd essentieel instrument van de bewaarapparatuur;
- Controle van één voorbeeld van een document dat bevestigt dat een machtiging is afgegeven voor de verandering van status van weefsels of cellen van 'in quarantaine gehouden' naar 'vrijgegeven voor distributie'.
- De inspecteurs moeten representatieve voorbeelden van donordossiers inzake weefsels of cellen die in het afgelopen jaar voor distributie beschikbaar waren of zijn gedistribueerd, controleren, alsmede dossiers inzake weefsels en cellen in quarantaine of weefsels en cellen die zijn ingevoerd/uitgevoerd. Indien mogelijk moeten de documenten door het inspectieteam worden geselecteerd en moet deze selectie documenten met betrekking tot weefsels die in de inventaris van de weefselinstelling zijn waargenomen, omvatten. Soms kan het nodig zijn om documenten over weefsels of cellen waarvan de uiterste houdbaarheidsdatum is verlopen te controleren.

Bijlage 3: Beoordeling van preparatietechnieken

De inspecteurs moeten controleren of de weefselinstelling voldoet aan de in bijlage II bij Richtlijn 2006/86/EG neergelegde voorschriften en aan de uitvoeringsmaatregelen in de lidstaat.

Processen/technieken die eenvoudig zijn, goed lopen en breed worden toegepast kunnen tijdens een algemene systeemgeoriënteerde inspectie adequaat worden beoordeeld (zie bijlage 2).

Aanbevolen wordt om preparatietechnieken afzonderlijk te beoordelen, tijdens een thematische inspectie van het preparatietechniek, als het proces complex of innovatief is of alleen in een bepaalde weefselinstelling wordt toegepast.

Vóór de inspectie

- De weefselinstelling moet een herzien dossier over gebruikte preparatietechnieken (zie bijlage 9) – (of een nieuw addendum bij het dossier) indienen met het oog op de machtiging van het nieuwe proces.
- Het dossier over de gebruikte preparatietechnieken moet voor of na een inspectie grondig worden beoordeeld. De bevindingen van deze controle kunnen worden bevestigd tijdens een daaropvolgende inspectie ter plaatse.

Tijdens de inspectie

De inspectie moet worden uitgevoerd door ten minste één assessor of inspecteur en idealiter, tenzij de assessor of inspecteur technisch deskundig is in de desbetreffende processtappen, een of meer deskundigen op een gebied dat relevant is voor het betrokken proces. De deskundige(n) moet(en) indien nodig andere specialisten raadplegen (zie punt 6.1).

De volgende aspecten moeten tijdens de inspectie worden gecontroleerd:

1. Evaluatie van validatierapporten

Weefselinstellingen zijn verplicht om aan te tonen dat de toegepaste essentiële procedures voor de bewerking van weefsels en cellen zijn gevalideerd en de weefsels en cellen niet klinisch onwerkzaam of schadelijk voor de ontvanger/patiënt maken. Er is geen centrale goedkeuring nodig voor een bepaalde bewerkingsprocedure en er hoeven geen studies te worden overgelegd waarin de klinische werkzaamheid wordt aangetoond.

Richtlijn 2006/86/EG staat toe dat validatiestudies worden gebaseerd op een van de volgende studies:

Door de instelling zelf verrichte studies

De rapporten moeten ten minste de volgende elementen omvatten:

- een validatieplan waarin de essentiële parameters die moeten worden beoordeeld, worden vermeld, alsmede de aanvaardbare drempels voor deze parameters;
- een gedocumenteerde methodologie;
- alle verkregen resultaten, op duidelijke wijze gepresenteerd en vergezeld van een relevante interpretatie;
- een ondertekende verklaring van aanvaarding of verwerping van de validatie door de kwaliteitsmanager of de verantwoordelijke persoon.

Gegevens van gepubliceerde studies

De publicaties moeten beschikbaar worden gesteld voor controle. In dit geval moeten de weefselinstellingen aantonen dat ze het gepubliceerde proces in hun faciliteiten op consistente en doeltreffende wijze kunnen reproduceren, met dezelfde resultaten (operationele validatie). Er moeten kopieën van de relevante standaardpraktijkvoorschriften worden overgelegd om aan te tonen dat het proces equivalent is aan het in de gepubliceerde studie toegepaste proces. Wanneer specifieke stappen zijn gewijzigd of aangepast, moet een afzonderlijke validatie bevestigen dat deze wijzigingen of aanpassingen de methode niet ongeldig hebben gemaakt. De rapporten moeten een ondertekende verklaring van aanvaarding of verwerping van de validatie door de kwaliteitsmanager of de verantwoordelijke persoon bevatten.

Wanneer het om gangbare bewerkingsprocedures gaat, kan gebruik worden gemaakt van retrospectieve evaluaties van de klinische resultaten voor door de instelling geleverde weefsels.

Er moet bewijs worden verstrekt van het aantal geïmplanteerde weefsel- of celtransplantaten na de bewerking volgens de desbetreffende procedure en van de periode waarin deze implantaties hebben plaatsgevonden. Wanneer ten tijde van de implantaties al een bewakingssysteem functioneerde, moet worden aangetoond dat klinische gebruikers zijn geïnformeerd over de procedure voor de rapportage van bijwerkingen. De rapporten moeten een ondertekende verklaring van aanvaarding of verwerping van de validatie door de kwaliteitsmanager of de verantwoordelijke persoon bevatten.

2. Evaluatie van risicobeoordelingsrapporten

Wanneer nieuwe preparatietechnieken worden ingevoerd, zullen als onderdeel van het overschakelingsproces doorgaans risicobeoordelingen worden uitgevoerd. Zie bijlage 4 voor richtsnoeren voor de evaluatie van de risicobeoordelingen tijdens de inspectie of tijdens de beoordeling van preparatietechnieken.

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

Gemanipuleerde weefsels en cellen die niet zijn bedoeld voor gebruik voor dezelfde essentiële functie of functies in de ontvanger als in de donor worden geacht te zijn

‘gemanipuleerd (‘engineered’) en worden gereguleerd door de Verordening betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie⁶.

De technieken die zijn opgenomen in bijlage I bij de Verordening betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie worden geacht geen ‘manipulatie’ te zijn en vallen onder de richtlijnen betreffende weefsels en cellen. Het gaat hierbij om de volgende technieken: snijden, malen, vormen, centrifugeren, onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen, steriliseren, bestralen, scheiden, concentreren of reinigen van cellen, filteren, lyofiliseren, invriezen, cryopreserveren en vitrificeren.

Deze lijst is niet uitputtend; technieken die worden gebruikt bij de toepassing van geassisteerde reproductietechnologieën worden niet beschouwd als ‘manipulatie’.

De grenzen tussen de Verordening betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en richtlijnen betreffende weefsels en cellen zijn in bepaalde gevallen mogelijk niet duidelijk. In dit verband maakt artikel 17 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 het voor ontwikkelaars van een product op basis van genen, cellen of weefsels mogelijk om het EMA⁷ om een wetenschappelijke aanbeveling te vragen teneinde te bepalen of het product op wetenschappelijke gronden onder de definitie van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie valt.

(Voor aanvullende informatie en een aanvraag voor een beoordeling, zie: AdvancedTherapies@ema.europa.eu).

Wanneer in dit verband een advies is uitgebracht, hetzij door het Comité voor geavanceerde therapieën, hetzij door de bevoegde autoriteiten in de lidstaat, moet dit bij het dossier over de weefselinstelling en/of het dossier over de gebruikte preparatietechnieken worden bewaard.

⁶ Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121).

⁷ Europees Geneesmiddelenbureau.

Bijlage 4: Evaluatie van risicobeoordelingsrapporten

De Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG en 2006/86/EG bevatten diverse wettelijke voorschriften voor de uitvoering van een risicobeoordeling van het beheer van weefsels of cellen voor toepassing op de mens. Transplantatie van weefsels of cellen naar menselijke patiënten draagt het risico van overdracht van ziekten in zich, welk risico aanzienlijk kan worden verminderd door het treffen van praktische en wetenschappelijke maatregelen in de weefselinstelling. Dit kan worden bereikt door nieuwe technieken of herziene procedures toe te passen en deze te updaten overeenkomstig de beste wetenschappelijke adviezen.

In inspectieprogramma's moet worden gecontroleerd of elke weefselinstelling haar taak vervult om risicobeoordelingen uit te voeren om te bepalen wat er met alle bewaarde weefsels en cellen moet gebeuren na invoering van een nieuw donorselectie- of -testcriterium of na een belangrijke wijziging in een bewerkingsstap waardoor de veiligheid of de kwaliteit wordt verhoogd (bijlage II, punt C. 5, bij Richtlijn 2006/86/EG). Deze aanpak wint aan belang wanneer tijdens het inspectieproces weefsels of cellen worden geïdentificeerd die in een eerdere fase zijn gedoneerd, getest en bewaard in overeenstemming met eerdere nationale voorschriften en/of beroepspraktijken die mogelijk niet geheel aan de huidige voorschriften voldoen. Zo zullen de voorschriften voor het uitvoeren van biologische tests, de donorscreeningspraktijken en het traceerbaarheidssysteem nu waarschijnlijk strenger zijn dan in het verleden. In uitzonderlijke gevallen, bij beperkte beschikbaarheid en een verwacht klinisch voordeel, kan echter worden overwogen om de bewaarde weefsels en cellen te gebruiken in omstandigheden waarin de belanghebbende partijen volledig zijn geïnformeerd over de status van die weefsels of cellen en over alternatieve therapeutische oplossingen.

Bijlage I bij Richtlijn 2006/17/EG van de Commissie bepaalt dat er een gedocumenteerde risicobeoordeling moet worden uitgevoerd, die is goedgekeurd door de verantwoordelijke persoon als bedoeld in artikel 17 van Richtlijn 2004/23/EG, om te bepalen of een donatie kan worden aanvaard ook al is een van de genoemde uitsluitingscriteria van toepassing. Ook moet een risicobeoordeling worden uitgevoerd wanneer de reis- en blootstellingsanamnese van de donor wijst op een risico van infectie waarvoor normaliter geen tests worden uitgevoerd.

Bijlage II van dezelfde richtlijn bepaalt dat er een gedocumenteerde risicobeoordeling moet worden uitgevoerd om te bepalen of weefsels of cellen van donoren waarvan de anti-HBc-test positief en de HBsAg-test negatief is of die positief op een specifieke bevestigingstest op *Treponema* reageren, geschikt zijn voor klinisch gebruik.

De inspecteurs moeten controleren of er in de betrokken weefselinstelling, om tot een correct besluit te komen, risicobeoordelingen worden uitgevoerd die zijn gebaseerd op een methodische aanpak van de wetenschappelijke evaluatie van alle gerelateerde aspecten. Alle risicobeoordelingsplannen moeten documentatie omvatten over:

- de reikwijdte/omstandigheden voor het uitvoeren van de beoordeling;
- de aan het werkprogramma toegewezen personen;
- de identificatie van de gevaren die verband houden met de reikwijdte/omstandigheden;

- een inschatting van de ernst (impact) van de gevaren en de waarschijnlijkheid dat deze zich zullen voordoen (kans);
- de risicoanalyse, de evaluatie en de controlemaatregelen met betrekking tot deze gevaren;
- de wetenschappelijke gronden voor aanvaarding/afwijzing van het besluit;
- een motivering van de aanvaardbaarheid van het overblijvende risico;
- een aanvaardingsverklaring door de verantwoordelijke persoon/partijen met betrekking tot het overblijvende risico.

Een vergelijkbare aanpak kan worden gehanteerd bij andere risicobeoordelingen, bijvoorbeeld om verkrijgingsactiviteiten of activiteiten van derde partijen en praktijken/systemen voor het minimaliseren van het risico van infectie van patiënten te evalueren en te ondersteunen. Dit kan bijvoorbeeld relevant zijn voor:

- het beheer van donorselectiepraktijken/protocollen;
- de ontvangst van weefsels en cellen in de weefselinstelling;
- de tussentijdse bewaring van donaties tot de resultaten van de biologische tests bekend zijn;
- het beleid inzake bewaringssystemen voor weefsels en cellen waarvan wordt vermoed of bekend is dat ze positief zijn;
- de formele vrijgave van bewerkte weefsels en cellen voor bewaring en distributie;
- de motivering van het gebruik op patiënten in uitzonderlijke gevallen van directe distributie;
- de tenuitvoerlegging van nieuwe of aanmerkelijk gewijzigde processen.

In de beheerplannen moeten de belangrijkste activiteiten van de weefselinstellingen worden vastgesteld en beschreven (bijvoorbeeld met behulp van een stroomschema), alsmede de omstandigheden waarop de verschillende fasen van het plan van toepassing zijn. Alle componenten van het risicobeheerproces moeten worden gekoppeld aan de activiteiten van de weefselinstelling waarvoor een machtiging/vergunning is verleend. De mate van gedetailleerdheid moet verband houden met de bekende en gepercipieerde risico's van de verschillende soorten weefsels of cellen. Het risicobeheerproces moet worden geïntegreerd in het kwaliteitssysteem.

Informatieve richtsnoeren voor de toepassing van en instrumenten voor het uitvoeren van risicobeoordelingen worden verstrekt in de internationale norm voor de toepassing van risicomanagement voor medische hulpmiddelen (EN ISO 14971) en in bijlage 20, Quality Risk Management, van de EU Guidelines to Good Manufacturing Practice of Medicinal Products for Human and Veterinary Use (GMP Annex 20)⁸.

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

Bijlage 5: Invoer/uitvoer — controle van de technische voorschriften

Aanvullende details zijn te vinden in artikel 9 van Richtlijn 2004/23/EG.

1. Invoer van weefsels en cellen door weefselinstellingen

Alleen weefselinstellingen die voor dit doel zijn gemachtigd, kunnen optreden als importeurs van weefsels en cellen uit derde landen. De inspectie van deze activiteit moet zich toespitsen op:

- de reden waarom er is gekozen voor invoer;
- de aard van de overeenkomst met de exporterende partij, dat wil zeggen of deze overeenkomst een regeling voor routinematige leveringen of een regeling voor een eenmalige levering omvat.

Routinematige invoer

Een onderzoek van de documenten met betrekking tot de controle door de importerende weefselinstelling van de gelijkwaardigheid van de kwaliteits- en veiligheidssystemen van de exporterende weefselinstelling moet onderdeel van de inspectie zijn. Daarbij gaat het zowel om:

- documenten waarin het algemene kwaliteits- en veiligheidssysteem van de exporterende instelling wordt beschreven: een organisatieschema, de opleiding van het personeel, de faciliteiten, de bewerkingsmethoden, validatiestudies, het traceerbaarheidssysteem, vergunningen en machtigingen, enz.; als om
- documenten met betrekking tot de veiligheid en kwaliteit van individuele zendingen van weefsels of cellen: een bevestiging van het soort tests dat wordt uitgevoerd en de resultaten daarvan, de geschiktheid van de donor, een beschrijving van de weefsels of cellen, de vervoersregelingen, enz.

Eenmalige invoer

In dit geval moet de inspectie een onderzoek van de gedocumenteerde evaluatie – door de weefselinstelling – van de veiligheid en kwaliteit van de ingevoerde weefsels of cellen omvatten.

Inspecties in derde landen door bevoegde autoriteiten in de EU

De EU-richtlijnen leggen weefselinstellingen de verantwoordelijkheid op om te controleren of de organisaties waarvan ze weefsels of cellen invoeren, te werk gaan overeenkomstig kwaliteits- en veiligheidsnormen die gelijkwaardig zijn aan de in deze richtlijnen neergelegde normen. In bepaalde gevallen kan de bevoegde autoriteit het echter nodig achten om naar een leverancier van weefsels en cellen in een derde land te gaan en een inspectie uit te voeren. De reden voor een dergelijke inspectie kan bijvoorbeeld worden gevormd door het feit dat:

- meerdere weefselinstellingen weefsels en/of cellen invoeren van één instelling in een derde land;
- er een groot volume aan weefsels of cellen wordt ingevoerd van één instelling in een derde land;
- er bewijs is voor het slecht functioneren van een instelling in een derde land die weefsels en/of cellen uitvoert naar een weefselinstelling in de EU;
- een ernstige ongewenst voorval of een ernstige bijwerking in verband kan worden gebracht met de betrokken weefsels of cellen;
- de weefsels en cellen worden gebruikt als grondstof voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie en het EMEA vraagt de autoriteiten die bevoegd zijn op het gebied van weefsels en cellen, om een inspectie van of een bezoek aan de locatie in verband met de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of de certificering van preklinische of kwalitatief hoogwaardige gegevens.

Inspectieprocedures

Inspecties uit derde landen moeten worden uitgevoerd volgens de richtsnoeren in het algemene deel van dit document.

De inspectiedienst van het betrokken land moet van tevoren in kennis worden gesteld van de inspectie, moet worden uitgenodigd om de inspecteur te vergezellen en moet ook een kopie van het verslag ontvangen.

Wanneer een lidstaat niet in staat is om voldoende deskundigheid bijeen te brengen om inspecties in derde landen uit te voeren en/of de te inspecteren weefselinstelling weefsels en cellen distribueert aan diverse lidstaten, kunnen de lidstaten gezamenlijke inspecties organiseren.

Delen van informatie

Wanneer een bevoegde autoriteit van een lidstaat de invoer van een bepaalde instelling in een derde land goedkeurt, wordt aanbevolen om het proces waarop de goedkeuring is gebaseerd, en het bijbehorende rapport te delen met bevoegde autoriteiten van andere lidstaten (met name wanneer een weefselinstelling of weefselinstellingen in een andere lidstaat of andere lidstaten weefsels en cellen van de instelling in dat specifieke derde land invoert).

Van inspecties of bezoeken die op verzoek van het EMEA worden uitgevoerd, moet het rapport aan het EMEA worden verstrekt, dat het op verzoek beschikbaar zal stellen aan de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten.

2. Uitvoer van weefsels en cellen door weefselinstellingen

Alleen weefselinstellingen die voor dit doel zijn gemachtigd, mogen weefsels en cellen uitvoeren naar derde landen. Inspecties van deze activiteit moeten zich toespitsen op de volgende punten:

- Er moet worden gecontroleerd of alleen weefsels of cellen die aan de vereisten voor toepassing op de mens in de EU voldoen worden uitgevoerd naar buiten de EU, tenzij er sprake is van speciale omstandigheden, zoals uitvoer voor gebruik

in een goedgekeurde klinische proef met gespecificeerde veiligheids- en kwaliteitsnormen die verschillen van de in de richtlijnen betreffende weefsels en cellen neergelegde normen.

- Er moet een representatief aantal donor- en verkrijgingsdossiers worden gecontroleerd om te waarborgen dat gelijkwaardige veiligheids- en kwaliteitsnormen worden toegepast op de betrokken weefsels of cellen.
- Wanneer weefsels of cellen die niet aan de normale vereisten voldoen, worden uitgevoerd op basis van een risicobeoordeling, moet deze worden gecontroleerd om te waarborgen dat ze op adequate wijze is uitgevoerd en dat alle relevante betrokken partijen zich bewust zijn van eventuele tekortkomingen en hebben ingestemd met de risico/batenanalyse. Voor aanvullende informatie over het beheer van risicobeoordelingen, zie bijlage 4.

3. Machtiging van invoer/uitvoer bij rechtstreekse distributie

Richtlijn 2006/23/EG voorziet in de distributie in noodgevallen van weefsels of cellen van een verkrijgingsinstelling aan een kliniek. Omdat daarbij normaal gesproken geen weefselinstelling is betrokken, is in het geval van rechtstreekse distributie vanuit een derde land de bevoegde autoriteit verantwoordelijk voor het afgeven van een machtiging voor de invoer/uitvoer en kan deze strengere criteria hanteren dan de in de richtlijnen neergelegde criteria.

Rechtstreekse distributie is voornamelijk van toepassing op hematopoïetische stamcellen en, in sommige gevallen, op weefsels en cellen voor geassisteerde conceptie.

Over het algemeen moet de invoer/uitvoer en levering aan de kliniek worden toegestaan in quarantaine en moet er snel een machtiging worden afgegeven, rekening houdend met het korte leven en de unieke aard van de weefsels en cellen en de conditie van de ontvangende patiënt. Dit mag de bevoegde autoriteiten er niet van weerhouden om passende maatregelen te nemen om te waarborgen dat de rechtstreekse in- en uitvoer van weefsels of cellen voldoet aan kwaliteits- en veiligheidsnormen die gelijkwaardig zijn aan de in deze richtlijnen neergelegde normen.

Het verzoek om machtiging zal worden ingediend door de kliniek die het materiaal zal toepassen en in sommige gevallen door een nationaal of regionaal transplantatieregister. De inspecteurs moeten controleren dat de door de arts of het nationaal of regionaal transplantatieregister uitgevoerde controle de volgende elementen omvat:

- de redenen voor de invoer/uitvoer;
- documenten van het register of de kliniek met betrekking tot de gelijkwaardigheid van de veiligheids- en kwaliteitsnormen (met inbegrip van eventuele verleende certificaten en/of machtigingen);

Wanneer informatie ontbreekt of volledige naleving van de EU-richtlijnen niet kan worden aangetoond, maar de kliniek de procedure wil uitvoeren, moet de gedocumenteerde risicobeoordeling die de kliniek (of het register) heeft uitgevoerd worden gecontroleerd.

Bijlage 6: Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een dossier over een weefselinstelling

Dossier over de weefselinstelling

Als de weefselinstelling meer dan één locatie heeft, moet voor elke locatie een dossier worden aangemaakt

Deel A — Algemene informatie

Volledige naam van de weefselinstelling:

Naam van de verantwoordelijke persoon, als bedoeld in Richtlijn 2004/23/EG:

(Voeg een cv toe)

Naam van de manager van het kwaliteitssysteem (indien van toepassing):

(Voeg een cv toe)

Postadres van de weefselinstelling:

Telefoonnummer:

Faxnummer:

E-mailadres:

Samenvatting van de activiteiten

Type weefsels of cellen	Voorgeschreven activiteit (VA) (Vul de VA-code(s) in – zie hieronder)	Toegepaste preparatietechniek (PT) (Vul de PT-code(s) in – zie hieronder)
Skelet <input type="checkbox"/>		
Huid <input type="checkbox"/>		
Vasculair <input type="checkbox"/>		
Oculair <input type="checkbox"/>		
Amnionmembraam <input type="checkbox"/>		
Ovarieel <input type="checkbox"/>		
Testiculair <input type="checkbox"/>		
Andere weefsel <input type="checkbox"/>		
Beenmerg <input type="checkbox"/>		
PBSC <input type="checkbox"/>		
Navelstrengbloed <input type="checkbox"/>		

Oöcyten	<input type="checkbox"/>		
Spermatozoa	<input type="checkbox"/>		
Andere cellen	<input type="checkbox"/>		
Embryo's	<input type="checkbox"/>		
Zygoten	<input type="checkbox"/>		
Anders	<input type="checkbox"/>		
.....			

CODES VAN VOORGESCHREVEN ACTIVITEITEN			
Donatie: PA1	Verkrijging: PA2	Testen: PA3	Bewerking: PA4
Bewaring: PA5	Distributie: PA6	Invoer: PA7	Uitvoer: PA8

CODES VAN PREPARATIETECHNIEKEN			
Snijden, malen, vormen	PT1	Demineraliseren	PT13
Centrifugeren	PT2	Bewaren in orgaancultuurmedium	PT14
Onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen	PT3	Bewaren op 4 °C	PT15
Sterilisatie (niet door bestraling)	PT4	Glycerolisatie (hoge concentratie)	PT16
Bestralingssterilisatie	PT5	Ontdooien	PT17
Scheiden, concentreren en reinigen van cellen	PT6	In-vitrofertilisatie (IVF)	PT18
Filteren	PT7	Intracytoplasmische spermainjectie (ICSI)	PT19
Lyofilisatie (vriesdrogen)	PT8	Spermapreparatie	PT20
Invriezen	PT9	Geassisteerde hatching	PT21
Cryopreservatie	PT10	Blastocystcultuur	PT22
Vitrificeren	PT11	In-vitromaturatie (IVM)	PT23

Drogen	PT12	Embryo/poollichaambiopsie	PT24
--------	------	---------------------------	------

Referentienummer/code van de machtiging voor bewerking door de bevoegde autoriteit (indien beschikbaar):	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Deel B — Activiteit — Details

Voeg een stroomschema van alle activiteiten van de wefselinstelling bij.

Houdt de wefselinstelling zich bezig met verkrijging?

JA/NEE

Verkrijgt de wefselinstelling wefsels en cellen van externe verkrijgingsorganisaties?

JA/NEE

Zo ja, vermeld dan van welke verkrijgingsorganisaties:

Test de wefselinstelling donoren?

JA/NEE

Zo nee, vermeld dan welke organisatie(s) de donoren van wefsels/cellen test(en):



Typen door de weefselinstelling ontvangen weefsels/cellen/stoffen van menselijke oorsprong (door eigen verkrijging of door verkrijging van anderen):

Geef hier een lijst of voeg een afzonderlijke lijst bij:

Aantal donoren waarvan de weefselinstelling het voorgaande jaar weefsels/cellen heeft ontvangen (moet gelijk zijn aan het aantal dat in het jaarverslag wordt genoemd):

Levend allogeen (niet verwant, geen partner):

Levend allogeen (verwant of partner):

Levend autoloog:

Overleden:

Typen door de weefselinstelling bewerkte weefsels/cellen:

Geef hier een lijst of voeg een afzonderlijke lijst bij:

Hoe worden de bewerkingsmethoden gevalideerd? (om aan te tonen dat ze de weefsels/cellen niet klinisch onwerkzaam of schadelijk voor de ontvanger maken)

(dit gedeelte hoeft niet te worden ingevuld als er een dossier over de gebruikte preparatietechnieken wordt gebruikt):

- a) Door in uw weefselinstelling uitgevoerde studies?
- b) Door gepubliceerde studies?
- c) Door retrospectieve analyse van klinische resultaten?
- d) Anders (specificeer):
.....
.....

Gebruikte testmethoden voor de kwaliteitscontrole van weefsels of cellen tijdens of na het proces:

Geef hier een lijst of voeg een afzonderlijke lijst bij:

Typen door de weefselinstelling voltooide weefsels/cellen/stoffen van menselijke oorsprong:

Geef hier een lijst of voeg een afzonderlijke lijst bij:

Ontvangt de weefselinstelling voltooide weefsels/cellen van andere weefselinstellingen in dezelfde EU-lidstaat voor distributie?

JA/NEE

Zo ja, vermeld dan welk(e) type(n) weefsels/cellen en de naam van de weefselinstelling(en):

Ontvangt de weefselinstelling voltooide weefsels/cellen van andere weefselinstellingen in een andere EU-lidstaat voor distributie?

JA/NEE

Zo ja, vermeld dan welk(e) type(n) weefsels/cellen en de naam van het land of de landen van herkomst en de weefselinstelling(en):

Voert de weefselinstelling weefsels/cellen in van buiten de EU voor distributie?

JA/NEE

Zo ja, vermeld dan welk(e) type(n) weefsels/cellen en de naam van het land of de landen van herkomst en de weefselinstelling(en):

Aantal door de weefselinstelling gedistribueerde weefsel- of celeenheden (individuele verpakkingen, zakken, rietjes of flesjes voor toepassing op de mens in het voorgaande jaar (moet gelijk zijn aan het aantal dat in het jaarverslag wordt genoemd):

Deel C — Personeel

Naam van de directeur van de weefselinstelling

(indien deze niet de verantwoordelijke persoon is)

(voeg een korte cv bij):

Naam van de medisch directeur

(indien deze niet de directeur is)

(voeg een korte cv bij):



Naam van de bewerkingsmanager (indien relevant)

(voeg een korte cv bij):



Totaal aantal personeelsleden:



Verstrek een organisatieschema waarin de rollen en de rapportagerelaties worden aangegeven

(plaats in het veld hieronder of voeg apart bij).

Geef in het organisatieschema aan hoeveel personen zich bezighouden met donorselectie, verkrijging, bewerking, kwaliteitscontrole, kwaliteitsborging, administratie, bewaring en vervoer.



Deel D — Voorzieningen

Beschrijf de bewerkings- en bewaringsvoorzieningen. Vermeld het aantal ruimten, hun omvang en de omgevingsindeling, indien relevant.

(Voeg een plattegrond van het gebied bij, met details van de ruimten (genummerd), hun doel en het aantal personeelsleden, en van de weefsels/cellen- en de personeels-, materiaal- en afvalstroom)



Deel E — Apparatuur

Geef een lijst van de essentiële apparatuur die wordt gebruikt voor het uitvoeren van bewerkingen en tests.





Beschrijf het systeem dat wordt gebruikt om de traceerbaarheid te ondersteunen (indien relevant).



Deel F — Contracten/overeenkomsten met andere organisaties

Worden er voorgeschreven activiteiten uitgevoerd door een derde partij (van verkrijging tot

JA/NEE

Zo ja, vermeld dan welke activiteiten en de naam/namen van de organisatie(s) die als derde partij optreden. Voeg kopieën van de relevante overeenkomsten


distributie)?

bij.

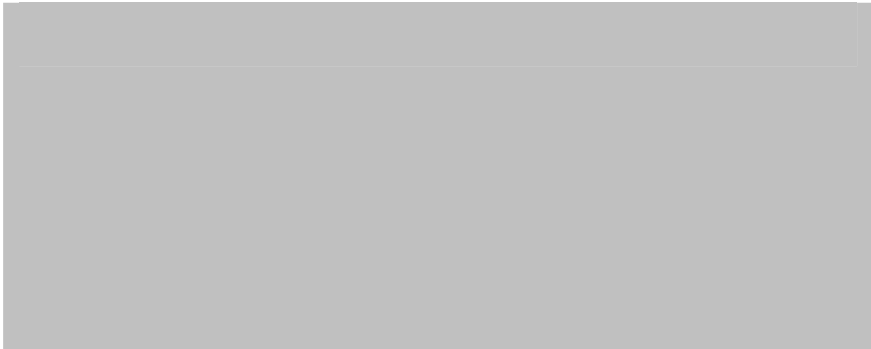


Deel G — Vervoer en distributie

Beschrijf de regelingen voor het vervoer van elk type weefsels of cellen van de plaats van verkrijging naar de weefselinstelling.



Beschrijf de regelingen voor het vervoer van elk type weefsels of cellen van de weefselinstelling naar de organisatie die verantwoordelijk is voor de toepassing op de mens.



Deel H — Rapportage van ongewenste voorvallen en bijwerkingen

Beschrijf de regelingen voor de rapportage en het beheer van ernstige ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen



Deel I — Kwaliteitssysteem

Geef een korte beschrijving van het kwaliteitssysteem van de weefselinstelling.

Voeg een lijst van de standaardpraktijkvoorschriften van de weefselinstelling bij.



Is de wefselinstelling door een extern orgaan of beroepsvereniging gecertificeerd?

JA/NEE

Zo ja, wanneer en door wie, en vermeld het certificeringsnummer.

Deel J — Handtekening en datum

Handtekening van de verantwoordelijke persoon:

Datum:

Deel K — Instructies voor de indiening van dit formulier

Dit formulier moet worden ingediend als een initiële aanvraag van een erkenning, aanwijzing, machtiging en vergunning door de bevoegde autoriteit voor wefels en cellen. Het moet opnieuw worden ingediend vóór een inspectie, indien de inspectiedienst hierom verzoekt, en wanneer er belangrijke veranderingen hebben plaatsgevonden met betrekking tot de activiteiten, de personeelsbezetting of de toegepaste technieken of in een van de bijgevoegde documenten.

Veranderingen die als belangrijk worden beschouwd zijn bijvoorbeeld:

- andere verantwoordelijke persoon;
- veranderde activiteiten;
- gebruik van nieuwe apparatuur voor een techniek waarvoor machtiging is verleend;
- ondertekening van een nieuw contract met nieuwe onderaannemers of een nieuwe overeenkomst met een verkrijgingsinstelling;
- overplaatsing van een of meer activiteiten naar een nieuw gebouw;
- beëindiging van activiteiten of sluiting van de locatie;
- invoering van een nieuw IT-systeem.

Elke bevoegde autoriteit moet relevante instructies voor de indiening bijvoegen.

Bijlage 7: Voorgesteld formaat voor een inspectiebevindingenformulier

INSPECTIEBEVINDINGENFORMULIER

BEVOEGDE AUTORITEIT:	«Naam van de bevoegde autoriteit»
Naam van de leidende inspecteur: Eenheid of afdeling:	«Naam» «Eenheid of afdeling»
Naam van de inspecteur(s): Eenheid of afdeling:	«Naam» «Eenheid of afdeling»
Naam van de technische deskundige(n) (indien relevant): Eenheid of afdeling:	«Naam» «Eenheid of afdeling»

GEÏNSPECTEERDE WEEFSELINSTELLING:	«Adres 1» «Adres2» «Telefoonnummer» «Faxnummer»
Naam en adres van de verantwoordelijke persoon:	«Naam» «Telefoonnummer» «Faxnummer»
Datum van de inspectie:	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /

Personeel	Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>
------------------	------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

Nr.	Waarneming	Opmerkingen
-----	------------	-------------

--	--	--

Faciliteiten/gebouw

Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>
------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Materialen en uitrusting

Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>
------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Kwaliteitssysteem	
Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Donorselectie, het testen van donoren en verkrijging	
Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Bewerking, bewaring en distributie	
Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Kwaliteitscontrole	
Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>

Nee	Waarneming	Opmerkingen

Distributie buiten de lidstaat, invoer en uitvoer	
Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Traceerbaarheid	
Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Overeenkomsten met derde partijen	
Beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>	Niet beoordeeld tijdens deze inspectie <input type="checkbox"/>

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Anders

Nr.	Waarneming	Opmerkingen

Bijlage 8: Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een inspectierapport voor inspecties van weefselinstellingen

INSPECTIERAPPORT VOOR WEEFSELINSTELLINGEN

Vul dit formulier in door de cursieve tekst te vervangen

Algemene informatie		
Referentienummer van het rapport:		
Geïnspecteerde locatie(s):	<i>Naam en volledig adres van de geïnspecteerde locatie.</i>	
Samenvatting van de activiteiten:		
Type weefsels of cellen	Voorgeschreven activiteit (VA) (Vul de VA-code(s) in – zie hieronder)	Toegepaste preparatietechnieken (PT) (Vul de PT-code(s) in – zie hieronder)
Skelet <input type="checkbox"/>		
Huid <input type="checkbox"/>		
Vasculair <input type="checkbox"/>		
Oculair <input type="checkbox"/>		
Amnionmembraam <input type="checkbox"/>		
Ovarieel <input type="checkbox"/>		
Testiculair <input type="checkbox"/>		

Ander weefsel <input type="checkbox"/>		
Beenmerg <input type="checkbox"/>		
PBSC <input type="checkbox"/>		
Navelstrengbloed <input type="checkbox"/>		
Oöcyten <input type="checkbox"/>		
Spermatozoa <input type="checkbox"/>		
Andere cellen <input type="checkbox"/> .		
Embryo's <input type="checkbox"/>		
Zygoten <input type="checkbox"/>		
Anders <input type="checkbox"/>		

CODES VAN VOORGESCHREVEN ACTIVITEITEN

Donatie: PA1 Verrijking: PA2 Testen: PA3 Bewerking: PA4
Bewaring: PA5 Distributie: PA6 Invoer: PA7 Uitvoer: PA8

CODES VAN PREPARATIETECHNIEKEN

Snijden, malen, vormen	PT1	Demineraliseren	PT13
Centrifugeren	PT2	Bewaren in orgaancultuurmedium	PT14

Onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen	PT3	Bewaren op 4 °C	PT15
Sterilisatie (niet door bestraling)	PT4	Glycerolisatie (hoge concentratie)	PT16
Bestralingssterilisatie	PT5	Ontdooien	PT17
Scheiden, concentreren en reinigen van cellen	PT6	In-vitrofertilisatie (IVF)	PT18
Filteren	PT7	Intracytoplasmische spermainjectie (ICSI)	PT19
Lyofilisatie (vriesdrogen)	PT8	Spermapreparatie	PT20
Invriezen	PT9	Geassisteerde hatching	PT21
Cryopreservatie	PT10	Blastocystcultuur	PT22
Vitrificeren	PT11	In-vitromaturatie (IVM)	PT23
Drogen	PT12	Embryo/poollichaambiopsie	PT24

Datum van de inspectie:	<i>Dag(en), maand, jaar</i>
Inspecteur(s):	<i>Naam/namen van de inspecteurs(s)</i> <i>Naam/namen van deskundige(n)/assessor(en) (indien van toepassing)</i> <i>Naam/namen van de bevoegde autoriteit of autoriteiten</i> <i>E-mailadressen:</i>
Wet- en regelgeving waarop de inspectie is gebaseerd:	

Kort verslag van de ondernomen inspectieactiviteiten

Inleiding:	<p><i>Korte beschrijving van de verkrijgingslocatie en/of de weefselinstelling en de ter plaatse uitgevoerde activiteiten (of verwijzing naar een bijgevoegd dossier over de weefselinstelling).</i></p> <p><i>Voor inspecties in niet-EER-landen, verklaar of de bevoegde autoriteit van het land waarin de inspectie heeft plaatsgevonden, van tevoren in kennis is gesteld van de inspectie en aan de inspectie heeft deelgenomen.</i></p> <p><i>Datum van de vorige inspectie.</i></p> <p><i>Naam/namen van de inspecteurs(s) die de vorige inspectie heeft/hebben uitgevoerd.</i></p> <p><i>Belangrijke veranderingen sinds de vorige inspectie.</i></p>
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Reikwijdte van de inspectie:	<p><i>Korte beschrijving van de inspectie (procesgerelateerde inspectie en/of algemene inspectie van het kwaliteitssysteem, onder vermelding van specifieke weefsels of cellen, indien nodig).</i></p> <p><i>De reden van de inspectie moet worden vermeld (aanvraag voor een nieuw proces, routinematige inspectie, onderzoek van een product met tekortkomingen, enz.).</i></p>
Geïnspecteerd(e) gebied(en)/activiteit(en):	<p><i>Korte beschrijving van het gebied/de activiteiten. Vermeld elk geïnspecteerd gebied/elke geïnspecteerde activiteit.</i></p>
Niet geïnspecteerd(e) gebied(en)/activiteit(en):	<p><i>Indien nodig moet aandacht worden besteed aan gebieden of activiteiten die deze keer niet zijn geïnspecteerd.</i></p>
Personeel waarmee tijdens de inspectie is gesproken:	<p><i>Vermeld de namen en functies van relevante personeelsleden waarmee is gesproken of voeg een lijst bij.</i></p>
Overzicht van de bevindingen van de vorige inspectie en van de genomen corrigerende maatregelen:	<p><i>Geef een korte samenvatting van de vorige bevindingen en de genomen corrigerende maatregelen.</i></p>

Relevante bevindingen van de inspecteur(s), inclusief tekortkomingen

Dit gedeelte kan worden gebruikt om de bevindingen aan de tekortkomingen te koppelen en om de kwalificering van de tekortkomingen uit te leggen.

Voorschriften voor de verkrijging van weefsels/cellen en het testen van donoren, als neergelegd in Richtlijn 2006/17/EG

Selectiecriteria voor donoren van weefsels en/of cellen:	<i>Beschrijf de bevindingen voor elk type donor (overleden, levend, partner (direct of indirect gebruik) of geen partner).</i>
Voorgeschreven laboratoriumtests voor donoren:	
Cel- en/of wefseldonatie en verkrijgingsprocedures:	
Donordossiers:	
Verkrijgingsrapport:	
Ontvangst bij de wefselinstelling:	
Voorschriften voor de erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning van wefselinstellingen als neergelegd in Richtlijn 2006/86/EG	
Organisatie en management:	
Personeel:	
Uitrusting en materialen:	
Faciliteiten/gebouw:	
Documentatie en registers:	
Contracten met derde partijen:	
Kwaliteitscontrole:	
Bewerking:	
Bewaring en vrijgave van weefsels of cellen:	
Definitieve etikettering voor distributie en externe etikettering van de verzendingscontainer:	
Vervoer:	
Distributie en terugroeping:	

Beheer van ernstige ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen:	
Informatie over de minimumgegevens van de donor/ontvanger die moeten worden bewaard door de weefselinstellingen en de organisaties die verantwoordelijk zijn voor de toepassing op de mens:	
Coderingsysteem:	
Invoer/uitvoer:	
Andere specifieke kwesties die zijn vastgesteld:	<i>Bijvoorbeeld relevante toekomstige veranderingen die de weefselinstelling heeft aangekondigd.</i>
Conclusies	
Dossier over de weefselinstelling:	<i>Beoordeling en datum van het dossier.</i>
Bijgevoegde bijlagen:	<i>Vermeld het aantal bijgevoegde bijlagen.</i>
Lijst van tekortkomingen, gekwalificeerd als essentiële, belangrijke of andere tekortkoming (voor de definities, zie onderaan dit formulier):	<p><i>Alle tekortkomingen moeten worden vermeld, onder verwijzing naar de relevante nationale wetgeving tot omzetting van de EU-richtlijnen.</i></p> <p><i>Alle geconstateerde tekortkomingen moeten worden vermeld, zelfs als onmiddellijk corrigerende maatregelen zijn genomen.</i></p> <p><i>De weefselinstelling moet worden gevraagd om de inspectiedienst in kennis te stellen van het voorgestelde schema van de corrigerende maatregelen en van de voortgang.</i></p> <p><i>De tekortkomingen moeten worden gekwalificeerd op basis van de onderstaande definities.</i></p>
Aanbevelingen aan de bevoegde/handhavingsautoriteit met betrekking tot de geïnspecteerde locatie:	

Samenvatting en conclusies:	<i>De inspecteur(s) moeten verklaren of de weefselinstelling tijdens de inspectie te werk ging in overeenstemming met de nationale wetgeving tot omzetting van de Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG en 2006/86/EG en, indien relevant, corrigerende maatregelen heeft genomen, en moeten elk ander punt vermelden dat de aandacht van de verzoekende autoriteit verdient. Er moet aandacht worden besteed aan de gebruikte bewoording. Wanneer de weefselinstelling aan essentiële voorschriften moet voldoen voordat definitieve goedkeuring van de inspectiedienst kan worden verkregen, is het beter om voorwaardelijke zinnen te gebruiken. Er kan worden verwezen naar conclusies in andere documenten, zoals de brief waarin de corrigerende maatregelen al als adequaat worden verklaard, afhankelijk van de nationale procedures.</i>
Naam/namen: Handtekening(en): Organisatie(s): Datum: Verspreiding van het rapport:	<i>Het inspectierapport moet worden ondertekend en gedateerd door de inspecteur(s)/assessor(en) die aan de inspectie hebben deelgenomen.</i>

Dit moet in sommige lidstaten mogelijk worden aangepast voor lokaal gebruik, wanneer de beoordeling van de tekortkomingen en het opstellen van het inspectierapport twee afzonderlijke werkzaamheden zijn.

Definitie van tekortkomingen

1. EEN ESSENTIËLE TEKORTKOMING:

is een tekortkoming die een substantieel direct risico van schade aan een ontvangende patiënt of een levende donor met zich meebrengt.

2. EEN BELANGRIJKE TEKORTKOMING:

is een niet-essentiële tekortkoming:

die een indirect risico voor de veiligheid van een donor of ontvanger met zich meebrengt als gevolg van verkrijging en/of distributie van weefsels of cellen die niet in overeenstemming is of zijn met de machtiging van de weefselinstelling, de machtiging van de techniek of de eigen veiligheids- en kwaliteitsprocedures van de weefselinstelling;

of

die een belangrijke tekortkoming vormt in de naleving van de Richtlijnen 2004/23/EG, 2006/17/EG en 2006/86/EG of enige relevante nationale wetgeving;

of

die wijst op verzuim om toereikende procedures voor de vrijgave van weefsels of cellen uit te voeren of verzuim door de verantwoordelijke persoon om zijn of haar wettelijke plichten te vervullen;

of

die een combinatie is van diverse 'andere' tekortkomingen, waarvan geen enkele zelf een belangrijke tekortkoming is, maar die samen een belangrijke tekortkoming kunnen vormen en als zodanig moeten worden uitgelegd en gerapporteerd.

3. EEN ANDERE TEKORTKOMING:

is een tekortkoming die niet kan worden gekwalificeerd als essentieel of belangrijk, maar die wijst op een afwijking van goede praktijken.

Bijlage 9: Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een dossier over de gebruikte preparatietechnieken

Dossier over de gebruikte preparatietechnieken

Deel A — Informatie over de weefselinstelling

Volledige naam van de weefselinstelling:			
Naam van de verantwoordelijke persoon:			
Postadres van de weefselinstelling:			
Telefoonnummer:		Faxnummer:	
E-mailadres:			

Deel B — Preparatietechniek — Algemene informatie

Naam van de preparatietechniek:	
Beschrijving van de weefsels of cellen waarop deze preparatietechniek wordt toegepast:	

--	--

<p>Geef details van eventuele specifieke aanvullende voorschriften voor het selecteren of testen van donoren die moeten worden toegepast op donoren van op deze manier bewerkte weefsels of cellen.</p>	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Geef details van eventuele specifieke aanvullende voorschriften voor de verkrijging van op deze manier bewerkte weefsels of cellen.</p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>Geef een korte beschrijving van de betrokken preparatietechniek.</p> <p>(Voeg een stroomschema bij waarin de techniek wordt geïllustreerd)</p>	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Deel C — Materialen en apparatuur

Vermeld alle materialen en apparatuur die bij deze techniek worden gebruikt, inclusief de gegevens van de leverancier in elk individueel geval.

Reagentia of materialen die in contact komen met de weefsels/cellen	Specificatie	Leverancier

Apparatuur	Specificatie	Leverancier

Deel D — Tests in het kader van de kwaliteitscontrole (inclusief microbiële tests)

Test	Beschrijving van het monster (analyse)	Criteria voor vrijgave

Deel E — Procesvalidatie

<p>Hoe zijn de toegepaste bewerkingsmethoden gevalideerd om aan te tonen dat ze de weefsels niet klinisch onwerkzaam of toxisch voor de ontvanger maken?</p>	<p>a) Door in uw weefselinstelling uitgevoerde studies? JA <input type="checkbox"/> NEE <input type="checkbox"/> Zo ja, voeg een kopie van het validatierapport bij.</p> <p>b) Door gepubliceerde studies? JA <input type="checkbox"/> NEE <input type="checkbox"/> Zo ja, voeg kopieën van de meest relevante publicaties bij.</p> <p>c) Door retrospectieve analyse van klinische resultaten? JA <input type="checkbox"/> NEE <input type="checkbox"/> Zo ja, voeg een samenvatting van de verzamelde gegevens bij.</p> <p>d) Anders (specificeer):.....</p>
	<p>e)</p>

<p>Wanneer de techniek wordt gedekt door een octrooiaanvraag,</p>	
-------------------------------------------------------------------	--

vermeld dan het octrooinummer.	
--------------------------------	--

Wanneer de techniek sterilisatie of inactivering van virussen omvat, geef dan een korte beschrijving van de validatie en voeg kopieën bij van de studies naar inactivering van virussen waarop de validatie is gebaseerd.	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	Voeg een kopie van het validatierapport bij.
--	----------------------------------------------

Deel F — Definitieve etikettering en begeleidend informatieformulier

Voeg hier een kopie bij van het definitieve etiket dat is aangebracht op de primaire verpakking van weefsels of cellen die met deze techniek zijn bewerkt.

Voeg een kopie bij van het begeleidende informatieformulier dat samen met de weefsels of cellen aan klinische gebruikers is verstrekt.

Instructies voor de indiening: in te voegen door elke bevoegde autoriteit.

Bijlage 10: Voorgesteld gemeenschappelijk formaat voor een machtigingscertificaat

VOORGESTELD GEMEENSCHAPPELIJK FORMAAT VOOR DE MACHTIGING VAN EEN WEEFSELINSTELLING

Gegevens van de weefselinstelling	
Registratie/machtigingsnummer:	
Naam van de houder van de registratie/machtiging:	
Naam van de weefselinstelling:	
Adres(sen) van de locatie(s) van de weefselinstelling (alle gemachtigde locaties moeten worden vermeld als ze niet onder afzonderlijke vergunningen vallen):	
Wettelijk geregistreerd adres van de houder van de registratie/machtiging:	

Reikwijdte van de machtiging	
Rechtsgrondslag van de machtiging:	
Vervaldatum van de registratie/machtiging (indien van toepassing krachtens de nationale wet- en regelgeving):	
Gemachtigde activiteiten	
Type weefsels of cellen	Voorgeschreven activiteit (VA) (Vul de VA-code(s) in – zie hieronder)
Skelet <input type="checkbox"/>	

Huid	<input type="checkbox"/>	
Vasculair	<input type="checkbox"/>	
Oculair	<input type="checkbox"/>	
Amnionmembraam	<input type="checkbox"/>	
Ovarieel	<input type="checkbox"/>	
Testiculair	<input type="checkbox"/>	
Ander weefsel	<input type="checkbox"/>	
.....		
Beenmerg	<input type="checkbox"/>	
PBSC	<input type="checkbox"/>	
Navelstrengbloed	<input type="checkbox"/>	
Oöcyten	<input type="checkbox"/>	
Spermatozoa	<input type="checkbox"/>	
Andere cellen	<input type="checkbox"/>	
.....		
Embryo's	<input type="checkbox"/>	
Zygoten	<input type="checkbox"/>	

Anders <input type="checkbox"/>	

CODES VAN VOORGESCHREVEN ACTIVITEITEN			
Donatie: PA1	Verkrijging: PA2	Testen: PA3	Bewerking: PA4
Bewaring: PA5	Distributie: PA6	Invoer: PA7	Uitvoer: PA8

Eventuele beperkingen of verduidelijkingen met betrekking tot de reikwijdte van deze activiteiten	
---------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Naam van de functionaris van de bevoegde autoriteit:	Handtekening van de functionaris van de bevoegde autoriteit:	Datum:	Stempel van de bevoegde autoriteit:

Bijlage 11: Voor deze richtsnoeren geraadpleegde documenten

Documenten van regelgevende instanties

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

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), Verenigd Koninkrijk. 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

Documenten van beroepsverenigingen of projecten

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

Bijlage 12: Afkortingen en glossarium

EMEA	Europees Geneesmiddelenbureau
EU	Europese Unie
GMP	Good Manufacturing Practice (Goede Fabricagemethoden)
ICSI	Intracytoplasmische spermainjectie
ISO	Internationale Organisatie voor Standaardisatie
IVF	In-vitrofertilisatie
IVM	In-vitromaturatie
NAT	Amplificatietechnieken voor nucleïnezuur
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

	Definitie	Bron
Audit	Gedocumenteerde controle, door intercollegiale toetsing, auditoren van interne kwaliteitssystemen of auditoren van certificeringsautoriteiten, van procedures, dossiers, personeelsfuncties, apparatuur, materialen, faciliteiten en/of leveranciers om te evalueren of de van toepassing zijnde schriftelijke standaardpraktijkvoorschriften en wet- en regelgeving worden nageleefd	Gebaseerd op de Gids voor veiligheids- en kwaliteitsborging van organen, weefsels en cellen voor transplantatie van de Raad van Europa, derde editie, Council of Europe Publishing, januari 2007
Cellen	Afzonderlijke cellen van menselijke oorsprong of een verzameling cellen van menselijke oorsprong die niet door bindweefsel met elkaar verbonden zijn	Richtlijn 2004/23/EG
Essentieel	Wat een effect kan hebben op de kwaliteit en/of de veiligheid van de weefsels en cellen of ermee in contact komt	Richtlijn 2006/86/EG
Distributie	Het transport en de aflevering van weefsels en cellen bedoeld voor toepassing op de mens	Richtlijn 2004/23/EG
Donatie	Het doneren van menselijke weefsels of cellen bedoeld voor	Richtlijn 2004/23/EG

	toepassing op de mens	
Donor	Elke menselijke bron, dood of levend, van menselijke cellen of weefsels	Richtlijn 2004/23/EG
Deskundige	Persoon met de passende kwalificaties en ervaring om een inspecteur van een bevoegde autoriteit van technische adviezen te voorzien	Guidelines Drafting Group
Toepassing op de mens	Het gebruik van weefsels of cellen op of in een menselijke ontvanger, alsook toepassingen buiten het lichaam	Richtlijn 2004/23/EG
Met toepassing op de mens belaste organisatie	Een gezondheidszorginstelling, een ziekenhuisafdeling of een andere instelling waar menselijke weefsels en cellen op mensen worden toegepast	Richtlijn 2006/86/EG
Partnerdonatie	Donatie van geslachtscellen tussen een man en een vrouw die verklaren een intieme lichamelijke relatie te hebben	Richtlijn 2006/86/EG
Preservatie	Het gebruik van chemische stoffen, wijzigingen in de omgevingscondities of andere middelen tijdens de bewerking, bedoeld om biologische of fysieke achteruitgang van de cellen of weefsels te voorkomen of vertragen	Richtlijn 2004/23/EG
Bewerking	Alle handelingen die worden verricht bij de preparatie, manipulatie, preservatie en verpakking van weefsels of cellen bedoeld voor toepassing op de mens	Richtlijn 2004/23/EG
Verkrijging	Een proces waardoor weefsel of cellen beschikbaar komen	Richtlijn 2004/23/EG
Verkrijgingsorganisatie	Een gezondheidszorginstelling, een ziekenhuisafdeling of een andere instelling waar de verkrijging van menselijke weefsels en cellen wordt uitgevoerd en die niet in het bezit is van een erkenning, aanwijzing, machtiging of vergunning als weefselinstelling	Richtlijn 2006/86/EG

Kwaliteitssysteem	De organisatiestructuur, vastgelegde verantwoordelijkheden, procedures, processen en middelen voor het toepassen van kwaliteitsbewaking, met inbegrip van alle activiteiten die rechtstreeks of indirect tot de kwaliteit bijdragen	Richtlijn 2006/86/EG
Geslachtscellen	Alle weefsels en cellen die bestemd zijn om voor geassisteerde voortplanting te worden gebruikt	Richtlijn 2006/86/EG
Verantwoordelijke persoon	Elke wefselinstelling moet een verantwoordelijke persoon aanwijzen die ervoor moet zorgen dat menselijke weefsels en cellen voor toepassing op de mens in de instelling waarvoor die persoon verantwoordelijk is worden verkregen, getest, bewerkt, bewaard en gedistribueerd in overeenstemming met de Richtlijnen en de in de lidstaat geldende wetgeving, dat de vereiste informatie aan de bevoegde autoriteit of autoriteiten wordt verstrekt en dat de voorschriften van de Richtlijnen in de wefselinstelling worden nageleefd	Richtlijn 2004/23/EG
Ernstig ongewenst voorval	Een ongewenst voorval in verband met het verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van weefsels en cellen, dat voor een patiënt besmetting met een overdraagbare ziekte, overlijden, levensgevaar, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg kan hebben, dan wel zou kunnen leiden tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt	Richtlijn 2004/23/EG
Ernstige bijwerking	Een onbedoelde reactie, met inbegrip van een overdraagbare ziekte, bij de donor of de ontvanger in verband met het verkrijgen of het toepassen op de mens van weefsels en cellen, die dodelijk is, levensgevaar oplevert, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid	Richtlijn 2004/23/EG

	veroorzaakt, dan wel leidt tot opname in een ziekenhuis of de duur van de ziekte verlengt	
Standaardpraktijkvoorschriften	Schriftelijke instructies waarin de stappen van een bepaald proces worden beschreven, met inbegrip van de te gebruiken materialen en methoden en de verwachte eigenschappen van de te distribueren weefsels en cellen	Richtlijn 2006/86/EG, aangepast
Bewaren	Het product onder de gepaste gecontroleerde omstandigheden handhaven tot de distributie ervan	Richtlijn 2004/23/EG
Derde land	Elk land dat geen lidstaat van de Europese Unie is	Europese Commissie: ec.europa.eu
Derde partij	Elke organisatie die een dienst levert aan een verkrijgingsorganisatie of weefselinstelling op basis van een contract of een schriftelijke overeenkomst; dit omvat laboratoria die donoren of weefsels testen, ingehuurde sterilisatiebedrijven en ziekenhuizen die weefsels of cellen gebruiken en bewaren totdat ze worden toegepast op de mens	Operational Manual Drafting Group
Weefsel	Alle delen van het menselijk lichaam die uit cellen bestaan	Richtlijn 2004/23/EG
Weefselinstelling	Een weefselbank, een ziekenhuisafdeling of een andere instantie waar werkzaamheden met betrekking tot het bewerken, conserveren, bewaren of distribueren van menselijke weefsels en cellen worden uitgevoerd; de weefselinstelling kan ook verantwoordelijk zijn voor de verkrijging of het testen van weefsels en cellen	Richtlijn 2004/23/EG
Traceerbaarheid	De mogelijkheid om de weefsels en cellen in elke fase van het verkrijgen, bewerken, testen, bewaren en distribueren tot de toepassing bij de ontvanger of de verwijdering te lokaliseren en te identificeren; dit omvat de	Richtlijn 2006/86/EC

	<p>mogelijkheid om de donor en de weefselinstelling of de productie-inrichting die de weefsels/cellen ontvangt, bewerkt of bewaart, alsmede de ontvanger(s) in de medische inrichting(en) waar de weefsels/cellen bij de ontvanger(s) worden toegepast, te identificeren; traceerbaarheid houdt ook de mogelijkheid in om alle relevante gegevens over producten en materialen die met deze weefsels en cellen in contact komen, te lokaliseren en te identificeren</p>	
<p>Validatie (of kwalificatie in het geval van uitrusting of omgevingen)</p>	<p>Aan de hand van documentatie met een hoge mate van zekerheid vastleggen dat een bepaald proces, een bepaald uitrustingsstuk of een bepaalde omgeving op constante wijze leidt tot een product dat aan de daarvoor van tevoren vastgelegde specificaties en kwaliteitskenmerken voldoet; een proces wordt gevalideerd om de doeltreffendheid van een systeem voor het beoogde gebruik te evalueren</p>	<p>Richtlijn 2006/86/EG</p>