



COMISIA EUROPEANĂ
DIRECȚIA GENERALĂ SĂNĂTATE ȘI CONSUMATORI
Sănătate publică și evaluarea riscurilor
Legislația privind sănătatea și aspecte internaționale

**INSPECȚIA PROCURĂRII ȚESUTURILOR ȘI A
CELULELOR
ȘI INSPECȚIA
BĂNCILOR DE ȚESUTURI ȘI CELULE**

Manual operațional pentru autoritățile competente

Versiunea 1.0

Prezentul Manual operațional pentru autoritățile competente a fost elaborat în scop exclusiv informativ. Acest document nu a fost adoptat și nu a primit niciun fel de aprobare din partea Comisiei Europene. Nu este obligatoriu din punct de vedere juridic.

CUPRINS

		Pagina
1.0	Introducere	
2.0	Responsabilitățile inspectorilor	
3.0	Calificări și instruire	
	3.1 Studii și experiență	
	3.2 Calități personale	
	3.3 Pregătire introductivă	
	3.4 Pregătire de specialitate	
	3.5 Instruire la locul de muncă	
	3.6 Autorizare	
4.0	Tipuri de inspecție	
5.0	Programarea inspecțiilor	
	5.1 Stabilirea priorității inspecțiilor de rutină	
	5.2 Inspecțiile neanunțate	
6.0	Procedurile de inspecție	
	6.1 Proceduri de inspecție - Înainte de inspecție	
	6.2 Proceduri de inspecție - În cursul inspecției	
	6.2.1 Ședința de deschidere	
	6.2.2 Inspecția locației	
	6.2.3 Examinarea documentației	
	6.2.4 Ședința de încheiere	
	6.2.5 Note privind inspecția	
	6.3 Proceduri de inspecție - După inspecție	
	6.3.1 Raportul de inspecție și măsuri corective	
	6.3.2 Acreditarea, desemnarea sau autorizarea BTC	

7.0	Sistemul de management al calității din cadrul inspectoratului	
	7.1 Performanța sistemului	
	7.2 Performanța inspectorilor	
	7.3 Competențele inspectorilor	
Anexa 1	Obținerea donatorilor și testarea acestora	
Anexa 2	Recepția, procesarea, stocarea și distribuirea	
Anexa 3	Evaluarea proceselor de preparare	
Anexa 4	Analiza rapoartelor de evaluare a riscurilor	
Anexa 5	Importul și exportul — Verificarea cerințelor tehnice	
Anexa 6	Propunere de formular tip de dosar al băncilor de țesuturi și celule (DBTC)	
Anexa 7	Propunere de formular tip privind constatările inspecției	
Anexa 8	Propunere de formular tip de raport de inspecție a unei bănci de țesuturi și celule	
Anexa 9	Propunere de formular tip de dosar al proceselor de preparare (DPP)	
Anexa 10	Propunere de formular tip de certificat de acreditare	
Anexa 11	Documente consultate pentru elaborarea prezentelor orientări	
Anexa 12	Abrevieri și glosar	

1.0 Introducere

La articolul 7 din Directiva 2004/23/CE¹ se stabilește necesitatea unor inspecții și a unor măsuri de control. Alineatul (5) prevede că „în conformitate cu procedura de *comitologie* se instituie orientări referitoare la modalitățile de inspecție și măsurile de control, precum și la formarea și calificarea agenților implicați în vederea instituirii unui nivel de competență și de eficiență omogen”.

Prezentul Manual operațional vizează sprijinirea statelor membre ale UE (SM) în aplicarea unei serii de sarcini de reglementare în vederea respectării Directivelor 2004/23/CE, 2006/17/CE² și 2006/86/CE³. Acesta cuprinde:

- inspecția, acreditarea, desemnarea, autorizarea sau acordarea de licențe băncilor de țesuturi și celule (BTC);
- inspecția și acreditarea condițiilor de procurare a țesuturilor și celulelor;
- inspecția și autorizarea proceselor de preparare a țesuturilor și a celulelor; precum și
- inspecția și autorizarea activităților de import și export.

Scopul manualului operațional este acela de a oferi asistență SM care instituie astfel de sisteme de reglementare pentru prima dată. Acesta promovează, de asemenea, standardizarea sistemelor de reglementare deja bine stabilite în Uniunea Europeană.

Domeniul de aplicare al prezentului manual operațional reflectă cele trei directive asociate privind calitatea și siguranța țesuturilor și celulelor umane utilizate pentru transplant sau pentru reproducerea umană asistată.

Anumite secțiuni din prezentul manual sunt relevante în ceea ce privește țesuturile și celulele umane utilizate, de exemplu, ca material de bază pentru producerea de

¹ Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane (JO L 102, 7.4.2008, p. 48).

² Directiva 2006/17/CE a Comisiei din 8 februarie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la anumite cerințe tehnice pentru donarea, obținerea și controlul țesuturilor și celulelor umane (JO L 38, 9.2.2006, p. 40).

³ Directiva 2006/86/CE a Comisiei din 24 octombrie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane (JO L 294, 25.10.2006, p. 32).

medicamente pentru terapie avansată (MTA) (de exemplu, pentru terapia genetică, terapia celulară somatică sau ingineria tisulară). În aceste cazuri, se aplică cerințele de reglementare prevăzute în directivele susmenționate referitoare la donare, procurare și control. Regulamentul nr. 1394/2007 privind medicamentele pentru terapie avansată⁴ se aplică începând cu data de 30 decembrie 2008. Statelor membre li se recomandă să pună bazele unui sistem integrat prin care să își îndeplinească responsabilitățile de reglementare la nivelul interfeței dintre țesuturi/celule și sectoarele medicale (de exemplu, starea locației, practicile de inspecție, procesul de acreditare, desemnare, autorizare sau acordare a licenței, trasabilitatea și sistemele de codificare).

2.0 Responsabilitățile inspectorilor

Inspectorii ar trebui să primească în scris din partea autorității competente un mandat clar pentru sarcina respectivă și ar trebui să li se elibereze mijloace oficiale de identificare. Aceștia ar trebui să strângă informații detaliate care urmează a fi furnizate autorității competente în conformitate cu mandatul specific de inspecție.

O inspecție reprezintă un exercițiu de prelevare de probe, întrucât inspectorii nu pot examina toate domeniile și documentele în cursul unei singure inspecții. Inspectorii nu sunt responsabili pentru deficiențele care nu pot fi identificate în timpul inspecției din cauza timpului limitat sau a domeniului de aplicare restrâns sau pentru că anumite procese nu au putut fi observate în timpul inspecției.

3.0 Calificări și instruire

3.1 Studii și experiență

Inspectorii ar trebui să îndeplinească cel puțin următoarele condiții:

- (a) să dețină o diplomă, un certificat sau un alt titlu oficial de calificare în domeniul științelor medicale sau biologice, care să ateste încheierea unui ciclu de formare universitară sau a unui ciclu de formare recunoscut de statul membru respectiv ca fiind echivalent;

precum și

⁴ Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 324, 10.12.2007, p. 121).

- (b) să dețină o experiență practică în domeniile relevante în cadrul unei bănci de țesuturi/celule/sânge. Alte experiențe anterioare pot fi, de asemenea, considerate relevante.

În cazuri excepționale, autoritățile competente pot considera că bogata experiență relevantă a unei persoane poate constitui o derogare de la cerința (a) pentru persoana respectivă.

Inspectorii ar trebui să dețină experiență post-universitară în domenii relevante în cadrul unei bănci de țesuturi/celule/sânge. Altă experiență anterioară care poate fi, de asemenea, considerată relevantă include: experiență corespunzătoare în industria farmaceutică, experiență în asistență medico-sanitară sau experiență de lucru în cadrul unei autorități competente (AC) care inspectează unitățile de transfuzie sanguină sau centrele de transfuzie din cadrul spitalelor, băncile de țesuturi și celule sau medicamentele.

3.2 Calități personale

Inspectorii ar trebui să posedă competențe interpersonale adecvate, o bună capacitate de comunicare, să fie capabili să discute și să dezbată în mod eficient, să facă dovada înțelegerii rapide a situațiilor complicate și să acționeze în mod ferm, menținând un nivel corespunzător de tact și comportament profesional.

Inspectorii ar trebui, de asemenea, să dețină un nivel ridicat de integritate personală și maturitate, să fie deschiși, să înțeleagă aspectele complexe, să prezinte o judecată solidă, încredere de sine, competențe analitice și tenacitate și să fie capabili să perceapă situațiile într-un mod realist.

3.3 Pregătire introductivă

În vederea ocupării unei funcții în cadrul inspectoratului, noii inspectori ar trebui să facă dovada deținerii calificărilor și/sau experienței necesare îndeplinirii funcțiilor ce le revin. În plus, trebuie recunoscut faptul că abilitățile pretinse de la un inspector sunt specializate. Prin urmare, inspectoratul va asigura pregătirea introductivă, indiferent de calificările sau experiența anterioară.

Pregătirea introductivă ar trebui să acopere cel puțin următoarele teme:

- Activități în cadrul băncilor de țesuturi și celule (donare, procurare, testare, procesare, conservare, stocare și distribuire);
- Sisteme de acreditare, desemnare, autorizare sau acordare a licenței din SM;
- Directivele UE privind țesuturi și celule;
- Tehnici și proceduri de inspecție, inclusiv exerciții practice;
- Sisteme internaționale de managementul calității (ISO și EN);
- Sisteme naționale de sănătate și organizarea donării și transplantului de țesuturi și celule în SM;
- Legislația națională în vigoare în SM;
- Organizarea autorităților naționale de reglementare;
- Instrumente de inspecție internaționale și alte instituții relevante.

De asemenea, inspectorii ar trebui să beneficieze de instruire continuă privind temele susmenționate pentru a fi la curent cu orice schimbări de ordin tehnic și juridic.

3.4 Pregătire de specialitate

Conform celor menționate anterior, inspectorii vor deține, în general, o gamă largă de competențe dobândite din educație, calificări, experiență anterioară de lucru și/sau pregătire suplimentară. Cu toate acestea, este puțin probabil ca inspectorii să aibă același nivel de cunoștințe în legătură cu fiecare subiect privind țesuturile și celulele. Se impune aplicarea unei proceduri pentru efectuarea unei analize a necesităților de instruire a noilor angajați și a personalului existent pentru a garanta faptul că inspectorii pot efectua inspecții la standardele impuse.

Printre principalele domenii în care inspectorii pot necesita instruire de specialitate se numără:

- Principii generale ale transplantului de țesuturi și celule;
- Noțiuni de bază privind procesele și echipamentele utilizate în cadrul BTC;
- Principii de bază ale tehnicilor de reproducere umană asistată (RUA);
- Noțiuni de bază privind reglementările aplicabile dispozitivelor medicale;
- Noțiuni de bază privind legislația farmaceutică (în special, Regulamentul privind PMTA);
- Proiectarea, validarea și întreținerea mediului și echipamentelor critice;
- Prelucrarea datelor și sistemele de protecție;
- Comunicarea eficientă, inclusiv gestionarea conflictelor;
- Igienă generală;
- Identificarea activităților ilegale sau frauduloase și luarea de măsuri ulterioare pentru combaterea acestora;
- Tehnici de laborator, teste de diagnostic *in vitro* (teste de screening și tehnici de amplificare a acidului nucleic);
- Managementul riscurilor;
- Orientări/cerințe naționale specifice;
- Boli transmisibile;
- Vigilență și supraveghere.

Inspectorii ar trebui, de asemenea, să beneficieze de instruire continuă privind temele susmenționate pentru a fi la curent cu orice schimbări de ordin tehnic și juridic.

3.5 Instruire la locul de muncă

Programul de instruire la locul de muncă ar trebui să includă o serie de inspecții asistate (stabilite de inspectorat). Inspectorii stagiarilor ar trebui, mai întâi, să asiste la o serie de inspecții efectuate de un inspector autorizat, apoi să participe ei înșiși la inspecții, iar, la final, să coordoneze o serie de inspecții sub supravegherea unui inspector autorizat.

3.6 Autorizare

Competența stagiariilor trebuie confirmată și documentată de AC înainte ca aceștia să fie autorizați în vederea efectuării de inspecții.

Performanța și competența inspectorilor ar trebui revizuite în mod periodic în lumina cerințelor sistemului de calitate aplicat de autoritatea competentă/inspectorat.

4.0 Tipuri de inspecție

Pot fi efectuate diferite tipuri de inspecție, în funcție de activitățile desfășurate de BTC și de părțile terțe implicate. Inspecțiile pot fi la fața locului sau documentare. Acestea pot acoperi întregul sistem sau pot fi axate pe una sau mai multe teme specifice (sisteme de calitate, procesarea specifică a țesuturilor sau celulelor, procese specifice de preparare sau tratarea unei anumite probleme etc.).

Inspecțiile generale ar trebui să se desfășoare la fața locului și să acopere toate procesele și activitățile, inclusiv structura organizațională, politici, responsabilități, managementul calității, personal, documentație, locații, echipamente, contracte, reclamații, rechemări, audituri etc.

- Ar trebui desfășurate cel puțin o dată la patru ani de activitate.
- Ar trebui desfășurate înainte de acreditarea, desemnarea, autorizarea sau acordarea licenței BTC (Cu toate acestea, este posibil ca acreditarea/desemnarea/autorizarea/acordarea licenței să necesite o examinare a documentelor.)
- Pot fi necesare pentru orice schimbare semnificativă față de acreditarea, desemnarea, autorizarea sau acordarea licenței inițiale (de exemplu, modificarea activității sau a proceselor de preparare).
- Pot fi, de asemenea, necesare dacă există antecedente de deficiențe [de exemplu, incidente adverse severe (IAS) sau reacții adverse grave (RAG)].

Inspecțiile tematice ar trebui să se desfășoare la fața locului și să acopere una sau mai multe teme specifice, cum ar fi sistemele de management al calității, procesarea specifică a țesuturilor sau celulelor procesele specifice de preparare etc.

Inspecțiile tematice ar trebui desfășurate:

- În momentul efectuării unei evaluări intermediare, între două inspecții generale;
- Atunci când procesele de preparare sunt noi, complexe, inovatoare sau unice pentru o BTC ;
- Ori de câte ori se raportează o schimbare semnificativă la una dintre temele specifice;
- Atunci când este necesar, dacă există o deficiență specifică (antecedente de deficiențe) (de exemplu, IAS sau RAG).

Controalele documentare nu se desfășoară la fața locului, ci într-o locație la distanță și pot acoperi toate procesele și activitățile sau se pot axa pe una sau mai multe teme specifice. Acestea se vor baza pe un dosar actualizat al băncii de țesuturi și celule (DBTC). Controalele documentare pot fi utilizate în următoarele situații:

- Pentru efectuarea unei evaluări inițiale a activităților desfășurate de BTC;
- În pregătirea pentru inspecții la fața locului;
- În momentul efectuării unei evaluări intermediare, între două inspecții generale, dacă nu au avut loc schimbări majore.

Reinspecțiile pot fi indicate ca inspecții de monitorizare sau reevaluare pentru a urmări acțiunile corective impuse în cursul unei inspecții anterioare.

În plus, se pot efectua alte inspecții specifice:

Inspecții ale laboratoarelor unde se realizează testarea donatorului: evaluarea la fața locului a conformității cu bunele practici privind controlul calității laboratoarelor face parte, în mod normal, din acest tip de inspecții. Acestea pot fi efectuate de o AC alta decât AC responsabilă pentru efectuarea inspecțiilor BTC, în funcție de situația din fiecare SM. Cu toate acestea, inspecțiile pot face parte dintr-o inspecție generală sau dintr-o inspecție tematică dacă laboratorul de testare face parte dintr-o bancă de țesuturi și celule.

Inspecții ale terțelor părți: autoritățile competente ar trebui să realizeze inspecții la fața locului la terțele părți, în special atunci când o evaluare a riscurilor indică necesitatea acestor inspecții. Inspecțiile la terțele părți ar trebui considerate oportune în următoarele situații:

- Atunci când terțele părți dețin calitatea de furnizori de servicii critice pentru un număr semnificativ de BTC, de exemplu, o societate comercială de procesare a țesuturilor, o instituție centralizată de selecție a donatorilor și/sau de procurare a țesuturilor sau o societate contractată pentru sterilizare.
- Atunci când terțele părți dețin calitatea de furnizori de servicii critice pentru o singură BTC dar care furnizează, la rândul ei, un volum semnificativ de țesuturi sau celule.
- Atunci când inspecția BTC constată un nivel ridicat de nerespectare de către terța parte a acordului scris.

Inspecții comune: ca urmare a evaluării circumstanțelor specifice, inclusiv resurse sau expertiză limitate, un stat membru poate avea în vedere posibilitatea de a solicita altei autorități competente din UE să realizeze inspecții comune pe teritoriul său în colaborare cu oficialii statului membru solicitant.

5.0 Programarea inspecțiilor

Autoritățile competente ar trebui să planifice în prealabil succesiunea inspecțiilor, să stabilească un program și să se asigure că frecvența inspecțiilor pentru fiecare BTC în parte corespunde planificării. Este necesară alocarea de resurse suficiente pentru efectuarea corespunzătoare a programului de inspecții stabilit.

Directiva 2004/23/CE prevede ca băncile de țesuturi și celule să fie inspectate la un interval de cel puțin doi ani. Se recomandă ca o inspecție generală care să acopere toate domeniile de activitate să fie desfășurată cel puțin o dată la patru ani. În cursul intervalului dintre două inspecții generale, se poate realiza o inspecție tematică ce se axează pe o temă sau un proces specific (legată probabil de deficiențele raportate anterior sau de activitățile noi). În mod alternativ, în absența unor schimbări semnificative de la ultima inspecție la fața locului, poate fi efectuată o revizuire documentară.

5.1 Stabilirea priorității inspecțiilor de rutină

Inspecțiile ar trebui planificate în conformitate cu criteriile documentate bazate pe evaluarea riscurilor. În cazul inspecțiilor de rutină, criteriile de planificare ar trebui să depindă de următorii indicatori:

- Complexitatea operațiunilor desfășurate la fața locului;
- Respectarea reglementărilor existente (astfel cum se menționează în DBTC finalizat);
- Evidența performanței anterioare (de exemplu, numărul deficiențelor constatate în cursul unei inspecții anterioare);
- Numărul de incidente/reacții adverse raportate sau de retrageri dispuse;
- Volumul de activitate, inclusiv modificări semnificative.

5.2 Inspecțiile neanunțate

Inspecțiile pot fi organizate fără înștiințarea BTC, atunci când există dovezi sau informații care să justifice o astfel de măsură. Criteriile privind efectuarea unor astfel de inspecții neanunțate pot include suspiciunea de activități ilegale sau frauduloase, încălcarea gravă a cerințelor legale care poate expune donatorii sau primitorii la riscuri, o reacție adversă gravă având ca rezultat decesul pacientului sau retragerea unui produs la scară largă etc.

6.0 Procedurile de inspecție

Această secțiune oferă orientări generale privind procedurile legate de orice tip de inspecție. Anexele 1-5 oferă indicații tehnice privind modalitatea de verificare a conformității cu cerințele tehnice specifice pentru: procurarea țesuturilor și a celulelor și testarea donatorilor (anexa 1); recepția, procesarea, stocarea și distribuția (anexa 2); evaluarea proceselor de preparare (anexa 3); analiza rapoartelor de evaluare a riscurilor (anexa 4) și importul și exportul (anexa 5).

6.1 Proceduri de inspecție - Înainte de inspecție

Componenta echipei ar trebui stabilită ținând cont de tipul de inspecție efectuată.

Inspecțiile pot fi desfășurate de un singur inspector dacă evaluările riscurilor efectuate de autoritățile competente înainte de inspecție au stabilit că BTC în cauză poate fi inspectată de o singură persoană. În general, însă, este indicat să se evite efectuarea inspecțiilor de către un singur inspector.

Atunci când resursele o permit, echipa ar trebui să fie alcătuită din membri cu competențe diferite. Cel puțin unul dintre inspectorii ar trebui să dețină nivelul de competență/studii prevăzut la articolul 17 din Directiva 2004/23/CE pentru persoana responsabilă din BTC sau să aibă studiile și instruirea necesare efectuării inspecției locației.

După caz, inspectorii pot solicita asistența unui expert tehnic (de exemplu, pentru tehnologia celulelor stem sau tehnologia de reproducere umană asistată) sau a altor experți (în domeniul juridic sau medical) pentru efectuarea unei inspecții specifice. Experții ar trebui să dețină cunoștințe de specialitate în domeniul în care se realizează inspecția. Rolul experților nu este acela de a inspecta, ci de a îndruma inspectorii în

probleme tehnice. Rolul acestora în echipă ar trebui definit în mod clar în documentele oficiale, în acordul de confidențialitate semnat de experți și în declarațiile acestora privind absența unui conflict de interese. Experții ar trebui informați în ceea ce privește politica inspectoratului privind efectuarea inspecțiilor.

Înainte de efectuarea inspecției, echipa ar trebui să se familiarizeze cu instituția care urmează a fi inspectată. Această procedură ar trebui să includă cel puțin:

- Examinarea dosarului băncii de țesuturi și celule (DBTC) în vederea analizării situației actuale în ceea ce privește directivele UE referitoare la țesuturi și celule și reglementările naționale aplicabile;
- Examinarea dosarului aferent proceselor de preparare (DPP);
- O analiză a rapoartelor emise în urma inspecțiilor anterioare, dacă este cazul;
- O analiză a diferențelor (modificărilor) față de acreditarea BTC, dacă este cazul;
- Orice cerințe specifice legate de îmbrăcăminte/vaccinare pentru a intra în BTC;
- O analiză a măsurilor de monitorizare (dacă este cazul) ca răspuns la inspecțiile desfășurate anterior;
- O analiză a retragerilor de țesuturi sau celule inițiate de la ultima inspecție, dacă există;
- Analiza incidentelor adverse severe relevante (IAS) sau a reacțiilor adverse grave (RAG) notificate de la inspecția anterioară, dacă este cazul;
- O analiză a tuturor standardelor naționale sau a orientărilor aplicabile locației ce urmează a fi inspectată;
- Volumul de activitate, inclusiv schimbările semnificative.

Un plan de inspecție poate fi pregătit anume pentru inspecția urmând a fi desfășurată. Acesta ar trebui să se adreseze oricăror probleme care decurg din analiza inspecției prealabile și care necesită o investigație specifică în cadrul inspecției și ar trebui să evidențieze orice problemă relevantă constatată în cursul examinării DBTC pentru a garanta discutarea și evaluarea acesteia în cursul inspecției.

Este o practică recomandată să se informeze în prealabil instituția ce urmează a fi inspectată despre:

- Obiectivele și scopul inspecției, în lumina inspecțiilor anterioare, inclusiv inspecția instituțiilor de prelevare, dacă este necesar;
- Persoanele a căror prezență se impune în cursul inspecției; în cazurile în care urmează a fi inspectate procese specifice, persoanele direct responsabile pentru procesele în cauză ar trebui să fie prezente;
- Identitatea membrilor echipei de inspecție și rolurile ce revin fiecăruia în parte;
- Când și unde se va desfășura inspecția (data, ora și locul);
- Departamentele ce urmează a fi inspectate;
- Ora și durata estimată pentru fiecare activitate majoră de inspecție (locație, procese etc.);
- Un sumar al principalelor documente care ar trebui puse la dispoziție pentru analiză în cursul inspecției;
- Programul ședințelor de deschidere și de încheiere;
- Programul aproximativ pentru transmiterea raportului scris de inspecție;
- Posibilitatea ca, atunci când este cazul, rezultatele inspecției să fie transmise altor autorități de reglementare din cadrul aceleiași AC sau din cadrul altei AC.

6.2 Proceduri de inspecție — În cursul inspecției

Inspectorii ar trebui să depună eforturi pentru a crea o atmosferă constructivă în cursul inspecției. Aceștia ar trebui să fie conștienți de influența pe care o exercită asupra proceselor decizionale. Inspectorii ar trebui să răspundă la întrebări, evitând însă să-și asume rolul de consultant. Cu toate acestea, atribuțiile inspectorilor nu se limitează exclusiv la depistarea defectelor, a deficiențelor și a discrepanțelor; aceștia ar trebui să însoțească fiecare constatare cu observații instructive și motivante.

Este posibil ca inspectorii să perturbe ciclul obișnuit de lucru în cadrul organizației inspectate. Din acest motiv, aceștia ar trebui să fie precauți pentru a nu pune ținuturile sau celulele în pericol și să lucreze atent și planificat.

Inspectorii vor avea acces la informații confidențiale pe care trebuie să le utilizeze în mod corect și cu deosebită atenție, respectând cerințele juridice privind protecția confidențialității și divulgarea de informații în vederea protejării sănătății publice.

În anumite cazuri, inspectorii pot realiza copii ale documentelor care ar putea fi utile pentru întocmirea raportului de inspecție inițial sau ca dovezi ale anumitor constatări. În anumite SM, inspectorilor li se permite să realizeze fotografii sau înregistrări video ca probe la locația în cauză, atât timp cât nu intervin în proces sau nu afectează calitatea și siguranța ținuturilor sau celulelor.

6.2.1 Ședința de deschidere

Inspecțiile ar trebui să înceapă cu o ședință de deschidere în cadrul căreia echipa de inspecție ar trebui, de regulă, să cunoască membrii conducerii și personalul cheie al instituției, inclusiv persoana responsabilă (PR). Scopul acestei ședințe este acela de a prezenta echipa și orice oficial (oficiali) sau expert (experți) însoțitor(i) și pentru a discuta planul de inspecție (care poate suferi modificări neprevăzute).

În cadrul ședinței de deschidere, echipa de inspecție ar trebui să:

- evedențieze scopul și sfera de aplicare a inspecției;
- analizeze structura de conducere a instituției (organigrama);
- identifice documentele, deși întreaga documentație ar trebui să fie disponibilă în acest stadiu, care pot fi necesare în cursul inspecției, în funcție de activitățile/domeniile asupra cărora inspectorii decid să se axeze;
- confirme faptul că toate informațiile vor fi tratate drept confidențiale;
- explice dacă deficiențele vor fi notificate pe măsură ce sunt constatate, în cadrul ședințelor la sfârșitul fiecărei zile pentru a totaliza rezultatele sau numai după ședința de închidere.

La cerere, echipa BTC ar trebui să fie în măsură să:

- descrie sistemul de management al calității;
- explice structura organizațională și procedurile de funcționare;
- explice fiecare etapă de la procurare până la procesare și distribuție;
- explice schimbările majore în materie de locație, echipamente, procese și personal efectuate de la ultima inspecție;
- explice modul în care deficiențele au fost soluționate, în cazul în care informațiile în cauză nu au fost deja transmise AC;
- desemneze persoanele care să însoțească echipa de inspecție pe parcursul desfășurării inspecției;

- rezerve o încăpere pentru inspectori, dacă este necesar; dacă inspecția este efectuată de o echipă, va fi necesară o încăpere separată pentru a asculta raportul echipei.

Un tur rapid al amplasamentului imediat după ședința de deschidere se poate dovedi util în vederea familiarizării cu acesta și cu orice schimbări majore efectuate de la ultima inspecție. Acest tur rapid nu va înlocui turul detaliat al locației desfășurat ulterior în cadrul inspecției. În anumite cazuri, în această etapă poate fi necesară observarea anumitor activități care nu vor fi desfășurate atunci când zona va fi vizitată ulterior în cadrul inspecției.

6.2.2 Inspecția locației

Inspecția locației ar trebui să includă un tur detaliat pentru a stabili dacă amplasarea și proiectul locației și echipamentelor sunt corespunzătoare, conform descrierii din DBTC, și dacă modul de utilizare a acestora corespunde operațiunilor prevăzute. Orice modificări efectuate de la ultima inspecție ar trebui analizate. În mod normal, inspectorii urmăresc fluxul de proces al activităților pentru care BTC este sau va fi acreditată, având în vedere dispozițiile detaliate ale Directivelor 2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE. Uneori, este oportună concentrarea asupra unui singur departament al instituției dacă există probleme sau cerințe speciale. Ar trebui luate în considerare zonele de lucru relevante, de exemplu, sistemele de alimentare cu apă, aburi sau de ventilație și de asistență tehnică.

În timpul efectuării turului locației, inspectorii ar trebui întotdeauna să discute observațiile, pe măsură ce acestea apar, împreună cu personalul cheie, supraveghetorii și operatorii pentru a stabili faptele, a indica domeniile de interes și a evalua cunoștințele și competențele personalului.

6.2.3 Examinarea documentației

Sistemul de documentare, incluzând specificațiile, procesele de preparare, instrucțiunile de transport și ambalare, procedurile și înregistrările care acoperă diferite procese, controlul calității și operațiunile de distribuție vor fi verificate prin examinarea unor exemple selectate, atât în timpul utilizării acestora, cât și după compilația acestora în înregistrări complete.

O inspecție generală va include în mod normal examinarea sistemului documentat de management al calității pentru activitățile pentru care s-a acordat sau se solicită acreditare, inclusiv următoarea listă orientativă:

- Fișele posturilor, organigrama, rolul PR și medicul desemnat⁵;
- Instruirea personalului, inclusiv instruirea inițială/introductivă, planurile de perfecționare și evaluarea competențelor;
- Controlul documentelor, inclusiv mentenanța (de exemplu, controlul schimbărilor) procedurilor standard de operare (SOP);

⁵ Fiecare bancă de țesuturi și celule trebuie să aibă acces la un medic desemnat care să ofere consultanță și să supravegheze activitățile medicale ale centrului, precum selecția donatorilor, examinarea rezultatelor clinice ale țesuturilor și celulelor utilizate sau interacțiunea, după caz, cu utilizatorii clinici.

- Validarea (proceselor) și calificarea (echipamentelor și locației);
- Programele preventive de mentenanță (a echipamentelor și locației);
- Urmărirea și orientarea condițiilor de testare a sterilității și a calității aerului;
- Criteriile de selecție a furnizorilor, dacă este relevant;
- Contractarea terțelor părți și a furnizorilor;
- Sistemul de audit intern, auto-inspecție și măsurile corective și preventive;
- Managementul respingerii, stocării și distrugerii materialului donatorilor atunci când acesta nu este adecvat pentru utilizări umane;
- Managementul plângerilor, neconformitatea, reacțiile adverse grave (RAG), incidentele adverse severe (IAS), rechemările și planurile de urgență în vederea încetării activităților;
- Trasabilitatea, prelucrarea datelor și confidențialitatea;
- Importul și exportul;
- Păstrarea evidențelor: rapoarte anuale de activitate și raportul anual privind vigilența.

Persoana responsabilă ar trebui interviuată, iar rolul acesteia ar trebui supus unei evaluări critice.

Operațiunile subcontractate și responsabilitățile diferitelor părți ar trebui identificate în mod clar și ar trebui analizată conformitatea contractelor cu reglementările naționale de transpunere a Directivelor 2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE.

Pe parcursul inspecției, ar trebui analizată procedura de înregistrare și de verificare a IAS și RAG și sistemul de rechemare a țesuturilor și celulelor distribuite în interiorul și în afara statului membru. Orice rapoarte privind IAS și RAG vor fi studiate și discutate.

Sistemul de efectuare a auto-inspecțiilor în cadrul organizației ar trebui supus examinării. Cu toate că rapoartele nu sunt citite în mod normal de către inspectori, o analiză a programului de audit/auto-inspecție aferent anului anterior poate fi utilă pentru confirmarea finalizării cu succes a auditurilor. Acest aspect poate fi urmărit prin verificarea jurnalului de înregistrări privind măsurile corective și preventive de la data desfășurării auditurilor/auto-inspecțiilor pentru a garanta adoptarea măsurilor corespunzătoare.

Procedurile de control al importurilor sau exporturilor de țesuturi și celule (atunci când este cazul) ar trebui verificate, la fel și documentele privind cazurile individuale. Orientările tehnice privind inspecția importurilor și exporturilor sunt prezentate în anexa 5.

Inspecțiile tematice vor include examinarea documentelor referitoare la tema în cauză.

În cazul inspecțiilor legate de procese, se vor verifica documentele specifice privind unul sau mai multe procese finalizate sau nefinalizate de preparare de țesuturi sau celule specifice, inclusiv:

- conformitatea cu dosarul privind procesul de preparare (a se vedea anexa 9);
- trasabilitatea și urmărirea (inclusiv sistemul existent de codificare a donatorului și a țesuturilor/celulelor);

- validarea proceselor;
- instrucțiunile de prelucrare (SOP) și înregistrările;
- procedurile de eliberare;
- specificațiile și datele de control al calității pentru materia primă, produsele intermediare și țesuturile și celulele finale, alte materiale, reactivi și dispozitive tehnice;
- ambalarea și etichetarea;
- distribuirea.

6.2.4 Ședința de încheiere

Odată finalizată inspecția, inspectorii ar trebui să facă bilanțul constatărilor în cadrul ședinței de încheiere împreună cu reprezentanții organizației, de regulă PR, persoana responsabilă pentru sistemul de management al calității (atunci când este cazul) și orice membri ai personalului invitați de PR. Ședința de încheiere reprezintă o parte importantă a inspecției. Deficiențele constatate pe parcursul inspecției ar trebui descrise în mod clar iar, dacă procedura standard de operare a AC o impune, acestea ar trebui notificate în scris organizației. Formatul standard propus este prezentat în anexa 7. Se oferă indicații verbale privind gravitatea deficiențelor constatate. Faptele și dovezile obiective care justifică observațiile, în special în ceea ce privește constatările importante sau grave, ar trebui descrise în cursul acestei ședințe. Dacă dorește, instituția poate discuta propuneri inițiale de măsuri de remediere. În măsura posibilităților, toate observațiile importante ar trebui raportate în cadrul acestei ședințe pentru a permite instituției să inițieze măsurile corective necesare cât mai curând posibil. Deficiențele se raportează făcând referire la legislația națională care transpune cele trei directive ale UE privind țesuturile și celulele. În cazul deficiențelor grave care prezintă un risc imediat pentru sănătatea și siguranța donatorilor și primitorilor de țesuturi și celule, inspectoratul ar trebui să delege inspectorilor puteri care să le permită acestora să solicite instituirea de urgență a carantinei și/sau încetarea furnizării, și dacă este cazul, rechemarea țesuturilor sau celulelor umane în cauză. În astfel de împrejurări speciale, se respectă procedurile standard de operare ale AC respective.

6.2.5 Note privind inspecția

Rapoartele de inspecție vor avea la bază notele luate în cursul inspecției. Aceste note vor fi tratate în conformitate cu practicile specificate de AC. În anexa 7 este prezentat un model de formular privind rezultatele inspecției care poate fi utilizat pentru înregistrarea acestora.

6.3 Proceduri de inspecție — după inspecție

6.3.1 Raportul de inspecție și măsuri corective

Un raport scris de inspecție ar trebui să conțină informații generale privind BTC, o descriere a inspecției și observațiile și concluziile rezultate. Raportul ar trebui, de asemenea, să conțină o trimitere la dosarul băncii de țesuturi și celule (DBTC) împreună cu orice rectificări ale DBTC aduse în cadrul inspecției.

Formatul standard propus pentru raport este prezentat în anexa 8. Acesta include o clasificare standard a deficiențelor. Constatările inspecției pot fi extrase din raportul de inspecție și transmise BTC printr-o scrisoare sau întregul raport poate fi trimis BTC, în funcție de procedurile interne aplicate de AC.

Concluziile raportului ar trebui să identifice deficiențele în mod clar, prin clasificarea acestora în deficiențe critice, majore sau de altă natură (pe baza definițiilor din anexa 8). Această procedură se aplică, de obicei, în cadrul inspectoratului pentru a asigura concordanța cu alte inspecții. Se impune stabilirea unei date limită până la care BTC ar trebui să transmită propuneri și un program de rectificare a deficiențelor evidențiate în raport (planul de acțiune). Inspectorii vor evalua planul de acțiune propus și vor emite, pe baza acestuia, o recomandare către AC de acreditare, în conformitate cu mandatul specific al inspecției, specificând în mod clar dacă BTC respectă legislația națională de transpunere a Directivelor 2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE.

BTC va fi informat în scris cu privire la decizia adoptată.

În anumite cazuri, echipa de inspecție poate considera necesar să efectueze o a doua vizită la fața locului (re-inspecție) sau să solicite informații suplimentare privind măsurile corective înainte de a formula o recomandare. Măsura luată de AC va depinde de natura și amploarea deficiențelor și de conformitatea planului de măsuri corective, în lumina directivelor UE și a cunoștințelor vaste ale AC în ceea ce privește practicile existente aplicate tuturor tipurilor de BTC.

6.3.2 Acreditarea, desemnarea sau autorizarea BTC

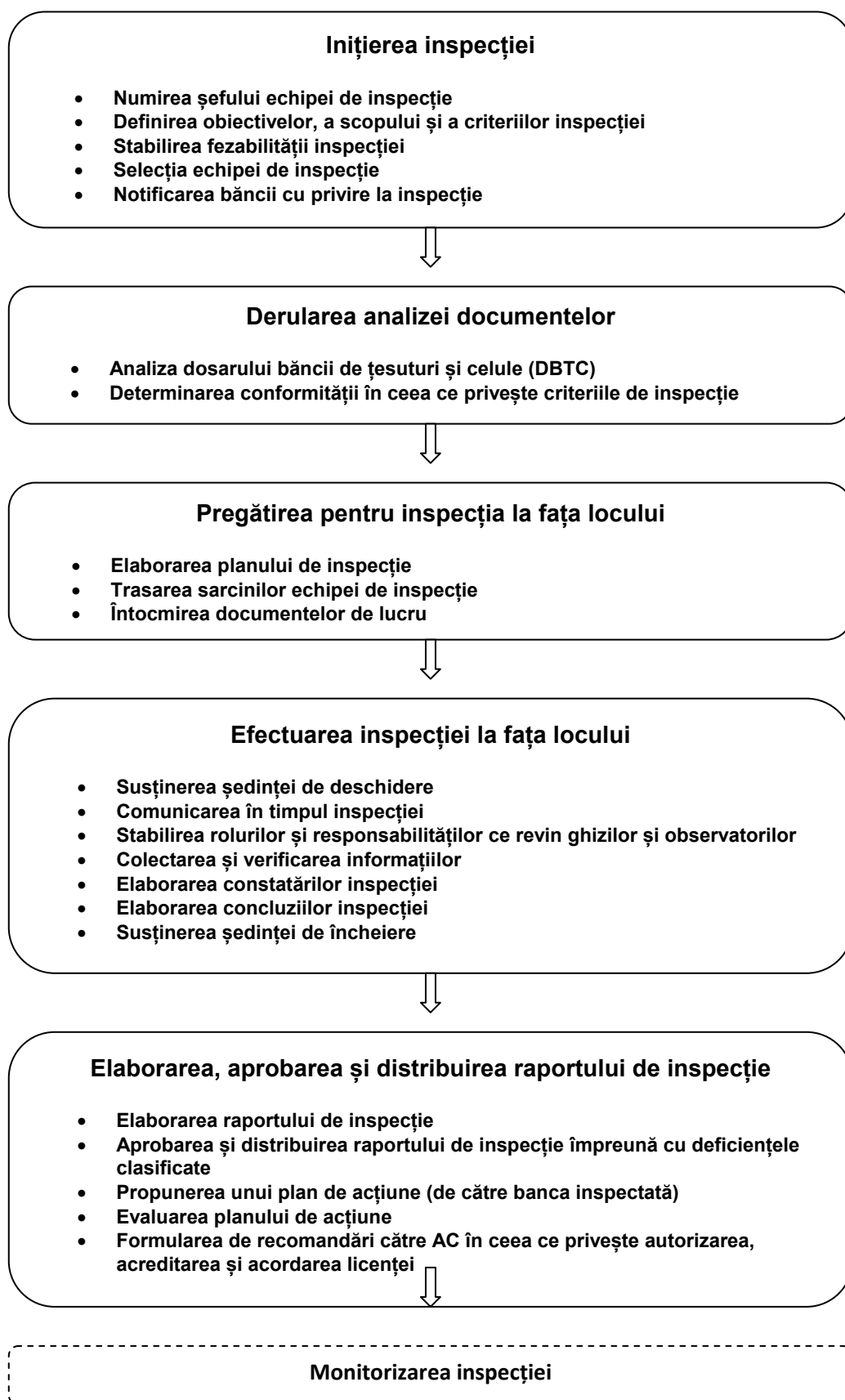
Conform articolului 6 din Directiva 2004/23/CE, băncile de țesuturi și celule trebuie să fie acreditate, desemnate sau autorizate de o AC în vederea desfășurării activităților respective.

În anexa 10, este propus un format al certificatului de acreditare conform cu prevederile Directivei 2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE. Formatul respectiv poate facilita crearea registrului public al BTC de către AC impus prin Directiva 2004/23/CE (articolul 10) și a unei rețele de legătură între registrele naționale ale băncilor de țesuturi și celule, astfel cum se prevede la articolul 10 alineatul (3). Formatul propus include numai informațiile minime care trebuie întotdeauna specificate în certificat și în registrul AC al băncilor de țesuturi și celule acreditate. Informații suplimentare pot fi adăugate în vederea respectării cerințelor proprii ale AC. Acestea nu vor fi publicate în registrul public, ci vor face parte din registrul național păstrat de AC.

Acest format poate fi utilizat indiferent dacă acreditarea, desemnarea sau autorizarea inițială acordată de AC are la bază inspecții la fața locului.

Orice AC furnizează, la cererea oricărei alte AC, o copie a certificatului de acreditare a BTC.

Figura 1: Procedura de inspecție



7.0 Sistemul de management al calității din cadrul inspectoratului

Fiecare autoritate competentă ar trebui să dispună de un sistem de management al calității care să cuprindă proceduri standard de operare corespunzătoare și un sistem de audit intern adecvat. Periodic, acestea ar trebui să efectueze o evaluare a sistemelor lor de inspecție în lumina procedurilor specificate. Informațiile care ar putea fi utile pentru dezvoltarea sistemului de management al calității sunt enumerate în continuare.

7.1 Performanța sistemului

Fiecare AC ar trebui să își întocmească propria listă orientativă. Ca cerință minimă, următorii indicatori de performanță ar trebui evaluați periodic:

- Numărul de vizite de inspecție efectuate anual;
- Numărul de centre acreditate/desemnate/autorizate/căroro li s-a acordat o licență anual;
- Intervalul mediu între data inspecției și raportul final;
- Numărul de procese evaluate anual;
- Numărul de procese **acreditate** anual;
- Intervalul mediu între depunerea cererii de acreditare a procesului și raportul final;
- Compararea rezultatelor inspecțiilor ulterioare.

7.2 Performanța inspectorilor

Performanța inspectorilor și experților, atunci când sunt solicitați, ar trebui să facă obiectul unei verificări anuale care ar trebui să includă identificarea necesităților de instruire. Printre indicatorii cheie de performanță care ar trebui verificați periodic se numără:

- Numărul de inspecții desfășurate anual de fiecare inspector;
- Numărul centrelor acreditate/desemnate/autorizate/căroro li s-a acordat o licență anual de fiecare inspector (dacă este cazul);
- Intervalul mediu necesar fiecărui inspector de la efectuarea inspecției la raportul final;
- Numărul proceselor evaluate (dacă este cazul) anual de fiecare inspector;
- Numărul proceselor acreditate (dacă este cazul) anual de fiecare inspector.

7.3 Competențele inspectorilor

Sistemul ar trebui să includă o evaluare periodică, de exemplu, de către inspectorii superiori sau de specialitate care supraveghează vizitele de inspecție, cu scopul de a evalua competențele inspectorilor în următoarele domenii:

- Dimensiunea și complexitatea inspecției;
- Abilitatea de a recunoaște deficiențe;
- Evaluarea gravității deficiențelor;
- Măsurile recomandate;
- Eficiența cu care măsura decisă este aplicată.

Notă: Acești indicatori se adaptează în funcție de tipul, dimensiunea și complexitatea băncilor de țesuturi și celule inspectate.

Anexa 1: Obținerea donatorilor și testarea acestora

Inspectorii trebuie să verifice dacă instituția de prelevare respectă cerințele prevăzute în Directiva 2006/17/CE și măsurile de punere în aplicare din SM.

Practicile de donare și procurare pot fi verificate:

- fie indirect, prin auditarea acestor servicii la BTC,
- fie direct, prin efectuarea unei inspecții specifice la fața locului la instituția care desfășoară astfel de activități.

Se recomandă aplicarea următoarelor metode pentru verificarea respectării acestor cerințe:

Verificarea documentelor

- Organigrama: fișele de post, calificările și competența medicului desemnat și calificările și formarea personalului;
- Autorizarea și acreditarea condițiilor de procurare (în cazul în care AC nu este responsabilă cu acreditarea);
- Date privind donatorul: SOP și înregistrări;
- Procesul de procurare: SOP și înregistrări;
- SOP privind verificarea identității donatorului;
- SOP privind evaluarea criteriilor de selecție a donatorilor vii și decedați (cu sau fără activitate cardiacă)
- SOP pentru obținerea de probe de sânge pentru testarea serologică și/sau NAT a donatorilor, identificarea și manipularea probelor și validarea și evaluarea testelor de laborator;
- SOP privind ambalarea, etichetarea și transportul, dacă este cazul;
- Sistemul de trasabilitate (de exemplu, codificarea țesuturilor sau celulelor obținute);
- Documentația de însoțire a țesuturilor sau celulelor la BTC;
- SOP pentru managementul IAS și RAG.

Interviarea personalului

- Interviuri cu personalul selectat pentru evaluarea nivelului de cunoștințe și de înțelegere a procedurilor și a necesității instruirii oferite.

Observații și analize

- Inspectorii ar trebui să verifice dacă selecția și evaluarea donatorilor au fost efectuate de personal instruit în conformitate cu SOP și dacă au fost descrise în detaliu în înregistrări. Evidențele privind selecția și testarea donatorilor ar trebui analizate de inspectorii în vederea stabilirii conformității cu cerințele privind identitatea donatorului, detalii privind consimțământul pentru donare, informațiile furnizate, antecedentele medicale, evaluarea criteriilor de selecție și a riscurilor comportamentale, examenul fizic detaliat și evaluarea rezultatelor testelor de laborator.
- Inspectorii ar trebui să caute probe ale faptului că, în cazul donatorilor vii, sunt efectuate interviuri directe conform anexei I la Directiva 2006/17/CE.
- În cazul donatorilor decedați, inspectorii ar trebui să verifice înregistrarea cauzei, datei și a împrejurărilor producerii decesului. Inspectorii ar trebui, de asemenea, să confirme faptul că cerințele naționale și locale privind confirmarea decesului au fost respectate înainte de inițierea procedurii de procurare a țesuturilor.
- Inspectorii ar trebui să selecteze aleatoriu un număr de dosare ale donatorilor pentru a confirma faptul că BTC respectă criteriile de excludere a donatorilor stabilite în anexa I la Directiva 2006/17/CE. Această analiză ar trebui să confirme faptul că antecedentele comportamentale ale donatorului (relevante în ceea ce privește riscul crescut de transmitere a unei boli) au fost examinate. Ar trebui să se acorde o atenție specială tumorilor, infecțiilor și factorilor de risc pentru boli transmisibile.
- Inspectorii ar trebui să verifice faptul că toate testele biologice obligatorii au fost efectuate în conformitate cu legislația aplicabilă. În cazul donatorilor decedați, probele de sânge ar trebui să fi fost obținute înainte de deces sau, dacă nu a fost posibil, în termen de 24 de ore de la deces. În cazul donatorilor vii, probele de sânge ar trebui obținute la momentul donării sau, dacă nu este posibil, în termen de șapte zile de la donare.
- Inspectorii ar trebui să verifice ca probele de sânge utilizate pentru testare să nu fie diluate din cauza transfuziilor sau perfuziilor anterioare, ceea ce ar duce la invalidarea rezultatului analizei.
- Condiții de prelevare: Inspectorii ar trebui să verifice faptul că prelevarea de țesuturi și celule se realizează în încăperi adecvate de către personal calificat și că se aplică metodele descrise în detaliu în SOP. Locațiile ar trebui să cuprindă o zonă specială pentru donatorii decedați. Inspectorii ar trebui să verifice respectarea procedurilor corespunzătoare și a tehnicilor aseptice de decontaminare și curățare în vederea evitării contaminării încrucișate sau a unui nivel ridicat de contaminare. Ar trebui utilizate instrumente sterile de unică folosință ori de câte ori este posibil. Echipamentele și instrumentele utilizate ar trebui calificate și sterilizate între prelevări, respectând o metodă validată.
- În cazul donatorilor vii, prelevarea de țesuturi trebuie efectuată într-un mediu care să garanteze sănătatea, siguranța și confidențialitatea acestora.
- Transport: Inspectorii ar trebui să analizeze caracterul corespunzător al spațiului în care țesuturile și celulele sunt stocate temporar înainte de a fi expediate și transportate la BTC (inclusiv controlul temperaturii); de asemenea, aceștia ar trebui să examineze mai multe containere de ambalare și etichetele corespunzătoare și să evalueze conformitatea acestora. Inspectorii ar trebui să caute probe ale sterilității ambalajului primar în momentul utilizării acestuia, precum și ale respectării integrității și condițiilor necesare pentru stocarea și/sau transportul țesuturilor sau celulelor.
- În cazul în care banca de țesuturi și celule, în cadrul căreia țesuturile sau celulele sunt procesate și distribuite, a fost inspectată înaintea centrului/ instituției de

prelevare, inspectorii pot confrunta prin sondaj sau control încrucișat datele clinice și biologice sau orice alte date relevante privind donatorii cu dosarele donatorilor deținute de BTC.

Date privind donatorul

În cazul fiecărui donator, se păstrează un dosar care conține:

- (a) Numele, prenumele și data nașterii donatorului; în cazul în care atât mama, cât și copilul sunt implicați în donare (de exemplu, sânge ombilical sau placentă), numele și data nașterii mamei, precum și numele, dacă se cunoaște, și data nașterii copilului;
- (b) Vârsta, sexul, antecedentele medicale și comportamentale (informațiile colectate trebuie să fie suficiente pentru a permite aplicarea criteriilor de excludere, dacă este cazul);
- (c) Rezultatul examenului fizic, dacă este cazul;
- (d) Formula de hemodiluție, dacă este cazul;
- (e) Formularul de consimțământ/autorizare pentru donare, dacă este cazul;
- (f) Datele clinice și rezultatele testelor de laborator sau ale altor teste efectuate;
- (g) În cazul efectuării unei autopsii a donatorului decedat, rezultatele acesteia trebuie incluse în dosar (în cazul țesuturilor și celulelor care nu pot fi stocate pe perioade prelungite, trebuie înregistrat un raport preliminar al autopsiei);
- (h) În cazul donatorilor de celulele stem hematopoietice, compatibilitatea donatorului cu primitorul selectat trebuie documentată. În cazul donărilor către persoane nefrudite cu donatorul, în situația în care instituția de prelevare are acces limitat la datele privind primitorul, instituția în care se realizează transplantul trebuie să primească informații relevante privind donatorul pentru confirmarea compatibilității;
- (i) În cazul donării de gameți între persoane care nu sunt parteneri, depistarea genetică a genelor autozomale recesive cunoscute ca fiind prevalente, în contextul etnic al donatorului, conform cunoștințelor științifice internaționale. De asemenea, trebuie evaluat riscul de transmitere a unor afecțiuni ereditare prezente în familie. Donatorul trebuie să își dea consimțământul pentru efectuarea tuturor acestor analize;
- (j) În cazul donatorilor vii, evaluarea oricărui potențial risc asupra sănătății acestora (de exemplu, rezistența unui donator de măduvă osoasă pentru a i se administra un anestezic general sau supraovulație, administrarea unui sedativ sau riscurile asociate procedurii de prelevare de ovocite în cazul donării de ovocite).

Dosarele trebuie să respecte legislația privind protecția datelor și trebuie să fie lizibile și permanente. Trebuie aplicate măsurile de protecție a datelor și de confidențialitate, în conformitate cu articolul 14 din directiva 2004/23/CE.

Raportul de prelevare

Pentru fiecare prelevare de țesuturi sau celule, BTC trebuie să primească un raport de prelevare care să cuprindă cel puțin următoarele elemente:

- (a) Denumirea și adresa BTC care urmează să primească celulele sau țesuturile;
- (b) Datele de identificare a donatorului (inclusiv modalitatea de identificare și persoana care a identificat donatorul), în conformitate cu legislația aplicabilă privind protecția datelor;
- (c) O descriere și o identificare a țesuturilor și celulelor prelevate (inclusiv probe pentru teste, atunci când este necesar);
- (d) Identitatea persoanei responsabile pentru procedura de prelevare, inclusiv semnătura acesteia;
- (e) Data, ora (atunci când este relevant, ora începerii și încheierii prelevării), locația și procedura (SOP) aplicată, inclusiv menționarea oricăror incidente apărute; dacă este relevant, condițiile de mediu din zona de prelevare (descrierea spațiului fizic în care a avut loc prelevarea);
- (f) Data, ora și persoana care a obținut probele pentru testele biologice;
- (g) În cazul donatorilor decedați, condițiile de păstrare a cadavrului: refrigerat (sau nu) și momentul începerii și încheierii refrigerării;
- (h) Numerele de identificare/lot ale reactivilor și soluțiilor de transport utilizate (dacă este cazul);
- (i) În cazul donatorilor decedați, raportul trebuie să conțină, de asemenea, data și ora decesului.

În cazul în care sperma este obținută acasă, raportul de obținere trebuie să specifice acest lucru și trebuie să conțină numai:

- (a) Denumirea și adresa BTC care va primi celulele/țesuturile;
- (b) Identificarea donatorului (dacă este cazul);
- (c) Semnătura donatorului care confirmă că sperma îi aparține.

Testarea donatorilor

Respectarea cerințelor de testare stabilite prin Directiva 2006/17/CE ar trebui verificată:

- Fie prin intermediul inspecțiilor laboratoarelor de testare a donatorilor:

Atunci când testarea se efectuează în afara BTC sau a instituției de prelevare, iar AC nu deține competența necesară pentru inspectarea unui astfel de laborator, inspectorii ar trebui să solicite, în cadrul unei inspecții generale, dovezi că laboratorul extern a fost acreditat, desemnat sau autorizat de autoritatea competentă corespunzătoare sau de

autoritățile care urmează să efectueze aceste examinări. Inspectorii care desfășoară inspecții în cadrul BTC ar trebui:

- să solicite o copie a certificatului de acreditare sau să verifice la altă AC dacă a fost emisă acreditarea corespunzătoare pentru testarea donatorilor de țesuturi și celule;
 - să solicite BTC confirmarea metodei de verificare a respectării cerințelor de către laboratoarele de testare;
 - să solicite BTC confirmarea metodei de verificare a respectării permanente a cerințelor. Mijloacele prin care această confirmare a fost stabilită ar trebui analizate în cadrul inspecției BTC.
- Fie ca parte a inspecției generale a BTC/ instituției de prelevare:

În cazul în care laboratorul face parte din BTC, inspectorul ar trebui:

- să verifice dacă testarea descrisă în proceduri respectă cerințele reglementărilor naționale de transpunere a Directivei 2006/17/CE;
- să examineze practic testarea efectuată și să analizeze un număr reprezentativ de dosare pentru a verifica respectarea reglementărilor naționale de transpunere a Directivei 2006/17/CE;
- să analizeze SOP.

Anexa 2: Recepția, procesarea, stocarea și distribuirea

Recepție: Verificarea controlului țesuturilor și celulelor primite

Inspectorii trebuie să se asigure că BTC verifică, în cazul țesuturilor și celulelor primite, respectarea cerințelor prevăzute în Directiva 2006/17/CE și măsurile de punere în aplicare din SM.

Sistemul ar trebui verificat în totalitate, acordând o atenție deosebită aspectelor enumerate în continuare.

Următoarele metode sunt recomandate pentru verificarea respectării acestor cerințe:

Verificarea documentelor

- Consimțământul sau autorizația donatorului/familiei;
- Documentele referitoare la antecedentele medicale și comportamentale ale donatorului;
- Testarea donatorului;
- Identificarea și examinarea fizică a donatorului;
- Analiza antecedentelor donatorului și acceptarea/respingerea acestuia
- Documentele privind procurarea;
- Etichetarea, ambalarea și transportul țesuturilor și celulelor obținute;
- Procedura de prelevare a țesuturilor și celulelor;
- Procedura de anunțare a potențialilor donatori;
- Sistemul de asigurare a trasabilității și de protecție a confidențialității.

Intervievarea personalului

Persoana responsabilă pentru selecția donatorilor ar trebui interviuată. Dacă persoana respectivă nu este medicul desemnat, este indicat ca medicul desemnat să fie, de asemenea, prezent. În cazul în care o instituție separată îndeplinește un rol important (de exemplu, un centru de coordonare de transplant), aceasta va fi, de asemenea, invitată să participe la interviu.

Observații și analize

În anumite cazuri, se poate dovedi util ca inspectorii să confrunte informațiile privind procurarea, colectate în timpul inspecției la BTC, prin intermediul unei inspecții la fața locului desfășurate la instituția de prelevare.

Procesare

Inspectorii trebuie să verifice dacă BTC respectă cerințele prevăzute în anexa II la Directiva 2006/86/CE și măsurile de punere în aplicare din SM.

Inspectorii trebuie să verifice dacă informațiile furnizate în DBTC și DPP sunt corecte și dacă procesele desfășurate sunt compatibile cu locațiile și echipamentele utilizate de CT.

Următoarele metode sunt recomandate pentru verificarea respectării acestor cerințe:

Verificarea documentelor

- Procedurile standard de operare;
- Dosarele de procesare;
- Rezultatele clasificării zonelor de procesare (inclusiv o analiză a documentelor doveditoare prezentate în sprijinul clasificării raportate);
- Procedurile și datele care asigură și demonstrează respectarea permanentă a clasificării (inclusiv numărătoarea particulelor, prelevarea de probe microbiene din mediul respectiv și proceduri privind accesul în zona de procesare, inclusiv instrucțiuni vestimentare);
- Proceduri de evitare a contaminării încrucișate;
- Proceduri de asigurare a accesului restricționat și a protecției corespunzătoare a datelor confidențiale;
- Proceduri privind raportarea IAS/RAG.

Intervievarea personalului

Interviuri cu personalul selectat pentru evaluarea cunoștințelor și a nivelului de înțelegere a procedurilor.

Observații și analize

- Inspectarea zonei de procesare (controlate). Ar trebui să se acorde o atenție deosebită următoarelor elemente:
 - Fluxul de personal, țesuturile și celulele primite, produsele finale și deșeurile din zona respectivă;
 - Amenajarea, dimensiunea și funcționarea vestiarelor dintre zonele clasificate;
 - Procedurile pentru schimbarea îmbrăcăminte, echipare, spălarea mâinilor etc.;
 - Conformitatea suprafețelor, echipamentelor etc.;
- Supravegherea procesării în curs, dacă este posibil;
- Analiza tuturor rapoartelor privind incidentele adverse severe sau reacțiile adverse grave asociate procesării și măsurile corective corespundente.

Stocare și distribuire

Inspectorii trebuie să verifice dacă BTC respectă cerințele prevăzute în anexa II la Directiva 2006/86/CE și măsurile de punere în aplicare din SM.

Inspectorii ar trebui să verifice dacă informațiile furnizate în DBTC sunt corecte.

Următoarele metode sunt recomandate pentru verificarea respectării acestor cerințe:

Verificarea documentelor

- SOP privind stocarea;
- SOP privind distribuirea;
- SOP privind trasabilitatea;
- SOP privind rechemarea;
- SOP privind etichetarea (ambalajului primar și a containerelor de transport);
- Acordurile cu părțile terțe care pot distribui țesuturi sau celule în numele BTC.

Interviurea personalului

Interviuri cu personalul selectat responsabil pentru stocare și distribuire.

Observații și analize

- Inspectarea zonei de stocare. Ar trebui să se acorde o atenție deosebită următoarelor elemente:
 - Controlul condițiilor fizice relevante (de exemplu, temperatură și umiditate);
 - Separarea clară a țesuturilor sau celulelor în carantină de cele „eliberate în vederea distribuirii”;
 - Sistemul de autorizare și de transferare a țesuturilor sau celulelor din carantină în țesuturi sau celule „eliberate în vederea distribuirii”;
 - Sistemul utilizat pentru identificarea și trasabilitatea țesuturilor și celulelor în fiecare etapă a procesului (de exemplu, codificare, etichetare și sistemul IT);
 - Deșeurile biologice periculoase (zonă restricționată, securitate, tratare, ambalare și etichetare etc.);
- Examinarea etichetelor, inclusiv eticheta aplicată pe ambalajul țesutului sau celulei finale;
- Examinarea înregistrărilor privind temperatura de stocare;
- Examinarea trasabilității prin selectarea de țesuturi și celule finale disponibile pentru distribuire și prin solicitarea de informații privind:
 - Antecedentele donatorului;
 - Data și ora procesării țesuturilor și celulelor;
 - Identitatea persoanei care a realizat procesarea;
 - Numerele de identificare a loturilor/seriilor de reactivi sau aditivi utilizați, cu datele de expirare;
 - Echipamentele utilizate, dacă este cazul, și stadiul de întreținere și calificare a acestora;
 - Specificații pentru fiecare etapă a proceselor;
 - Condițiile de mediu la care au fost expuse țesuturile sau celulele (inclusiv zonele de stocare);
 - Tipul de analiză microbiologică efectuat și rezultatul acesteia (inclusiv rezultatele controlului microbiologic al produselor celulare, conform prevederilor Farmacopeii Europene sau ale controalelor alternative acceptate de AC);
 - Persoana care a eliberat țesuturile sau celulele și motivația eliberării.
- Analiza documentelor privind solicitările speciale de țesuturi și celule și a țesuturilor sau celulelor distribuite;

- Examinarea informațiilor înscrise pe eticheta ambalajelor ce însoțesc țesuturile sau celulele;
- Analiza oricăror rapoarte privind incidentele adverse severe sau reacțiile adverse grave și măsurile corective corespunzătoare;
- Verificarea a cel puțin unei înregistrări de întreținere și calibrare a unei componente esențiale a unui echipament de stocare selectate de echipa de inspecție;
- Verificarea unui model de document ce atestă autorizarea transferului țesuturilor sau celulelor din carantină la distribuție.
- Inspectorii ar trebui să verifice modele reprezentative din documentația donatorului în ceea ce privește țesuturile și celulele destinate distribuției sau distribuite în cursul ultimului an și privind țesuturile și celulele în carantină sau care au fost importate și exportate. Ori de câte ori este posibil, dosarele ar trebui selectate de echipa de inspecție și ar trebui să cuprindă dosarele privind țesuturile monitorizate în cadrul inventarului BTC. În anumite situații, poate fi necesară verificarea dosarelor țesuturilor sau celulelor expirate.

Anexa 3: Evaluarea proceselor de preparare

Inspectorii trebuie să verifice dacă BTC respectă cerințele prevăzute în anexa II la Directiva 2006/86/CE și măsurile de punere în aplicare din SM.

Procesele simple, bine definite și aplicate la scară largă pot fi evaluate corespunzător în cadrul unei inspecții generale (a se vedea anexa 2).

Se recomandă ca procesele de preparare să fie evaluate separat în cadrul unei inspecții tematice a procesului de preparare atunci când acesta este complex, inovator sau unic pentru o anumită BTC.

Înainte de inspecție

- BTC ar trebui să depună un dosar revizuit privind procesul de preparare – DPP (a se vedea anexa 9) - (sau o anexă nouă la DPP) în vederea autorizării noului proces.
- DPP ar trebui evaluat în baza unei analize detaliate a documentației înainte sau după o inspecție. Rezultatele unor astfel de analize pot fi confirmate în cadrul unei inspecții ulterioare efectuate la fața locului.

În cursul inspecției

Inspecția ar trebui efectuată de cel puțin un evaluator sau inspector și, în mod ideal, cu excepția cazului în care evaluatorul sau inspectorul este un expert tehnic în etapele procesului în cauză, de unul sau mai mulți experți în domeniul relevant pentru procesul evaluat. Experții ar trebui să consulte alți specialiști atunci când este necesar (a se vedea punctul 6.1).

Este necesară verificarea următoarelor aspecte în cadrul inspecției:

1. Evaluarea rapoartelor de validare

Băncilor de țesuturi și celule li se solicită să demonstreze faptul că procedurile critice de procesare a țesuturilor și celulelor au fost validate fără a face țesuturile sau celulele ineficace din punct de vedere clinic sau nocive pentru primitor/pacient. Nu există nicio cerință în ceea ce privește aprobarea centralizată a unei anumite proceduri de procesare sau studii ce demonstrează eficiența clinică.

Directiva 2006/86/CE permite ca studiile de validare să fie bazate pe oricare dintre următoarele:

Studii efectuate chiar de centrul respectiv

Rapoartele ar trebui să includă cel puțin:

- Un plan de validare care să specifice parametrii sensibili ce trebuie evaluați și pragurile de rezultat acceptate pentru parametrii în cauză;
- O metodologie documentată;

- Toate rezultatele obținute, prezentate într-o formă clară și însoțite de o interpretare corespunzătoare;
- O declarație de acceptare sau respingere a validării semnată de către directorul responsabil cu asigurarea calității sau de către PR.

Date extrase din studii publicate

Publicațiile ar trebui să fie disponibile pentru a fi analizate. În acest caz, băncile de țesuturi și celule ar trebui să demonstreze că pot reproduce în mod efectiv procesul publicat în cadrul propriei instituții, obținând aceleași rezultate (validare operațională). Se impune furnizarea de copii ale procedurilor standard de operare aplicabile și ale rezultatelor validării operaționale pentru a demonstra că procesul desfășurat este echivalent celui aplicat în studiul publicat. În cazul în care etape specifice au fost modificate sau adaptate, o validare separată ar trebui să confirme faptul că modificările în cauză nu au invalidat metoda. De asemenea, se va include o declarație de acceptare sau respingere a validării semnată de către directorul responsabil cu asigurarea calității sau de către PR.

În cazul procedurilor de procesare bine stabilite, poate fi utilizată evaluarea retrospectivă a rezultatelor clinice privind țesuturile și celulele furnizate de bancă.

Ar trebui prezentate dovezi privind numărul de grefe de țesuturi sau celule implantate prin metoda de procesare evaluată, precum și perioada în care au fost efectuate aceste implantări. În cazul în care la acea dată funcționa deja un sistem de vigilență, ar trebui să se demonstreze că utilizatorii clinici au fost informați cu privire la procedura de raportare a reacțiilor adverse. Ar trebui inclusă o declarație de acceptare sau respingere a validării semnată de către PR.

2. Evaluarea rapoartelor de evaluare a riscurilor

Atunci când sunt introduse noi procese de preparare, evaluările riscurilor au fost, de regulă, efectuate ca parte a procesului de transformare. A se vedea anexa 4 pentru orientări privind analiza evaluărilor de risc în timpul inspecției sau al evaluării proceselor de preparare.

Medicamente pentru terapie avansată

Țesuturile și celulele prelucrate substanțial și care nu sunt destinate a fi utilizate pentru aceeași funcție sau pentru aceleași funcții esențiale în cazul primitorului și al donatorului sunt considerate ca provenind din ingineria tisulară, fiind reglementate prin Regulamentul privind medicamentele pentru terapie avansată (MTA)⁶.

Procesele incluse în lista din anexa I la Regulamentul MTA nu sunt considerate a fi „prelucrate substanțial”, intrând sub incidența directivelor privind țesuturile și celulele, și

⁶ Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 324, 10.12.2007, p. 121).

anume: tăierea, mărunțirea, modelarea, centrifugarea, macerarea în soluții antibiotice sau antimicrobiene, sterilizarea, iradierea, separarea celulelor, concentrarea sau purificarea, filtrarea, liofilizarea, congelarea, crioprezervarea și vitrificarea.

Această listă nu este exhaustivă; procesele aplicate în cadrul tehnologiei de reproducere umană asistată (RUA) nu sunt considerate a fi „prelucrate substanțial”.

Este posibil ca limitele dintre MTA și țesuturi și celule să nu fie clar stabilite în anumite cazuri. În această privință, articolul 17 din Regulamentul 1394/2007 permite dezvoltatorilor unui produs pe bază de gene, celule sau țesuturi să solicite o recomandare științifică din partea agenției⁷ în vederea determinării dacă produsul corespunde din punct de vedere științific definiției date medicamentelor pentru terapie avansată.

(Pentru informații suplimentare și pentru evaluare, consultați: AdvancedTherapies@ema.europa.eu).

Atunci când a fost emis un aviz în această privință, fie de Comitetul pentru Terapii Avansate (CTA), fie de autoritățile competente din statul membru, acesta ar trebui păstrat la dosarul băncii de țesuturi și celule sau la dosarul privind procesele de preparare.

⁷ Agenția Europeană pentru Medicamente.

Anexa 4: Analiza rapoartelor de evaluare a riscurilor

Directivele 2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE stabilesc o serie de cerințe legale privind efectuarea unei evaluări a riscurilor legate de procesarea țesuturilor și celulelor destinate utilizării umane. Transplantarea la subiecții umani implică riscul de transmitere a unor boli, care poate fi redus substanțial prin adoptarea unor măsuri practice și științifice la nivelul BTC. Acest lucru poate fi realizat prin aplicarea unor tehnici noi sau a unor proceduri revizuite actualizate în conformitate cu cele mai bune recomandări științifice.

Prin programele de inspecție ar trebui să se verifice dacă fiecare BTC își îndeplinește atribuția ce îi revine de a efectua evaluări ale riscurilor pentru a determina destinația țesuturilor și celulelor stocate după introducerea oricăror criterii noi de selecție sau examinare a donatorilor sau a oricărei etape de procesare modificate semnificativ care conduce la o siguranță sau calitate sporită (anexa II, punctul C. 5 din Directiva 2006/86/CE). Această abordare devine mai importantă atunci când procesul de inspecție identifică țesuturi sau celule care au fost donate, testate și stocate anterior, în conformitate cu reglementările naționale și/sau practici profesionale anterioare care este posibil să nu respecte în totalitate reglementările existente. De exemplu, este probabil ca cerințele privind testele biologice, practicile de testare a donatorilor sau sistemele de trasabilitate să impună condiții mult mai stricte în prezent decât în trecut. În mod excepțional, în cazul disponibilității limitate și a beneficiilor clinice prevăzute, se poate considera că țesuturile și celulele stocate sunt destinate a fi utilizate în împrejurări în care părțile interesate sunt pe deplin informate cu privire la starea acestora și la opțiunile terapeutice alternative.

Anexa I la Directiva 2006/17/CE a Comisiei prevede realizarea unei evaluări documentate a riscurilor, aprobată de persoana responsabilă, conform definiției de la articolul 17 din Directiva 2004/23/CE, în vederea justificării acceptării donării chiar dacă se aplică unul dintre criteriile de excludere enumerate. Se impune, de asemenea, efectuarea unei evaluări a riscurilor atunci când istoricul călătoriilor sau al expunerii donatorului implică un risc de infecție pentru care, în mod normal, nu se efectuează teste.

Anexa II la aceeași directivă prevede realizarea unei evaluări documentate a riscurilor în vederea justificării utilizării clinice de țesuturi sau celule provenind de la donatori care prezintă anticorpi anti-HBc pozitivi și antigenul HBs negativ sau care reacționează la un test specific pentru Treponema.

Inspectorii ar trebui să verifice dacă o evaluare a riscurilor, efectuată prin aplicarea unei abordări sistematice față de evaluarea din punct de vedere științific a aspectelor asociate, a fost finalizată în cadrul BTC în cauză pentru a permite luarea unei decizii corespunzătoare. Toate planurile de evaluare a riscurilor ar trebui să includă documente privind:

- Scopul/imprejurările efectuării evaluării;
- Persoanele desemnate pentru programul de lucru;
- Identificarea pericolelor asociate scopului/imprejurărilor;
- O estimare a gravității (impactului) și a probabilității de apariție a acestora (probabilitate);
- Analiza, evaluarea și măsurile de control privind riscurile asociate acestor pericole;
- Temeiul științific de acceptare/respingere a deciziei;

- O motivație pentru acceptabilitatea riscului rezidual;
- O declarație de acceptare de către PR/părți a riscului rezidual.

O abordare similară poate fi aplicată în aceeași măsură pentru alte tipuri de evaluări ale riscurilor în vederea evaluării și sprijinirii activităților de obținere/desfășurate de terți și a practicilor/sistemelor adoptate pentru reducerea la minim a riscurilor de infectare a pacienților. De exemplu, abordarea în cauză poate fi relevantă pentru:

- Managementul practicilor/protocoalelor legate de selecția donatorilor;
- Recepția țesuturilor sau celulelor în cadrul BTC ;
- Stocarea intermediară a donărilor care așteaptă rezultatele testelor biologice;
- Politica privind sistemele de stocare a țesuturilor și celulelor suspectate sau cunoscute ca fiind pozitive;
- Eliberarea oficială a țesuturilor și celulelor procesate în vederea stocării sau distribuiri;
- Motivația pentru utilizarea la pacienți în situații excepționale de distribuire directă;
- Aplicarea unor procese noi sau modificate semnificativ.

Planurile de management ar trebui să identifice și să descrie principalele activități desfășurate de BTC (de exemplu, prin utilizarea unei fișe tehnologice) și împrejurările pentru care se aplică diferitele etape ale planului. Toate elementele procesului de management al riscurilor ar trebui asociate activităților acreditate desfășurate de BTC. Nivelul detaliilor va fi corespunzător riscurilor cunoscute și percepute asociate diferitelor tipuri de țesuturi sau celule. Se impune integrarea acestuia în sistemul de calitate.

Orientările informative privind aplicarea și instrumentele utilizate în evaluarea riscurilor sunt furnizate în Standardul internațional privind aplicarea managementului de risc la dispozitivele medicale (EN ISO 14971) și în anexa 20, intitulată „Gestionarea riscurilor legate de calitate”, la Orientările UE privind bunele practici de producție a medicamentelor de uz uman și veterinar (*EU Guidelines to Good Manufacturing Practice of Medicinal Products for Human and Veterinary Use - GMP anexa 20*)⁸.

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

Anexa 5: Importul și exportul — Verificarea cerințelor tehnice

Detalii suplimentare sunt disponibile la articolul 9 din Directiva 2004/23/CE.

1. Importurile de țesuturi și celule efectuate de băncile de țesuturi și celule

Numai **BTC** autorizate în acest scop pot acționa în calitate de importatori din țările terțe. Inspecția acestei activități ar trebui să vizeze:

- Motivul alegerii opțiunii de a importa;
- Natura contractului încheiat cu partea exportatoare, de exemplu, dacă vizează o procedură de furnizare constantă sau o procedură unică.

Importul constant

Inspecția ar trebui să includă examinarea documentației privind analizarea de către BTC importatoare a echivalenței sistemelor de calitate și de siguranță aplicabile în cadrul instituției exportatoare. Inspecția respectivă ar trebui să vizeze atât:

- Documentele care descriu sistemul general de calitate și siguranță din cadrul băncii exportatoare: organigrama, instruirea personalului, locațiile, metodele de procesare, studiile de validare, sistemul de trasabilitate, licențele și acreditarea etc.; precum și
- Documentele privind verificarea siguranței și calității expedierilor individuale de țesuturi sau celule: confirmarea tipului de teste efectuate și rezultatelor acestora, compatibilitatea donatorului, descrierea țesuturilor sau a celulelor, mijloacele de transport etc.

Importul unic

În acest caz, inspecția ar trebui să includă examinarea evaluării documentate efectuate de BTC importatoare în ceea ce privește siguranța și calitatea țesuturilor și celulelor importate.

Inspecțiile efectuate de autoritățile competente din UE în țările terțe

Directivele UE atribuie băncilor de țesuturi și celule responsabilitatea de a verifica respectarea către instituțiile de la care importă țesuturi sau celule a standardelor de siguranță și calitate echivalente celor specificate în directive. Cu toate acestea, în anumite cazuri, AC poate considera necesară deplasarea la un furnizor de țesuturi sau celule dintr-o țară terță în vederea efectuării unei inspecții. Printre motivele de efectuare a unor astfel de inspecții se pot număra următoarele:

- Mai multe BTC importă de la o singură bancă dintr-o țară terță;
- Un volum considerabil de țesuturi sau celule este importat de la o singură bancă dintr-o țară terță;
- Există dovezi de slabă performanță a unei bănci dintr-o țară terță care efectuează exporturi către o BTC din UE;
- Un IAS/o RAG a fost asociat/asociată cu țesuturile sau celulele în cauză;
- Țesuturile și celulele sunt utilizate ca materie primă pentru producerea unui medicament pentru terapie avansată, în timp ce Agenția Europeană pentru Medicamente solicită efectuarea unei inspecții sau a unei vizite la fața locului la autoritățile competente în domeniul țesuturilor și celulelor în legătură cu depunerea unei cereri de autorizare sau certificare a comercializării datelor preclinice sau privind calitatea.

Proceduri de inspecție

Inspecțiile efectuate în țările terțe ar trebui efectuate respectând îndrumările prezentate în secțiunea generală a prezentului document.

Inspectorii din țara în cauză ar trebui să fie notificați cu privire la inspecția în cauză, fiind invitați să însoțească inspectorul și primind, de asemenea, o copie a raportului.

Atunci când un stat membru nu are posibilitatea de a acumula suficientă expertiză pentru a efectua inspecții în țările terțe și/sau la locația în care BTC dintr-o țară terță ce urmează a fi inspectată distribuie țesuturi și celule către o serie de state membre, se pot organiza inspecții comune între statele membre.

Partajarea informațiilor

Atunci când o AC dintr-un SM aprobă importul provenind de la o bancă dintr-o anumită țară terță, se recomandă ca procesul care a stat la baza aprobării și raportul aferent să fie transmise autorităților competente din alte state membre (în special dacă BTC din alte state membre importă țesuturi și celule de la centrul din acea țară terță).

În cazul inspecțiilor sau al vizitelor la fața locului efectuate la cererea Agenției Europene pentru Medicamente, raportul ar trebui transmis agenției, care îl va pune la dispoziția autorităților competente din alte SM, la cererea acestora.

2. Exporturile de țesuturi și celule efectuate de centrele de țesuturi

Numai BTC autorizate în acest scop pot exporta către țările terțe. Inspecția acestei activități ar trebui să vizeze:

- Verificarea faptului că numai țesuturile sau celulele care îndeplinesc cerințele privind utilizarea umană a acestora în UE sunt exportate pentru a fi utilizate în același scop în afara UE, cu excepția cazului în care se impun circumstanțe speciale precum exportul în vederea utilizării pentru teste clinice aprobate, împreună cu cerințe specifice de siguranță și calitate diferite de cele stabilite de directivele privind țesuturile și celulele.
- Un număr reprezentativ de donatori și dosare de procurare ar trebui verificate pentru a garanta aplicarea unor standarde echivalente de siguranță și de calitate în ceea ce privește țesuturile sau celulele în cauză.

- Atunci când țesuturile sau celulele care nu îndeplinesc cerințele obișnuite sunt exportate pe baza unei evaluări a riscurilor, respectiva evaluare ar trebui revizuită pentru a garanta efectuarea corespunzătoare a acestora și faptul că toate părțile competente implicate aveau cunoștință de toate deficiențele și și-au exprimat acordul în ceea ce privește analiza riscurilor/beneficiilor. Pentru mai multe informații privind gestionarea evaluării riscurilor, consultați anexa 4.

3. Autorizarea importurilor/exporturilor care implică distribuirea directă

Directiva 2004/23/CE prevede distribuirea de țesuturi sau celule în caz de urgență direct de la o instituție de prelevare la un centru clinic. Întrucât nicio BTC nu este implicată în distribuirea directă dintr-o țară terță, AC este responsabilă pentru autorizarea importurilor/exporturilor și poate aplica criterii mai stricte decât cele specificate în directive.

Distribuirea directă se aplică în primul rând în cazul celulelor stem hematopoietice și, în anumite cazuri, în cazul țesuturilor și celulelor destinate reproducerii umane asistate.

În general, importul/exportul și livrarea către centrul clinic ar trebui să fie permise în carantină, caz în care autorizația ar trebui acordată rapid, având în vedere durata scurtă de viață, natura unică a țesuturilor sau celulelor și starea de sănătate a primitorului în cauză. Acest lucru nu va împiedica autoritățile competente să aplice măsurile corespunzătoare pentru a garanta că importurile și exporturile directe de țesuturi și celule îndeplinesc standarde de calitate și siguranță echivalente cu cele stabilite în directive.

Cererea de autorizare va fi elaborată de centrul clinic care va aplica materialul și, în anumite cazuri, de registrul național sau regional de transplant. Inspectorii trebuie să verifice faptul că analiza efectuată de medic sau de registrul național sau regional de transplant include:

- Justificarea importului/exportului;
- Documentația registrului sau centrului clinic privind echivalența siguranței și calității (inclusiv orice certificate și/sau autorizații obținute);

În cazul în care lipsesc informații sau nu se poate dovedi conformitatea absolută cu directivele UE, dar centrul clinic dorește să inițieze acțiunea, ar trebui analizată evaluarea documentată a riscurilor efectuată de centrul clinic (sau de registru).

Anexa 6: Propunere de formular tip de dosar al băncilor de țesuturi și celule

Dosarul băncii de țesuturi și celule (DBTC)

În cazul în care BTC dispune de mai multe locații, vă rugăm să completați un dosar pentru fiecare locație

Secțiunea A — Informații generale

Denumirea completă a BTC:

Numele persoanei responsabile, conform definiției din Directiva 2004/23/CE:

(Vă rugăm să atașați un curriculum vitae.)

Numele persoanei responsabile de sistemul de management al calității (dacă este cazul):

(Vă rugăm să atașați un curriculum vitae.)

Adresa poștală a BTC:

Număr de telefon:

Număr de fax:

E-mail:

Rezumatul activităților

Tipul de țesuturi sau celule	Activitate prevăzută (AP) (Vă rugăm să introduceți codul/codurile AP din legenda de mai jos.)	Procese de preparare (PP) aplicate (Vă rugăm să introduceți codul/codurile PP din legenda de mai jos.)
Musculo-scheletal <input type="checkbox"/>		
Piele <input type="checkbox"/>		
Vascular <input type="checkbox"/>		
Oftalmic <input type="checkbox"/>		
Membrană amniotică <input type="checkbox"/>		
Ovarian <input type="checkbox"/>		
Testicular <input type="checkbox"/>		
Alt tip de țesut <input type="checkbox"/>		
.....		
Măduvă osoasă <input type="checkbox"/>		
Celule stem din sânge periferic <input type="checkbox"/>		

Sânge ombilical	<input type="checkbox"/>
Ovocyte	<input type="checkbox"/>
Spermatozoizi	<input type="checkbox"/>
Alte celule	<input type="checkbox"/>
.....	
Embrioni	<input type="checkbox"/>
Zigoți	<input type="checkbox"/>
Altele	<input type="checkbox"/>
.....	

CODURILE AFERENTE ACTIVITĂȚII PREVĂZUTE			
Donare: AP1	Procurare: AP2	Testare: AP3	Procesare: AP4
Stocare: AP5	Distribuire: AP6	Import: AP7	Export: AP8

CODURILE AFERENTE PROCESULUI DE PREPARARE			
Tăiere/mărunțire/modelare	PP1	Demineralizare	PP13
Centrifugare	PP2	Stocare în mediu de cultură organic	PP14
Macerare în soluții antibiotice sau antimicrobiene	PP3	Stocare la 4 °C	PP15
Sterilizare (fără iradiere)	PP4	Glicerolizare (concentrație mare)	PP16
Sterilizare prin iradiere	PP5	Decongelare	PP17
Separarea, concentrarea și purificarea celulelor	PP6	Fertilizare <i>in vitro</i> (FIV)	PP18
Filtrare	PP7	Injectare intracitoplasmatică de spermă (ICSI)	PP19
Liofilizare (uscarea prin congelare)	PP8	Prepararea spermei	PP20
Congelare	PP9	Incubare asistată (<i>Assisted hatching</i>)	PP21

Crioprezervare	PP10	Cultură de blastocist	PP22
Vitrificare	PP11	Maturare <i>in vitro</i> (MIV)	PP23
Uscare	PP12	Biopsia embrionului/corpilor polari	PP24

Număr/cod de referință al autorității competente care procesează acreditarea (dacă este disponibil):	
--	--

Secțiunea B — Activitate — Detalii

Vă rugăm să atașați o schemă tehnologică ilustrând întreaga activitate a BTC.

BTC efectuează
prelevări?

DA/NU

BTC obține țesuturi și
celule de la alte instituții
de prelevare?

DA/NU

Dacă da, vă rugăm să precizați **instituțiile de prelevare**:

BTC efectuează
examinări testări ale
donatorilor?

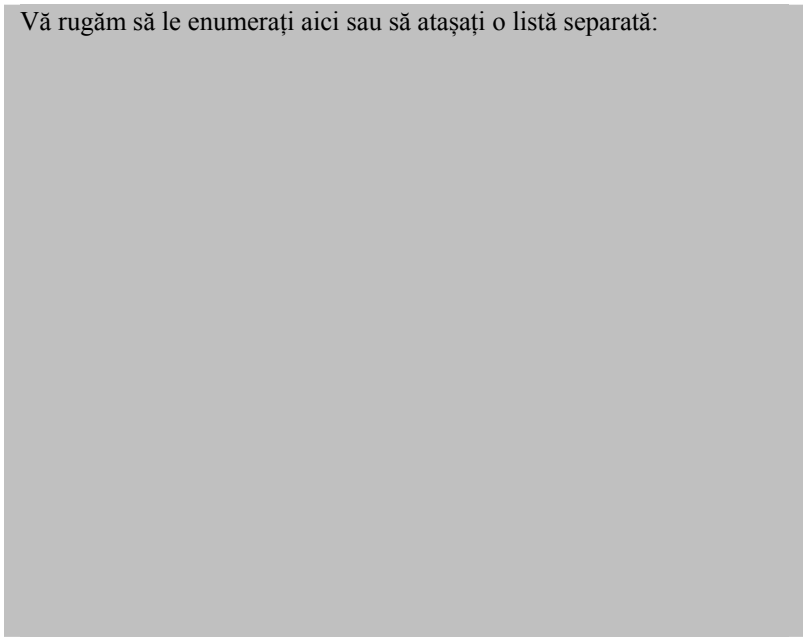
DA/NU

Dacă nu, vă rugăm să precizați centrul (centrele) care efectuează testări ale donatorilor de țesuturi/celule:



Tipuri de țesuturi/celule/substanțe de origine umană recepționate de BTC (prelevate de bancă sau de alte instituții):

Vă rugăm să le enumerați aici sau să atașați o listă separată:



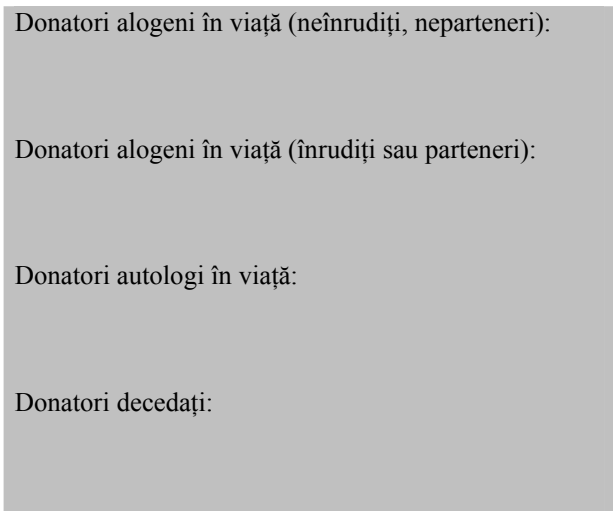
Numărul de donatori de la care s-au recepționat țesuturile/celulele la BTC în anul precedent (trebuie să fie egal cu numărul declarat în raportul anual):

Donatori alogeni în viață (neînruțiți, neparteneri):

Donatori alogeni în viață (înruțiți sau parteneri):

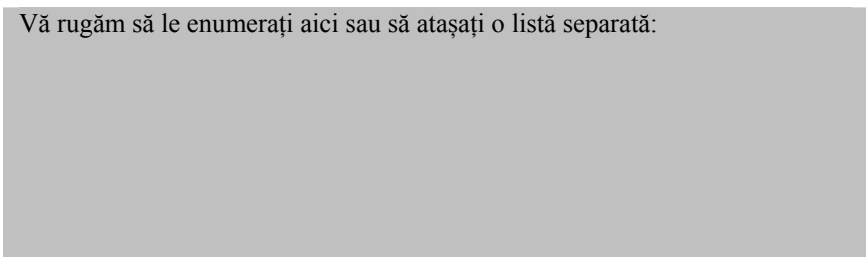
Donatori autologi în viață:

Donatori decedați:



Tipuri de țesuturi/celule procesate de BTC:

Vă rugăm să le enumerați aici sau să atașați o listă separată:



Cum sunt validate metodele de procesare? (pentru a dovedi că nu duc la ineficiența din punct de vedere clinic a țesuturilor/celulelor sau la nocivitatea acestora pentru primitor)

(nu este necesară completarea acestei secțiuni dacă se utilizează un dosar privind procesul de preparare):

a) Prin studii desfășurate în cadrul BTC proprii?

b) Prin studii publicate?

c) Prin analiza retrospectivă a rezultatelor clinice?

d) Altele (precizați):

.....

.....

Metode de testare a controlului calității în timpul procesului și la finalul acestuia aplicate țesuturilor sau celulelor:

Vă rugăm să le enumerați aici sau să atașați o listă separată:

Tipuri de țesuturi/celule/substanțe finale de origine umană distribuite de BTC:

Vă rugăm să le enumerați aici sau să atașați o listă separată:

BTC primește țesuturi/celule finite de la alte BTC din același stat membru al UE în vederea distribuției acestora?

DA/NU

Dacă da, precizați tipul de țesuturi/celule și specificați denumirea (denumirile) băncii (băncilor) de țesuturi și celule:

BTC primește țesuturi/celule de la alte BTC dintr-un alt stat membru al UE în vederea distribuiri acestora?

DA/NU

Dacă da, precizați tipul de țesuturi/celule și specificați țara sau țările de origine și banca/băncile de țesuturi și celule:

BTC importă țesuturi/celule din afara UE în vederea distribuiri acestora?

DA/NU

Dacă da, precizați tipul de țesuturi/celule și specificați țara sau țările de origine și banca/băncile de țesuturi și celule:

Numărul de unități de țesuturi sau celule (ambalaje individuale, pungi, tuburi sau fiole) distribuite de BTC pentru utilizare umană în anul anterior (trebuie să fie egal cu numărul declarat în raportul anual):

Secțiunea C — Personal

Numele directorului BTC

(dacă diferă de persoana responsabilă)

(vă rugăm să atașați un scurt curriculum vitae):

Numele directorului medical

(dacă diferă de persoana de mai sus)

(vă rugăm să atașați un scurt curriculum vitae):

**Numele directorului responsabil de procesare
(dacă este relevant)**

**(vă rugăm să atașați un scurt curriculum
vitae):**



Numărul total de membri ai personalului:



Vă rugăm să furnizați o organigramă indicând rolurile și relațiile ierarhice

(introduceți organigrama în spațiul aferent sau atașați-o separat).

Vă rugăm să indicați în organigramă numărul persoanelor care lucrează la selecția donatorilor, procurare, procesare, controlul calității, asigurarea calității, administrare, stocare și transport.



Secțiunea D — Locații

Vă rugăm să descrieți zonele de procesare și stocare. Vă rugăm să indicați numărul de încăperi, dimensiunile acestora și clasificarea de mediu aferentă, dacă este cazul.

(Vă rugăm să atașați un plan al zonei, furnizând detalii privind încăperile (numerotate), destinația acestora și personalul, privind țesuturile sau celulele și privind fluxul de personal, materiale și deșeuri.)



Secțiunea E — Echipamente

Vă rugăm să furnizați o listă a principalelor echipamente utilizate pentru procesare și testare.





Vă rugăm să descrieți sistemul aplicat pentru asigurarea trasabilității (dacă este cazul).



Secțiunea F — Contracte/Acorduri cu alte instituții

Există activități prevăzute efectuate de o parte terță (de la procurare) (de la la

DA/NU

Dacă da, precizați care dintre activități și denumirea instituției care acționează ca parte terță. Vă rugăm să furnizați copii ale acordurilor relevante.

distribuție)?

Secțiunea G — Transport și distribuție

Vă rugăm să descrieți dispozițiile în vigoare privind transportul fiecărui tip de țesuturi sau celule de la procurare la BTC.

Vă rugăm să descrieți dispozițiile în vigoare privind transportul fiecărui tip de țesuturi sau celule de la BTC la organizația responsabilă cu utilizarea umană.

Secțiunea H — Raportarea incidentelor și a reacțiilor adverse

Vă rugăm să descrieți dispozițiile în vigoare privind raportarea și

gestionarea IAS și a RAG.



Secțiunea I — Sistemul de management al calității

Vă rugăm să descrieți pe scurt sistemul de calitate aplicat în cadrul BTC.

Vă rugăm să atașați o listă a SOP în vigoare.



BTC a fost certificată de un organism extern sau de o societate profesională?

DA/NU

Dacă da, vă rugăm să oferiți detalii privind data și instituția și să adăugați numărul certificatului.



Secțiunea J — Semnătura și data

Semnătura persoanei responsabile:

Data:

Secțiunea K — Instrucțiuni privind depunerea prezentului formular

Prezentul formular ar trebui depus ca o cerere inițială de acreditare, desemnare, autorizare sau acordare a licenței de către autoritatea competentă în domeniul țesuturilor și celulelor. Acesta va fi redepus înainte de efectuarea unei inspecții, la cererea inspectoratului și ori de câte ori se produc schimbări majore în ceea ce privește activitatea, personalul sau procesele utilizate sau ori de câte ori se aduc modificări semnificative documentelor atașate.

Modificările considerate a fi semnificative includ:

- schimbarea persoanei responsabile;
- modificarea activităților;
- utilizarea de echipamente noi pentru un proces acreditat;
- semnarea unui nou contract cu noi subcontractanți sau un acord nou cu un centru de prelevare;
- transferul uneia sau mai multor activități într-o locație nouă;
- încetarea activităților sau închiderea locației;
- introducerea unui nou sistem IT.

Fiecare AC ar trebui să introducă instrucțiuni relevante privind depunerea formularului.

Anexa 7: Propunere de formular tip privind constatările inspecției

FORMULAR PRIVIND CONSTATĂRILE INSPECȚIEI

AUTORITATE COMPETENTĂ:	«Denumirea autorității competente »
Numele inspectorului șef:	«Numele»
Instituția sau departamentul de care aparține:	« Instituția sau departamentul de care aparține »
Numele inspectorului/inspectorilor:	« Numele»
Instituția sau departamentul de care aparține :	« Instituția sau departamentul de care aparține »
Numele expertului tehnic (dacă este cazul):	« Numele»
Instituția sau departamentul de care aparține :	« Instituția sau departamentul de care aparține »

BTC INSPECTATĂ:	«Adresa1» «Adresa2» «Număr de telefon» «Număr de fax»
Numele și adresa persoanei responsabile:	«Numele» « Număr de telefon» « Număr de fax»
Data inspecției:	/ _ / _ // _ / _ // _ / _ / _ / _ /

Personal	
Evaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii
-----	------------	------------

--	--	--

Locații	
Evaluate în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluate în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii

Materiale și echipamente	
Evaluate în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluate în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii

Sistemul de management al calității	
Evaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii

Selecția și testarea donatorilor și procurarea	
Evaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluate în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii

Procesarea, stocarea și distribuirea	
Evaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii

Controlul calității	
Evaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluat în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii

Distribuirea în afara SM, importul și exportul

Evaluate în cursul prezentei inspecții

Neevaluate în cursul prezentei inspecții

Nr.	Observații	Comentarii

Trasabilitatea

Evaluată în cursul prezentei inspecții

Neevaluată în cursul prezentei inspecții

Nr.	Observații	Comentarii

Acorduri cu terțe părți	
Evalueate în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>	Neevaluate în cursul prezentei inspecții <input type="checkbox"/>

Nr.	Observații	Comentarii

Altele

Nr.	Observații	Comentarii

Anexa 8: Propunere de formular tip de raport de inspecție a unei bănci de țesuturi și celule

RAPORT DE INSPECȚIE A BĂNCII DE ȚESUTURI ȘI CELULE

Completați prezentul formular prin înlocuirea textului cursiv

Informații generale		
Nr. raport de referință		
Locația/locațiile inspectate:	<i>Denumirea și adresa completă a locației inspectate.</i>	
Rezumatul activităților:		
Tipul de țesuturi sau celule	Activitate prevăzută (AP) (Vă rugăm să introduceți codul/codurile AP din legenda de mai jos.)	Procese de preparare (PP) aplicate (Vă rugăm să introduceți codul/codurile PP din legenda de mai jos.)
Musculo-scheletal <input type="checkbox"/>		
Piele <input type="checkbox"/>		
Vascular <input type="checkbox"/>		
Oftalmic <input type="checkbox"/>		
Membrană amniotică <input type="checkbox"/>		
Ovarian <input type="checkbox"/>		
Testicular <input type="checkbox"/>		

Alt tip de țesut <input type="checkbox"/>		
Măduvă osoasă <input type="checkbox"/>		
Celule stem din sânge periferic <input type="checkbox"/>		
Sânge ombilical <input type="checkbox"/>		
Ovocite <input type="checkbox"/>		
Spermatozoizi <input type="checkbox"/>		
Alte celule <input type="checkbox"/> .		
Embrioni <input type="checkbox"/>		
Zigoți <input type="checkbox"/>		
Altele <input type="checkbox"/>		

CODURILE AFERENTE ACTIVITĂȚII PREVĂZUTE

Donare: AP1

Procurare: AP2

Testare: AP3

Procesare: AP4

Stocare: AP5

Distribuire: AP6

Import: AP7

Export: AP8

CODURILE AFERENTE PROCESULUI DE PREPARARE

Tăiere/mărunțire/modelare	PP1	Demineralizare	PP13
Centrifugare	PP2	Stocare în mediu de cultură de organ	PP14
Macerare în soluții antibiotice sau antimicrobiene	PP3	Stocare la 4 °C	PP15
Sterilizare (fără iradiere)	PP4	Glicerolizare (concentrație mare)	PP16
Sterilizare prin iradiere	PP5	Decongelare	PP17
Separarea, concentrarea și purificarea celulelor	PP6	Fertilizare <i>in vitro</i> (FIV)	PP18
Filtrare	PP7	Injectare intracitoplasmatică de spermă (ICSI)	PP19
Liofilizare (uscare prin congelare)	PP8	Prepararea spermei	PP20
Congelare	PP9	Incubare asistată (<i>Assisted hatching</i>)	PP21
Crioprezervare	PP10	Cultură de blastocist	PP22
Vitrificare	PP11	Maturare <i>in vitro</i> (MIV)	PP23
Uscare	PP12	Biopsia embrionului/corpilor polari	PP24

Data inspecției:	<i>Ziua/zilele, luna, anul</i>
Inspector(i):	<i>Numele inspectorului (inspectorilor)</i> <i>Numele expertului (experților)/evaluatorului (evaluatorilor) (dacă este cazul)</i> <i>Denumirea autorității sau a autorităților competente</i> <i>E-mail:</i>
Reglementările care stau la baza inspecției:	

Scurt raport privind activitățile de inspecție desfășurate

Introducere:	<p><i>Scurtă descriere a zonei de procurare și/sau a BTC și a activităților desfășurate în locația respectivă (sau trimiterea la un DBTC atașat).</i></p> <p><i>În cazul inspecțiilor efectuate în țările ne-membre SEE, vă rugăm să menționați dacă autoritatea competentă din țara în care a avut loc inspecția a fost informată referitor la inspecție sau a luat parte la aceasta.</i></p> <p><i>Data inspecției anterioare.</i></p> <p><i>Numele inspectorului (inspectorilor) implicați în inspecția anterioară.</i></p> <p><i>Schimbări majore de la ultima inspecție.</i></p>
Scopul inspecției:	<p><i>Scurtă descriere a inspecției (inspecție privind procesul și/sau inspecție generală privind sistemul de calitate, cu trimitere la țesuturi sau celule specifice, dacă este cazul).</i></p> <p><i>Ar trebui specificat motivul efectuării inspecției (de exemplu, aplicația pentru o nouă procedură, inspecția de rutină, investigarea defectelor produselor, etc.).</i></p>
Domeniu inspectate: (domenii)/activități	<p><i>Scurtă descriere a domeniului/activităților. Vă rugăm să specificați fiecare domeniu/activitate inspectată.</i></p>
Domenii/activități neinspectate:	<p><i>Atunci când este necesar, se va atrage atenția asupra domeniilor sau activităților neinspectate cu această ocazie.</i></p>
Personalul intervievat în cursul inspecției:	<p><i>Vă rugăm să specificați numele și funcțiile membrilor cheie ai personalului întâlniți sau să atașați o listă.</i></p>
Prezentare generală a constatărilor ultimei inspecții și a măsurilor corective adoptate:	<p><i>Sinteza constatărilor anterioare și a măsurilor corective adoptate.</i></p>

Constatare relevante ale inspectorului, inclusiv deficiențele

Prezenta secțiune poate face legătura între constatări și deficiențe și poate fi utilizată pentru explicarea clasificării.

Cerințe privind procurarea și testarea donatorilor, conform prevederilor Directivei 2006/17/CE

Criterii de selecție pentru donatorii de țesuturi și/sau celule:	<i>Descrieți constatările pentru fiecare tip de donator [decedat, viu, partener (utilizare directă sau indirectă) sau nepartener].</i>
---	--

Analize de laborator obligatorii pentru donatori:	
--	--

Proceduri privind donarea și procurarea de celule și/sau țesuturi:	
---	--

Date privind donatorul:	
--------------------------------	--

Raportul de prelevare:	
-------------------------------	--

Recepția în cadrul BTC:	
--------------------------------	--

Cerințe privind acreditarea, desemnarea, autorizarea sau acordarea licenței băncilor de țesuturi și celule, conform prevederilor Directivei 2006/86/CE

Organizare și management:	
----------------------------------	--

Personal:	
------------------	--

Echipamente și materiale:	
----------------------------------	--

Locații:	
-----------------	--

Documente și înregistrări:	
-----------------------------------	--

Contracte cu terțe părți:	
----------------------------------	--

Controlul calității:	
-----------------------------	--

Procesare:	
Stocarea și eliberarea țesuturilor sau celulelor:	
Etichetare finală pentru distribuire și etichetarea externă a containerului de transport:	
Transport:	
Distribuție și rechemare:	
Managementul IAS/RAG:	
Informații privind setul minim de date privind donatorul/primitorul ce trebuie păstrat de BTC și instituțiile sanitare utilizatoare de țesuturi și celule umane în scop terapeutic :	
Sistem de codificare:	
Import/export:	
Alte aspecte specifice identificate:	<i>De exemplu, viitoare modificări relevante anunțate de BTC.</i>
Concluzii	
Dosarul băncii de țesuturi și celule:	<i>Evaluarea și data întocmirii DBTC.</i>
Anexe atașate:	<i>Vă rugăm să enumerați orice anexe atașate.</i>

<p>Lista deficiențelor clasificate în critice, majore sau de altă natură (a se vedea definițiile de la sfârșitul prezentului formular):</p>	<p><i>Toate deficiențele ar trebui enumerate, făcând referire la legislația națională relevantă de transpunere a directivelor UE.</i></p> <p><i>Toate deficiențele constatate ar trebui enumerate, chiar dacă măsura corectivă a fost inițiată imediat.</i></p> <p><i>Băncii de țesuturi și celule ar trebui să i se solicite să informeze inspectoratul cu privire la programul propus pentru corecții și privind progresul.</i></p> <p><i>Deficiențele ar trebui clasificate pe baza definițiilor furnizate la sfârșitul prezentului document.</i></p>
<p>Recomandări adresate autorităților competente/de aplicare a legii pentru locația inspectată:</p>	
<p>Rezumat și concluzii:</p>	<p><i>Inspectorul (inspectorii) ar trebui să specifice dacă în cursul inspecției, BTC funcționa în conformitate cu legislația națională de transpunere a Directivelor 2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE, sub rezerva măsurilor corective corespunzătoare, după caz, și să menționeze, de asemenea orice alt aspect pe care să îl supună atenției autorității solicitante. Ar trebui să se acorde atenție formulării utilizate. Se recomandă utilizarea timpurilor condiționale atunci când BTC ar trebui să îndeplinească cerințe sensibile înainte de primirea aprobării finale din partea inspectoratului. Se poate face trimitere la concluziile înregistrate în alte documente, precum scrisoarea de încheiere, în funcție de procedurile naționale.</i></p>
<p>Numele:</p> <p>Semnătură/semnături:</p> <p>Instituție/instituții:</p> <p>Data:</p> <p>Distribuirea raportului:</p>	<p><i>Raportul de inspecție ar trebui semnat și datat de inspectorul(inspectorii)/evaluatorul(evaluatorii) care au participat la inspecția în cauză.</i></p>

Ar putea fi necesară adaptarea prezentului formular pentru utilizare locală în anumite state membre în care evaluarea deficiențelor reprezintă un exercițiu separat de raportul de inspecție.

Definiția deficiențelor

1. DEFICIENȚĂ CRITICĂ:

O deficiență care prezintă un risc direct semnificativ de vătămare a unui pacient primitor sau unui donator viu.

2. DEFICIENȚĂ MAJORĂ:

O deficiență necritică:

care prezintă un risc indirect pentru siguranța unui donator sau primitor prin procurarea și/sau distribuirea de țesuturi sau celule care nu respectă acreditarea BTC, acreditarea procesului sau procedurile de siguranță și calitate ale BTC;

sau

care indică o abatere majoră de la Directivele 2004/23/CE, 2006/17/CE și 2006/86/CE sau de la orice altă reglementare națională relevantă;

sau

care indică nerespectarea procedurilor satisfăcătoare de eliberare a țesuturilor sau celulelor sau neîndeplinirea de către PR a atribuțiilor sale legale;

sau

o combinație de „alte” deficiențe, fără ca vreuna dintre acestea să fie majoră, dar care, împreună, pot constitui o deficiență majoră, fiind necesară explicarea și raportarea acesteia ca atare.

3. ALTE DEFICIENȚE:

O deficiență care nu poate fi clasificată ca fiind nici critică, nici majoră, dar care indică o abatere de la buna practică.

Anexa 9: Propunere de formular tip de dosar al proceselor de preparare (DPP)

**Dosar al proceselor de preparare
(DPP)**

Secțiunea A — Informații privind banca de țesuturi și celule

Denumirea completă a BTC:			
Numele persoanei responsabile:			
Adresa poștală a BTC:			
Număr de telefon:		Număr de fax:	
E-mail:			

Secțiunea B — Procesul de preparare — Informații generale

Denumirea procesului de preparare:	
Descrierea țesuturilor sau celulelor pentru care se aplică acest proces	

de preparare:	
----------------------	--

Vă rugăm să detaliați orice cerințe specifice suplimentare privind selecția sau testarea donatorilor care trebuie aplicate donatorilor de țesuturi sau celule astfel procesate.	
--	--

Vă rugăm să detaliați orice cerințe specifice care trebuie aplicate pentru procurarea de țesuturi sau celule astfel procesate.	
---	--

Vă rugăm să furnizați o scurtă descriere a procesului de preparare în cauză. (Vă rugăm să atașați schema tehnologică a procesului.)	
--	--

Secțiunea C — Materiale și echipamente

Vă rugăm să enumerați toate materialele și echipamentele utilizate în cadrul procesului, oferind detaliile furnizorului în fiecare caz.

Reactivi sau materiale care intră în contact cu țesuturile/celulele	Specificații	Furnizor

Echipament	Specificații	Furnizor

Secțiunea D — Teste pentru controlul calității (inclusiv testarea microbiană)

Testare	Descrierea probei (analit)	Criterii de eliberare

Secțiunea E — Validarea procesului

<p>Cum au fost validate metodele de procesare aplicate pentru a demonstra că nu duc la ineficiența din punct de vedere clinic a țesuturilor sau la toxicitatea acestora pentru primitor?</p>	<p>a) Prin studii desfășurate în cadrul BTC proprii? DA <input type="checkbox"/> NU <input type="checkbox"/> Dacă da, vă rugăm să atașați o copie a raportului de validare.</p> <p>b) Prin studii publicate de alte instituții? DA <input type="checkbox"/> NU <input type="checkbox"/> Dacă da, vă rugăm să atașați copii ale celor mai reprezentative publicații.</p> <p>c) Prin analiza retrospectivă a rezultatelor clinice? DA <input type="checkbox"/> NU <input type="checkbox"/> Dacă da, vă rugăm să atașați un rezumat al datelor colectate.</p> <p>d) Altele (vă rugăm să precizați):.....</p>
	<p>e)</p>

<p>În cazul în care procesul este inclus într-o cerere de brevet,</p>	
--	--

vă rugăm să menționați numărul brevetului.

În cazul în care procesul include o etapă de sterilizare sau inactivare a virusurilor, vă rugăm să descrieți pe scurt validarea și să prezentați copii ale studiilor de inactivare a virusurilor care stau la baza validării.

Vă rugăm să atașați o copie a raportului de validare.

Secțiunea F — Etichetarea finală și fișa informativă însoțitoare

Vă rugăm să atașați o copie a etichetei finale aplicate pe ambalajul primar al țesuturilor sau celulelor care au fost procesate aplicând această metodă.

Vă rugăm să atașați o copie a fișei informative însoțitoare furnizată utilizatorilor clinici împreună cu țesuturile sau celulele.

Instrucțiunile privind depunerea trebuie introduse de fiecare AC.

Anexa 10: Propunere de formular tip de certificat de acreditare

PROPUNERE DE FORMULAR TIP DE ACREDITARE A UNEI BĂNCI DE ȚESUTURI ȘI CELULE

Detalii privind banca de țesuturi și celule	
Număr de înregistrare/acreditare	
Numele titularului înregistrării/ acreditării:	
Denumirea BTC:	
Adresa (adresele) locației (locațiilor) BTC (toate locațiile acreditate vor fi enumerate cu excepția cazului în care fac obiectul unor licențe separate):	
Adresa înregistrată legal a titularului înregistrării/ acreditării:	

Sfera de aplicare a acreditării	
Temeiul juridic al acreditării:	
Data expirării înregistrării/ acreditării (dacă este cazul, conform reglementărilor naționale):	
Activități acreditate	
Tip de țesuturi sau celule	Activitate prevăzută (AP) (Vă rugăm să introduceți codul (codurile) AP din legenda de mai jos)
Musculo-scheletal <input type="checkbox"/>	
Piele <input type="checkbox"/>	

Vascular	<input type="checkbox"/>	
Oftalmic	<input type="checkbox"/>	
Membrană amniotică	<input type="checkbox"/>	
Ovarian	<input type="checkbox"/>	
Testicular	<input type="checkbox"/>	
Alt tip de țesut	<input type="checkbox"/>	
Măduvă osoasă	<input type="checkbox"/>	
Celule stem din sânge periferic	<input type="checkbox"/>	
Sânge ombilical	<input type="checkbox"/>	
Ovocyte	<input type="checkbox"/>	
Spermatozoizi	<input type="checkbox"/>	
Alte celule	<input type="checkbox"/>	
Embrioni	<input type="checkbox"/>	
Zigoți	<input type="checkbox"/>	

Altele <input type="checkbox"/>	
---------------------------------	--

CODURILE AFERENTE ACTIVITĂȚII PREVĂZUTE			
Donare: AP1	Procurare: AP2	Testare: AP3	Procesare: AP4
Stocare: AP5	Distribuire: AP6	Import: AP7	Export: AP8

Există restricții sau clarificări privind sfera de aplicare a acestor activități?	
---	--

Numele funcționarului AC:	Semnătura funcționarului AC:	Data:	Ștampila AC:

Anexa 11: Documente consultate pentru elaborarea prezentelor orientări

Documente elaborate de autoritățile de reglementare

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

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)

Autoritatea competentă din Belgia:

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

Centrul Național de Transplant, Italia (CNT) *Guidance for tissue bank inspection (Guidelines on the Conduct of Inspections, 2005: formularul de inspecție preliminară și lista de control pentru inspecția băncilor de piele ca exemplu)*

Documente orientative EMEA privind inspecția BPP: CoCP (*Compilation of Community Procedures*) *Inspection Conduct* (EMEA/INS/GMP/313513/2006) *and report writing* EMEA/INS/GMP/313539/2006)

EN ISO 14971:2007 Dispozitive medicale — Aplicarea managementului riscului la dispozitive medicale

FDA Compliance Programme Guidance Manual, 2005

Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), Regatul Unit — Tissues and cells for assisted conception (Țesuturi și celule pentru reproducerea asistată) (www.hfea.gov.uk)

- Informații privind sistemul
- Chestionar de inspecție preliminară

Human Tissue Authority (HTA), Regatul Unit. *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*

Linii directoare ISO pentru auditarea sistemelor de management al calității și/sau al mediului (ISO 19011)

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

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Regatul Unit. *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 octombrie 2006): *Qualification and training of inspectors in the field of human blood, tissues and cells*

Documente elaborate de asociațiile profesionale sau proiecte

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* — Sistemul european al calității pentru băncile de țesuturi — proiectul DG SANCO) — *Tissue Bank Audit Guidelines*, 2007

JACIE Inspection Manual, 2004

Tissue Bank Evaluation Guidance - Orientări privind evaluarea băncilor de țesuturi utilizate de Agenția Internațională pentru Energie Atomică în verificările efectuate la băncile de țesuturi din întreaga lume sprijinite de programul său.

Anexa 12: Abrevieri și glosar

AC	Autoritate competentă
BTC	Bancă de țesuturi și celule
DBTC	Dosarul băncii de țesuturi și celule
EMA	Agenția Europeană pentru Medicamente
FIV	Fertilizare in vitro
GMP	Bune practici de producție (<i>Good Manufacturing Practice</i>)
HPC	Celule stem hematopoietice
IAS	Incident advers sever
ICH	Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice pentru uz uman
ICSI	Injecție intracitoplasmatică de spermă
ISO	Organizația Internațională pentru Standardizare
IUI	Inseminare intrauterină
NAT	Tehnică de amplificare a acidului nucleic
PIC/S	Schema de cooperare pentru inspecția farmaceutică
PR	Persoană responsabilă
QA	Asigurarea calității
RAG	Reacție adversă gravă
SM	Stat membru (al Uniunii Europene)
SOP	Procedură standard de operare
UE	Uniunea Europeană

	Definiție	Sursă
Audit	Analiza documentată a procedurilor, înregistrărilor, funcțiilor personalului, echipamentelor, materialelor, locației și/sau a distribuitorilor în vederea evaluării conformității cu SOP scrise, standarde sau legi și reglementări guvernamentale, efectuată de evaluatori <i>inter pares</i> profesioniști, auditori interni ai sistemului de calitate sau auditori ai organismului de	Adaptată din ediția a 3-a a Ghidului Consiliului Europei privind siguranța și asigurarea calității organelor, țesuturilor și celulelor destinate transplantării, Editura Consiliului Europei, ianuarie 2007

	certificare	
Bancă de țesuturi și celule	O bancă de țesuturi sau o unitate a unui spital sau o altă instituție care desfășoară activități de procesare, conservare, stocare sau distribuire de țesuturi și celule umane. Banca de țesuturi poate răspunde, de asemenea, de procurarea sau de testarea țesuturilor sau a celulelor	Directiva 2004/23/CE
Celule	Celule umane izolate sau un ansamblu de celule de origine umană care nu sunt legate între ele prin țesut conjunctiv	Directiva 2004/23/CE
Celule reproductive	Toate țesuturile și celulele destinate utilizării în scopul reproducerii asistate	Directiva 2006/86/CE
Conservare	Utilizarea unor agenți chimici, modificarea condițiilor de mediu sau alte mijloace folosite pe parcursul etapei de procesare pentru a împiedica sau pentru a întârzia deteriorarea biologică sau fizică a celulelor sau a țesuturilor	Directiva 2004/23/CE
Critic	Posibilitatea de a avea un efect asupra calității și/sau siguranței celulelor și țesuturilor sau de a fi în contact cu acestea	Directiva 2006/86/CE
Distribuire	Transportul și furnizarea de țesuturi sau de celule destinate utilizării umane	Directiva 2004/23/CE
Donare	Donare de țesuturi sau de celule umane destinate utilizării terapeutice umane	Directiva 2004/23/CE
Donare între parteneri	Donarea de celule reproductive între un bărbat și o femeie care declară că au o relație fizică intimă	Directiva 2006/86/CE
Donator	Orice subiect uman în viață sau decedat, de la care se prelevează țesuturi sau celule umane	Directiva 2004/23/CE
Expert	Persoană ce deține calificările și experiența necesare pentru a oferi asistență tehnică unui inspector AC	Grupul pentru elaborarea orientărilor
Incident advers sever	Orice incident nedorit legat de procurarea, testarea, procesarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor care poate determina transmiterea unei boli transmisibile, decesul sau punerea în pericol a vieții sau care poate provoca o invaliditate sau o incapacitate a pacientului sau care poate provoca sau prelungi spitalizarea sau morbiditatea	Directiva 2004/23/CE

Instituție de prelevare	Instituția sanitară ori secția unui spital sau orice altă instituție care efectuează prelevarea de țesuturi și celule umane și care poate să nu fie acreditată, desemnată, autorizată drept bancă de țesuturi sau să i se fi acordat o licență în acest sens	Directiva 2006/86/CE
Instituție sanitară utilizatoare de țesuturi și celule umane în scop terapeutic	Instituția sanitară ori secția unui spital sau a altei instituții unde se efectuează utilizarea țesuturilor și celulelor umane	Directiva 2006/86/CE
Persoană responsabilă	Fiecare bancă de țesuturi și celule trebuie să desemneze o persoană responsabilă pentru: asigurarea faptului că țesuturile și celulele umane destinate utilizării umane din centrul de care răspunde sunt procurate, testate, procesate, stocate și distribuite în conformitate cu directivele și cu legislația în vigoare în statul membru respectiv, furnizarea de informații autorității sau autorităților competente în funcție de caz și pentru punerea în aplicare a cerințelor directivelor la nivelul băncii de țesuturi și celule	Directiva 2004/23/CE
Proceduri standard de operare	Instrucțiunile scrise care descriu etapele dintr-un proces specific, inclusiv materialele și metodele ce trebuie utilizate și proprietățile preconizate ale țesuturilor sau celulelor ce urmează a fi distribuite	Adaptată din Directiva 2006/86/CE
Procesare	Toate operațiunile legate de prepararea, manipularea, conservarea și ambalarea țesuturilor sau a celulelor destinate utilizării umane	Directiva 2004/23/CE
Procurare	Procesul prin care țesuturile sau celulele umane devin disponibile pentru procesare	Directiva 2004/23/CE
Reacție adversă gravă	O reacție neprevăzută, inclusiv o boală transmisibilă, la donator sau la primitor, legată de procurarea sau de utilizarea umană a țesuturilor și a celulelor, care este fatală, pune în pericol viața sau provoacă o invaliditate sau o incapacitate a pacientului sau care provoacă sau prelungește spitalizarea sau morbiditatea	Directiva 2004/23/CE
Sistem de calitate	Structura organizatorică, responsabilitățile definite, procedurile, procesele și resursele folosite pentru punerea în aplicare a managementului calității, incluzând totalitatea activităților care contribuie în	Directiva 2006/86/CE

	mod direct sau indirect la obținerea calității	
Stocare	Păstrarea țesuturilor sau celulelor în condiții controlate adecvate până la distribuire	Directiva 2004/23/CE
Terță parte	Orice instituție care furnizează un serviciu unei instituții de prelevare sau BTC în baza unui contract sau a unui acord scris. Aceasta cuprinde laboratoare de testare a donatorilor sau a țesuturilor, unități de sterilizare contractate și spitale utilizatoare care stochează țesuturi sau celule destinate utilizării umane	Grupul pentru elaborarea manualului operațional
Trasabilitate	Capacitatea de a localiza și identifica țesuturile/celulele în oricare dintre etape, de la procurare, trecând prin etapele de procesare, testare și stocare, până la distribuția la primitor sau până la distrugerea acestora. Aceasta implică, de asemenea, capacitatea de a identifica donatorul și banca de țesuturi și celule sau instituția sanitară care primește, procesează sau stochează țesuturile/celulele, precum și capacitatea de a identifica primitorul (primitorii) la instituția/instituțiile sanitare care realizează utilizarea terapeutică a țesuturilor și celulelor; trasabilitatea include, de asemenea, capacitatea de a localiza și identifica totalitatea datelor relevante referitoare la produsele și materialele care vin în contact cu țesuturile/celulele respective.	Directiva 2006/86/CE
Țară terță	Orice țară care nu este stat membru al Uniunii Europene	Comisia Europeană: ec.europa.eu
Țesut	Orice parte componentă a corpului uman formată din celule	Directiva 2004/23/CE
Utilizare umană	Utilizarea țesuturilor sau a celulelor pe sau într-un primitor uman și utilizările extracorporale	Directiva 2004/23/CE
Validare (sau „calificare” în cazul echipamentelor sau al mediului)	Stabilirea unor evidențe documentate care să asigure, cu un grad înalt de certitudine, că un proces, un element de echipament sau mediu specific vor permite obținerea invariabilă a unor țesuturi sau celule care să îndeplinească specificațiile și atributele sale de calitate determinate în prealabil; un proces este validat pentru a evalua	Directiva 2006/86/CE

	performanța unui sistem cu privire la eficacitatea sa în raport cu utilizarea prevăzută.	
--	--	--