



EUROPEISKA KOMMISSIONEN  
GENERALDIREKTORATET FÖR HÄLSO- OCH KONSUMENTFRÅGOR  
Folkhälsa och riskbedömning  
Hälsolagstiftning och internationell lagstiftning

# INSPEKTIONER AV ORGANISATIONER FÖR TILLVARATAGANDE AV VÄVNADER OCH CELLER OCH VÄVNADSINRÄTTNINGAR

Handbok för behöriga myndigheter

**Version 1.0**

**Denna handbok för behöriga myndigheter har endast tagits fram i informations syfte. Det har inte antagits eller på något annat sätt godkänts av Europeiska kommissionen. Den har ingen rättslig verkan.**

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

		Sida
<b>1.0</b>	<b>Inledning</b>	
<b>2.0</b>	<b>Inspektörernas ansvarsområde</b>	
<b>3.0</b>	<b>Kvalifikationer och utbildning</b>	
	3.1 Utbildning och erfarenhet	
	3.2 Personliga egenskaper	
	3.3 Introduktionsutbildning	
	3.4 Specialiserad utbildning	
	3.5 Arbetsplatsanknuten utbildning	
	3.6 Auktorisering	
<b>4.0</b>	<b>Typer av inspektioner</b>	
<b>5.0</b>	<b>Planering av inspektioner</b>	
	5.1 Prioritering av rutininspektioner	
	5.2 Oanmälda inspektioner	
<b>6.0</b>	<b>Inspektionsförfaranden</b>	
	6.1 Inspektionsförfaranden – före inspektionen	
	6.2 Inspektionsförfaranden – under inspektionen	
	6.2.1 Inledande möte	
	6.2.2 Inspektion av lokalerna	
	6.2.3 Granskning av dokumentation	
	6.2.4 Avslutande möte	
	6.2.5 Anteckningar från inspektionen	
	6.3 Inspektionsförfaranden – efter inspektionen	
	6.3.1 Inspektionsrapport och korrigeringsåtgärder	
	6.3.2 Ackreditering, utseende, auktorisering eller beviljande av tillstånd för vävnadsinrättningar	

<b>7.0</b>	<b>Inspektionsmyndighetens kvalitetsledningssystem</b>	
	7.1 Systemets effektivitet	
	7.2 Inspektörernas resultat	
	7.3 Inspektörernas kompetens	
<b>Bilaga 1</b>	Tillvaratagande samt kontroll av givare	
<b>Bilaga 2</b>	Mottagande, bearbetning, förvaring och distribution	
<b>Bilaga 3</b>	Utvärdering av bearbetningsprocesser	
<b>Bilaga 4</b>	Utvärdering av riskbedömningsrapporter	
<b>Bilaga 5</b>	Import/export – kontroll av tekniska krav	
<b>Bilaga 6</b>	Förslag till gemensamt format för ärendemapp för vävnadsinrättningar	
<b>Bilaga 7</b>	Förslag till format för resultatrapporter för inspektioner	
<b>Bilaga 8</b>	Förslag till gemensamt format för rapporter om inspektioner av vävnadsinrättningar	
<b>Bilaga 9</b>	Förslag till gemensamt format för ärendemapp för bearbetningsprocesser	
<b>Bilaga 10</b>	Förslag till gemensamt format för auktoriseringsbevis	
<b>Bilaga 11</b>	Underlag för utarbetandet av riktlinjerna	
<b>Bilaga 12</b>	Förkortningar och ordlista	

## 1.0 Inledning

I artikel 7 i direktiv 2004/23/EG<sup>1</sup> fastställs behovet av inspektioner och kontrollåtgärder. Enligt artikel 7.5 ska det i enlighet med kommittéförfarandet tas fram riktlinjer om villkoren för inspektioner och kontrollåtgärder och om utbildning och kvalifikationer för de tjänstemän som ska delta, i syfte att uppnå en jämn kompetens- och kvalitetsnivå.

Den här handboken är tänkt att fungera som ett stöd för EU-medlemsstaterna i genomförandet av en rad reglerande uppgifter för att uppfylla direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG<sup>2</sup> och 2006/86/EG<sup>3</sup>. Handboken omfattar följande områden:

- Inspektioner, ackreditering, utseende, auktorisering eller beviljande av tillstånd till vävnadsinrättningar.
- Inspektion och auktorisering av villkoren för tillvaratagande av vävnader och celler.
- Inspektion och auktorisering av bearbetning av vävnader och celler.
- Inspektion och auktorisering av import- och exportverksamheter.

Syftet med handboken är att stödja medlemsstater som inrättar sådana reglerande system för första gången. Standardisering av redan väletablerade regleringssystem i Europeiska unionen rekommenderas enligt handboken.

I handboken behandlas de tre berörda direktiven om kvalitet och säkerhet för mänskliga vävnader och celler som används vid transplantationer eller konstgjord befruktning.

En del avsnitt i handboken är relevanta för mänskliga vävnader och celler som till exempel används som startmaterial för att framställa läkemedel för avancerad terapi (t.ex. för genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknik). I dessa fall gäller de rättsliga krav som fastställs i ovannämnda direktiv för donationer, tillvaratagande och kontroll. Förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel

---

<sup>1</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG av den 31 mars 2004 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler (EUT L 102, 7.4.2008, s. 48).

<sup>2</sup> Kommissionens direktiv 2006/17/EG av den 8 februari 2006 om genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG när det gäller vissa tekniska krav för donation, tillvaratagande och kontroll av mänskliga vävnader och celler (EUT L 38, 9.2.2006, s. 40).

<sup>3</sup> Kommissionens direktiv 2006/86/EG av den 24 oktober 2006 om tillämpning av Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG med avseende på spårbarhetskrav, anmälan av allvarliga biverkningar och komplikationer samt vissa tekniska krav för kodning, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler (EUT L 294, 25.10.2006, s. 32).

för avancerad terapi<sup>4</sup> gäller från och med den 30 december 2008. Medlemsstaterna rekommenderas att utforma ett integrerat system för att fullgöra sitt rättsliga ansvar när det gäller gränsytan mellan de sektorer som använder vävnader och celler och medicinska sektorer (t.ex. anläggningsstatus, inspektionsförfaranden, ackreditering, utseende, auktoriserings- eller tillståndprocesser, spårbarhet för material och kodningssystem).

## **2.0 Inspektörernas ansvarsområde**

Den behöriga myndigheten bör ge inspektören ett tydligt och skriftligt mandat för det specifika uppdraget, och inspektörerna bör ha en officiell legitimation. Inspektören ska samla in detaljerade uppgifter som ska lämnas till den behöriga myndigheten i enlighet med det specifika mandatet för inspektionen.

En inspektion är ett stickprovsförfarande, eftersom inspektörerna inte kan undersöka alla områden och all dokumentation vid en inspektion. En inspektör bör inte hållas ansvarig för brister som inte kunde iaktas vid inspektionen för att tiden eller omfattningen var begränsad eller för att vissa processer inte kunde observeras vid inspektionen.

## **3.0 Kvalifikationer och utbildning**

### **3.1 Utbildning och erfarenhet**

Inspektörer bör åtminstone

- a) inneha ett utbildningsbevis, examensbevis eller annat intyg över formella kvalifikationer som erhållits inom medicin eller biologi efter avslutad högskoleutbildning eller annan utbildning som i den berörda medlemsstaten betraktas som likvärdig,  
  
och
- b) ha yrkeserfarenhet inom de relevanta verksamhetsområdena vid en vävnads-, cell- eller blodinrättning. Även annan tidigare erfarenhet får anses vara relevant.

I undantagsfall kan de berörda myndigheterna anse att en person har sådan betydande relevant erfarenhet att personen kan undantas från krav a).

Inspektörerna ska ha minst två års yrkeserfarenhet inom de relevanta verksamhetsområdena vid en vävnads-, cell- eller blodinrättning. Även annan tidigare erfarenhet får anses vara relevant, t.ex. lämplig erfarenhet inom läkemedelsindustrin, från hälsovården eller juridisk erfarenhet från att ha

---

<sup>4</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

arbetat vid en berörd myndighet som inspekterar blodinrättningar eller blodbanker vid sjukhus, vävnads- och cellinrättningar eller läkemedelsprodukter.

### **3.2 Personliga egenskaper**

Inspektörerna bör ha god social kompetens. De bör ha lätt att kommunicera med andra, kunna föra konstruktiva diskussioner, snabbt få grepp om komplicerade frågor och agera bestämt, samtidigt som de är lyhörda och har ett gott personligt uppförande.

De bör ha en stor personlig integritet och mogenhet, vara mottagliga för nya intryck osv., förstå komplexa frågor, ha ett gott omdöme, vara bestämda, ha analytisk förmåga och vara målmedvetna och uppfatta situationer på ett realistiskt sätt.

### **3.3 Introduktionsutbildning**

För att få en tjänst inom ett inspektionsorgan måste nya inspektörer visa att de besitter de kvalifikationer och/eller den erfarenhet som krävs för att utföra de uppgifter som förväntas av dem. Dessutom är det viktigt att tänka på att det krävs specialiserad kompetens. Inspektionsorganet kommer därför att tillhandahålla introduktionsutbildning, oavsett de sökandes kvalifikationer eller tidigare erfarenhet.

Introduktionsutbildningen bör omfatta minst följande ämnesområden:

- Verksamheter vid vävnadsinrättningar (donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution).
- Ackreditering, utseende, auktoriserings- eller tillståndssystem i medlemsstaterna.
- EU-direktiv om vävnader och celler.
- Inspektionsmetoder och inspektionsförfaranden, inklusive praktiska övningar.
- Internationella kvalitetsledningssystem (ISO, EN).
- Nationella hälsovårdssystem och system för vävnader och celler i medlemsstaterna.
- Gällande nationell lagstiftning i medlemsstaterna.
- De nationella tillsynsmyndigheternas organisation.
- Internationella inspektionsinstrument och andra relevanta organ.

Inspektörerna bör även genomgå fortbildning om ovannämnda ämnen för att hålla sig à jour med eventuella tekniska och rättsliga ändringar.

### **3.4 Specialiserad utbildning**

Som nämns ovan besitter inspektörerna i allmänhet en bred kompetens som de har förvärvat under sin utbildning, kvalifikationer, tidigare arbetserfarenhet och/eller ytterligare utbildning. Men de har säkerligen inte samma kunskaper om alla områden som rör vävnader och celler. Det bör därför finnas ett förfarande för att analysera utbildningsbehoven för nyanställda och för befintlig personal i syfte att garantera att inspektörerna kan utföra inspektionerna enligt den standard som krävs.

Inspektörerna kan behöva specialutbildning inom följande viktiga ämnesområden:

- Allmänna principer för transplantation av vävnader och celler.
- Grundläggande kunskap om processer och utrustning som används vid vävnadsinrättningar.
- Grundläggande principer om medicinskt assisterade reproduktionstekniker (MART).
- Grundläggande kunskap om tillämpliga bestämmelser för medicintekniska produkter.
- Grundläggande kunskap om läkemedelslagstiftning (särskilt förordningen om läkemedel för avancerad terapi).
- Utformning, validering och underhåll av kritiska miljöer och utrustning.

- Databehandlings- och skyddssystem.
- Effektiv kommunikation, däribland konflikthantering.
- Allmän hygien.
- Identifiering av och åtgärder mot olaglig eller bedräglig verksamhet.
- Laboratortekniker, in vitro-diagnostest – screening-tester och nukleinsyraamplifieringstekniker (NAT).
- Riskhantering.
- Särskilda nationella riktlinjer/krav.
- Överförbara sjukdomar.
- Försiktighetsåtgärder och övervakning.

Inspektörerna bör även genomgå fortbildning om ovannämnda ämnen för att hålla sig à jour med eventuella tekniska och rättsliga ändringar.

### 3.5 Arbetsplatsanknuten utbildning

Den arbetsplatsanknutna utbildningen bör omfatta ett antal (beslutas av inspektionsorganet) inspektioner som praktik. De praktiserande inspektörerna bör först gå bredvid en auktoriserad inspektör under ett antal inspektioner, sedan själva delta i ett antal inspektioner och slutligen leda ett antal inspektioner under överinseende av en auktoriserad inspektör.

### 3.6 Auktorisering

De praktiserande inspektörernas kompetens måste bekräftas och dokumenteras av den behöriga myndigheten innan de får tillstånd att leda inspektioner.

Inspektörernas resultat och kompetens bör regelbundet utvärderas mot bakgrund av kraven enligt den behöriga myndighetens/det behöriga inspektionsorganets kvalitetssystem.

## 4.0 Typer av inspektioner

Inspektionerna kan vara av olika typer, beroende på vävnadsinrättningens eller den berörda tredje partens verksamhet. Inspektionerna kan ske på plats eller vara skrivbordsgranskningar. De kan omfatta hela systemet eller inriktas på ett eller flera särskilda teman (kvalitetssystem, bearbetning av specifika vävnader eller celler, särskilda bearbetningsprocesser eller ett visst problem etc.).

**Allmänna systemorienterade inspektioner** bör göras på plats och omfatta alla processer och all verksamhet, inklusive organisationsstruktur, strategier, ansvarsområden, kvalitetsledning, personal, dokumentation, uppgiftskvalitet, system för skydd av uppgifter och sekretess, anläggningar, utrustning, avtal, klagomål och återkallanden eller revisioner etc.

- Inspektionerna bör utföras åtminstone vart fjärde år.
- De bör utföras innan en vävnadsinrättning ackrediteras, utses, auktoriseras eller beviljas tillstånd. (Ackreditering/utseende/auktorisering/beviljande av tillstånd kan emellertid behöva grundas på en dokumentgenomgång.)
- Inspektioner kan krävas vid eventuella väsentliga ändringar av den ursprungliga ackrediteringen, utseendet, auktoriseringen eller beviljandet av tillstånd (t.ex. ändring i verksamheten eller i bearbetningsprocesserna).
- En inspektion kan även bli nödvändig om det finns en historia av konstaterade brister (t.ex. allvarliga komplikationer eller allvarliga biverkningar).

**Tematiska inspektioner** bör göras på plats och omfatta ett eller flera specifika områden, t.ex. kvalitetsledningssystem, bearbetning av specifika vävnader eller celler, särskilda bearbetningsprocesser etc.

Tematiska inspektioner är nödvändiga i följande sammanhang:

- Vid en halvtidsutvärdering, mellan två allmänna systeminspektioner.
- När bearbetningsprocesser är nya, komplexa, innovativa eller unika för en vävnadsinrättning.
- Så snart en väsentlig ändring rapporteras i något av de specifika temaområdena.
- Vid behov om det finns en (tidigare konstaterad) särskild brist (t.ex. allvarliga komplikationer eller allvarliga biverkningar).

**Skrivbordsgranskningar** görs inte på plats utan på distans. De kan omfatta alla processer och verksamheter eller inriktas på ett eller flera specifika områden. De grundas på en aktuell ärendemapp för vävnadsinrättningen (TED). Skrivbordsgranskningar kan utföras i följande situationer:

- För att göra en inledande bedömning av vävnadsinrättningens verksamhet.
- Som förberedelse för en inspektion på plats.
- Vid tidpunkten för en halvtidsutvärdering, mellan två allmänna systeminspektioner om inga betydande förändringar konstaterats.

**Förnyade inspektioner** kan vara nödvändiga för uppföljning eller förnyad bedömning i syfte att övervaka korrigeringsåtgärder som vävnadsinrättningen uppmanats vidta vid en tidigare inspektion.

Andra specifika inspektioner kan också utföras:

**Inspektioner av laboratorier för kontroll av givare:** Bedömningar på plats av om laboratorierna har en god kvalitetskontroll ingår normalt i dessa inspektioner. De kan utföras av en annan behörig myndighet än den myndighet som ansvarar för inspektionen av vävnadsinrättningen i fråga, beroende på situationen i varje medlemsstat. De kan emellertid även ingå i en tematisk inspektion om kontrolllaboratoriet är en del av en vävnadsinrättning.

**Inspektioner av tredje parter:** De behöriga myndigheterna bör utföra inspektioner på plats av tredje parter, särskilt om en riskbedömning visar att detta är lämpligt. Inspektioner av tredje parter bör t.ex. övervägas i följande situationer:

- När tredje parter agerar som leverantörer av kritiska tjänster till ett betydande antal vävnadsinrättningar, t.ex. en kommersiell organisation för bearbetning av vävnader, en centraliserad organisation för urval av givare och/eller för tillvaratagande eller en steriliseringsinrättning som har ett avtal med en vävnadsinrättning.
- När tredje parter agerar som leverantörer av kritiska tjänster till en enda vävnadsinrättning, men den inrättningen tillhandahåller en stor volym av vävnader eller celler.
- När en inspektion av en vävnadsinrättning visar att den berörda tredje parten allvarligt underlåter att följa det skriftliga avtalet.



**Gemensamma inspektioner:** Vid särskilda omständigheter, inbegripet begränsade resurser eller begränsad sakkunskap, får en medlemsstat överväga möjligheten att be en annan behörig myndighet i unionen att göra gemensamma inspektioner på den begärande medlemsstatens territorium tillsammans med den medlemsstatens tjänstemän.

## 5.0 Planering av inspektioner

De behöriga myndigheterna bör planera inspektionerna i förväg. De bör utarbeta ett inspektionsprogram och se till att inspektionerna av enskilda vävnadsinrättningar utförs enligt planerna. Tillräckliga resurser bör anslås för att det planerade inspektionsprogrammet ska kunna genomföras på lämpligt sätt.

I enlighet med direktiv 2004/23/EG får det inte gå mer än två år mellan inspektionerna av vävnadsinrättningarna. Det rekommenderas att en allmän systemorienterad inspektion som omfattar alla verksamhetsområden görs åtminstone vart fjärde år. Mellan två allmänna systeminspektioner kan man göra en tematisk inspektion inriktad på ett särskilt område eller en särskild process (den kan t.ex. röra tidigare rapporterade brister eller nya verksamheter). Om inga väsentliga förändringar konstaterats sedan den senaste inspektionen på plats kan man göra en skrivbordsgranskning.

### 5.1 Prioritering av rutininspektioner

Inspektionerna bör planeras enligt dokumenterade kriterier som grundas på riskbedömningar. När det gäller rutininspektioner bör kriterierna vara kopplade till följande indikatorer:

- Komplexiteten hos inrättningens verksamheter.
- Inrättningens efterlevnad av befintliga bestämmelser (som anges i den slutliga TED).
- Uppgifter om tidigare inspektionsresultat (t.ex. antal brister som påvisats vid en tidigare inspektion).
- Antal allvarliga komplikationer/allvarliga biverkningar eller beslutade återkallanden.
- Verksamhetens omfattning, inklusive väsentliga förändringar.

### 5.2 Oanmälda inspektioner

Inspektioner kan anordnas utan att vävnadsinrättningen meddelas i förväg om det finns belägg för eller information som motiverar en sådan åtgärd. Kriterierna för att genomföra oanmälda inspektioner kan omfatta misstankar om olaglig eller bedräglig verksamhet, allvarliga överträdelser av de rättsliga kraven som kan utsätta givare eller mottagare för risk, en allvarlig biverkning som leder till att en patient avlider eller ett omfattande återkallande av produkter etc.

## 6.0 Inspektionsförfaranden

I det här avsnittet ges allmän vägledning om förfarandena för de olika typerna av inspektioner. I bilagorna 1–5 ges teknisk vägledning om hur man kontrollerar efterlevnaden av de specifika tekniska kraven för tillvaratagande av vävnader och celler och kontroll av givare (bilaga 1), mottagande, bearbetning, förvaring och distribution (bilaga 2), utvärdering av bearbetningsprocesser (bilaga 3), utvärdering av riskbedömningsrapporter (bilaga 4) och import/export (bilaga 5).

## **6.1 Inspektionsförfaranden – före inspektionen**

Man bör besluta om vilka personer som ska ingå i inspektionsgruppen utifrån vilken typ av inspektion som ska utföras.

En enda inspektör kan utföra inspektioner om de behöriga myndigheterna i sin riskbedömning har ansett att det räcker med en enda inspektör för vävnadsinrättningen i fråga. Inspektioner som utförs av en enda inspektör bör i regel undvikas.

Om resurserna är tillräckliga bör inspektionsgruppen bestå av personer med olika kompetens. Minst en av inspektörerna bör ha den kompetens/utbildning som krävs enligt artikel 17 i direktiv 2004/23/EG när det gäller den ansvariga personen för den berörda vävnadsinrättningen, eller ha den teoretiska och yrkesmässiga utbildning som krävs för att kunna inspektera anläggningen.

Vid behov kan man anlita en teknisk expert (t.ex. för stamcellsteknik eller medicinskt assisterad reproduktionsteknik) eller andra experter (t.ex. en juridisk eller medicinsk expert) för att bistå vid en inspektion. Experterna bör ha specialkunskaper på det område som omfattas av inspektionen. Experternas uppgift är inte att inspektera, utan de ska fungera som rådgivare till inspektörerna i tekniska frågor. Experternas funktion i gruppen bör tydligt fastställas genom formella dokument, i det sekretessavtal som undertecknas av experterna och i deras försäkran om avsaknad av intressekonflikt. Experterna ska informeras om inspektionsorganets inspektionsförfaranden.

Före inspektionen bör gruppen bekanta sig med den organisation som ska inspekteras. Analysen bör åtminstone innehålla följande:

- En granskning av vävnadsinrättningens ärendemapp för att kontrollera nuvarande status med avseende på EU-direktiven om vävnader och celler och eventuella relevanta nationella bestämmelser.
- En granskning av ärendemappen om bearbetningsprocesser.
- En granskning av eventuella rapporter från tidigare inspektioner.
- En granskning av variationer (ändringar) i vävnadsinrättningens auktorisering (i förekommande fall).
- Eventuella särskilda krav på klädsel/vaccineringar för att få tillstånd att beträda vävnadsinrättningen.
- En granskning av eventuella uppföljningsåtgärder till följd av tidigare inspektioner.
- En granskning av eventuella återkallanden av vävnader eller celler sedan den föregående inspektionen.
- En granskning av eventuella relevanta allvarliga komplikationer eller allvarliga biverkningar som anmälts sedan den föregående inspektionen.
- En översyn av eventuella nationella normer eller riktlinjer som är tillämpliga på den inrättning som ska inspekteras.
- Verksamhetens omfattning, inklusive väsentliga förändringar.

Man kan utarbeta en särskild plan för en viss inspektion. Sådana planer bör omfatta eventuella frågor som uppkommit under förhandsgranskningen av inrättningen och som behöver undersökas

särskilt under inspektionen. Eventuella relevanta frågor som observerats under granskningen av aktmappen för inrättningen bör lyftas fram så att de diskuteras och utvärderas under inspektionen.

Det är rekommenderad praxis att i förväg informera den organisation som ska inspekteras om följande punkter:

- Målen för och omfattningen av inspektionen mot bakgrund av tidigare inspektioner, inklusive inspektion av inrättningar för tillvaratagande i tillämpliga fall.
- Vilka personer som bör närvara under inspektionen. Om särskilda processer ska inspekteras bör de personer som är direkt ansvariga för dessa processer vara närvarande.
- Identiteten för de personer som ingår i inspektionsgruppen och deras individuella funktioner.
- När och var inspektionen ska göras (datum, tid och plats).
- De organisationsenheter som ska inspekteras.
- Beräknad tid och varaktighet för varje större inspektionsaktivitet (lokaler, processer etc.).
- En sammanfattning av de viktigaste dokument som bör finnas tillgängliga för granskning under inspektionen.
- Planeringen för de inledande och avslutande mötena.
- Ungefärlig tidpunkt för översändandet av den skriftliga inspektionsrapporten.
- I tillämpliga fall, informera om att inspektionsresultaten kan komma att översändas till andra tillsynsansvariga inom samma behöriga myndighet eller till en annan behörig myndighet.

## **6.2 Inspektionsförfaranden – under inspektionen**

Inspektörerna bör anstränga sig för att skapa en konstruktiv atmosfär under inspektionen. De bör vara medvetna om sitt inflytande över beslutsprocesserna. De bör besvara frågor, men undvika att ta på sig rollen som rådgivare. Inspektörernas uppgifter är dock inte endast begränsade till att upptäcka fel, brister och avvikelser, utan de bör komplettera eventuella upptäckter med instruktiva och motiverande kommentarer.

Inspektionerna kan störa de normala arbetsmönstren i den inspekterade organisationen. Inspektörerna bör därför vara noga med att inte utsätta vävnader eller celler för risk och bör arbeta på ett försiktigt och planerat sätt.

Inspektörerna kommer att få tillgång till sekretessbelagd information. De måste hantera sådan information med integritet och agera mycket försiktigt. De rättsliga kraven för sekretesskydd och offentliggörande bör följas i beaktande av folkhälsoskyddet.

I vissa fall kan inspektörer ta kopior av dokument som kan vara användbara vid utarbetandet av den inledande inspektionsrapporten eller som belägg för särskilda upptäckter. I vissa medlemsstater får inspektörer ta fotografier eller göra videoinspelningar som bevis vid anläggningarna, så länge de inte stör processen eller riskerar vävnadernas eller cellernas kvalitet och säkerhet.

### **6.2.1 Inledande möte**

Inspektionerna bör inledas med ett introduktionsmöte, där inspektionsgruppen normalt träffar organisationens ledning och personer i nyckelpositioner, inklusive den ansvariga personen. Syftet med detta möte är att presentera gruppen och eventuella medföljande tjänstemän eller specialister och diskutera inspektionsplanen (som kan ändras utan förvarning).

Under det inledande mötet bör inspektionsgruppen

- översiktligt beskriva syftet med och omfattningen av inspektionen,

- granska organisationens ledningsstruktur (organisationsschemat),
- även om alla dokument bör finnas tillgängliga i detta skede, identifiera dokument som kan behövas under inspektionen, beroende på de verksamheter/områden som inspektörerna väljer att inrikta sig på,
- bekräfta att all information kommer att behandlas konfidentiellt,
- informera om ifall brister kommer att meddelas när de identifieras eller vid möten i slutet av varje dag för att sammanfatta resultaten, eller om de inte kommer att meddelas förrän under det avslutande mötet.

På begäran bör de ansvariga vid vävnadsinrättningen kunna

- beskriva kvalitetsledningssystemet,
- förklara organisationsstrukturen och driftsförfarandena,
- förklara varje steg i arbetet, från tillvaratagande till bearbetning och distribution,
- informera om väsentliga ändringar av lokaler, utrustning, processer och personal sedan den föregående inspektionen,
- förklara hur bristerna har avhjälpats om denna information inte redan har lämnats till den behöriga myndigheten,
- utse de personer som ska åtfölja inspektionsgruppen under inspektionen,
- vid behov tilldela inspektörerna ett rum – om inspektionen genomförs av en grupp kommer den att behöva ett särskilt rum för att avlägga sina rapporter.

Det kan vara bra att göra en snabb rundvandring i anläggningen omedelbart efter det inledande mötet så att inspektörerna får tillfälle att bekanta sig med lokalerna och sätta sig in i eventuella väsentliga förändringar sedan den föregående inspektionen. Men detta utesluter inte den grundligare rundvandringen i anläggningen senare under inspektionen. I vissa fall kan det i det här skedet vara nödvändigt att granska vissa verksamheter som inte kommer att äga rum när området besöks senare under inspektionen.

### **6.2.2 Inspektion av anläggningen**

Detta bör omfatta en grundlig rundvandring för att se om anläggningens utformning och utrustning är lämpliga enligt beskrivningen i TED och om användningssättet passar de avsedda verksamheterna. Eventuella förändringar sedan den senaste inspektionen bör granskas. I vanliga fall följer inspektörerna processflödet för de verksamheter som vävnadsinrättningen är eller ska bli auktoriserad för, i beaktande av de detaljerade bestämmelserna i direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG. Ibland är det lämpligt att koncentrera sig på en avdelning i organisationen om det föreligger särskilda problem eller krav. Relevanta tjänster bör beaktas, t.ex. vatten-, ång- eller ventilationssystem och tekniskt stöd.

Under rundvandringen i anläggningen bör inspektörerna alltid diskutera de iakttagelser de gör med nyckelpersoner i personalen, överordnad personal och tekniker, för att fastställa fakta, peka på problemområden och bedöma personalens kunskap och kompetens.

### **6.2.3 Granskning av dokumentationen**

Dokumentationssystemet, inklusive specifikationer, bearbetningsprocesser, transport- och förpackningsinstruktioner, förfaranden och register för de olika processerna, kvalitetskontroll och distributionsverksamhet bör kontrolleras genom ett urval av exempel, både under användningen och efter sammanställningen till kompletta register.

**En allmän systemorienterad inspektion** omfattar vanligen en granskning av det dokumenterade kvalitetsledningssystemet för de verksamheter som inrättningen beviljats eller sökt auktorisering för, inklusive följande indikativa förteckning:

- Arbetsbeskrivningar, organisationsschema, roller för den ansvariga personen och den utsedda legitimerade läkaren<sup>5</sup>.
- Utbildning av personalen, inklusive inledande utbildning/introduktionsutbildning, fortbildningsplaner och kompetensbedömning.
- Dokumentkontroll, inklusive underhåll (t.ex. kontroll av ändringar) av standardrutiner.
- Validering(sprocesser) och kvalifikation (utrustning och lokaler).
- Förebyggande underhållsprogram (utrustning och lokaler).
- Spårning och tendenser i sterilitetstestning och luftkvalitetskrav.
- I tillämpliga fall, urvalskriterier för leverantörer.
- Anlitande av tredje parter och leverantörer.
- Internt revisionssystem, egeninspektioner och korrigerande och förebyggande åtgärder.
- Hantering av avstötande, förvaring och destruktion av givarmaterial där materialet inte är lämpligt för användning på människa.
- Hantering av klagomål, bristande efterlevnad, allvarliga biverkningar, allvarliga komplikationer, återkallanden och beredskapsplaner för upphörande av verksamheter.
- Spårbarhet, databehandling och sekretess.
- Import/export.
- Dokumentation – årsrapport om verksamheterna och årsrapport om övervakning.

Den ansvariga personen bör intervjuas, och en kritisk bedömning bör göras av hans eller hennes roll.

Verksamheter som läggs ut på entreprenad och de olika parternas ansvarsskyldigheter bör tydligt fastställas. Avtalen bör granskas för att kontrollera att de uppfyller den nationella lagstiftning som införlivar direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG.

Förfarandet för att registrera och granska allvarliga komplikationer och allvarliga biverkningar och systemet för återkallande av distribuerade vävnader och celler inom och utanför medlemsstaten bör undersökas under inspektionen. Eventuella rapporter om allvarliga biverkningar och allvarliga komplikationer bör granskas och diskuteras.

Systemet för att utföra egeninspektioner i organisationen bör granskas. Även om inspektörerna vanligen inte läser själva rapporterna kan en granskning av planeringen av revisioner/egeninspektioner från föregående år vara användbar för att kontrollera att revisionerna har slutförts på lämpligt sätt. Detta kan följas upp genom en kontroll av registret över korrigerande och förebyggande åtgärder vid de tidpunkter då revisionerna/egeninspektionerna genomfördes så att man kan försäkra sig om att lämpliga åtgärder har vidtagits.

---

<sup>5</sup> Alla vävnadsinrättningar måste ha tillgång till en utsedd legitimerad läkare som ger råd om och övervakar inrättningens medicinska verksamheter, t.ex. urval av givare, granskning av kliniska resultat av använda vävnader och celler eller, i tillämpliga fall, samverkan med kliniska användare.

Förfaranden för kontroll av import eller export av vävnader och celler (i tillämpliga fall) och dokumentation om enskilda fall bör granskas. Teknisk vägledning om inspektioner av import och export ges i bilaga 5.

**Tematiska inspektioner** omfattar en granskning av dokumentationen om temat i fråga.

Vid processrelaterade inspektioner kommer detta att omfatta särskild dokumentation om en eller flera avslutade eller oavslutade processer för bearbetning av särskilt angivna vävnader eller celler, inklusive

- efterlevnad av ärendemappen för bearbetningsprocessen (se bilaga 9),
- spårbarhet och spårning (inklusive befintligt kodningssystem för givare och vävnader/celler),
- processvalidering,
- standardrutiner för bearbetning och standarddriftsförfaranden,
- förfaranden för frisläppande,
- specifikationer och uppgifter om kvalitetskontroller för startmaterial, intermediat och färdiga vävnader och celler, andra material, reagenser och tekniska apparater,
- förpackning och märkning,
- distribution.

#### **6.2.4 Avslutande möte**

När inspektionen har slutförts bör inspektörerna sammanfatta resultaten vid ett avslutande möte med företrädare för organisationen, vanligen den ansvariga personen, den person som har ansvar för kvalitetsledningssystemet (i tillämpliga fall) och eventuell berörd personal som har inbjudits av den ansvariga personen. Det avslutande mötet är en viktig del av inspektionen. De brister som observerats under inspektionen bör tydligt beskrivas och skriftligen meddelas organisationen om detta krävs enligt den behöriga myndighetens standardrutiner. Ett förslag till standardformat ges i bilaga 7. Muntliga indikationer bör ges om hur allvarliga de observerade bristerna är. Fakta och objektiva belägg för att bestyrka de gjorda iakttagelserna, särskilt allvarliga eller kritiska upptäckter, bör beskrivas under mötet. Om organisationen så önskar kan den diskutera inledande förslag till korrigeringsåtgärder. Så långt det är möjligt bör alla relevanta iakttagelser rapporteras under det avslutande mötet, så att organisationen kan börja vidta nödvändiga korrigeringsåtgärder så snabbt som möjligt. Brister bör rapporteras med hänvisning till den nationella lagstiftning som införlivar de tre EU-direktiven om vävnader och celler. Om kritiska brister har påvisats som utgör en omedelbar risk för hälsan och säkerheten för givare och mottagare av vävnader och celler, bör inspektionsorganet delegera befogenheter till inspektörerna att begära omedelbar karantän och/eller upphörande av leveranser, och i tillämpliga fall, återkallande av de berörda vävnaderna eller cellerna. Under så speciella omständigheter måste den berörda behöriga myndighetens standardrutiner följas.

#### **6.2.5 Anteckningar från inspektionen**

Inspektionsrapporterna bör grundas på de anteckningar som gjorts under inspektionen. Anteckningarna bör hanteras enligt de metoder som anges av den behöriga myndigheten. Ett formulär för inspektionsresultat som kan användas för att registrera resultaten finns i bilaga 7.

### **6.3 Inspektionsförfaranden – efter inspektionen**

#### **6.3.1 Inspektionsrapport och korrigeringsåtgärder**

Den skriftliga inspektionsrapporten ska innehålla allmänna upplysningar om vävnadsinrättningen, en beskrivning av inspektionen och de slutsatser som den har föranlett. Rapporten bör även innehålla en hänvisning till ärendemappen för vävnadsinrättningen, tillsammans med eventuella korrigeringar av denna som noterats vid inspektionen.

Ett förslag till standardformat för rapporten finns i bilaga 8. Det innehåller en standardklassificering av brister. Beroende på den behöriga myndighetens interna förfaranden kan antingen ett utdrag av inspektionsresultaten från rapporten eller hela rapporten skickas till vävnadsinrättningen.

Påvisade brister bör tydligt anges i rapportens slutsatser, genom att klassificera dem som kritiska brister, större brister eller övriga brister (enligt de definitioner som anges i bilaga 8). Detta görs vanligen vid inspektionsorganet för att se till att inspektionerna genomförs på ett konsekvent sätt. Man bör bestämma ett datum för när vävnadsinrättningen ska inlämna förslag, och vävnadsinrättningen bör utarbeta en plan för avhjälpandet av de brister som anges i rapporten (en handlingsplan). Inspektörerna bör utvärdera förslaget till handlingsplan och på grundval av denna lämna rekommendationer till den auktoriserande behöriga myndigheten enligt inspektionens uppdragsbeskrivning. De bör tydligt ange om vävnadsinrättningen uppfyller den nationella lagstiftning som införlivar direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG eller ej.

Vävnadsinrättningen ska skriftligen informeras om beslutet.

I vissa fall kan inspektionsgruppen anse det nödvändigt att utföra en andra inspektion på plats (en ny inspektion) eller begära kompletterande upplysningar om korrigeringsåtgärder innan den utfärdar en rekommendation. De åtgärder som vidtas av den behöriga myndigheten beror på karaktären hos och omfattningen av eventuella brister och om handlingsplanen för att korrigera brister är lämpligt utformad mot bakgrund av EU-direktiven och enligt den behöriga myndighetens breda kunskap om befintliga metoder för alla typer av vävnadsinrättningar.

### **6.3.2 Ackreditering, utseende, auktorisering av eller tillstånd till vävnadsinrättningar**

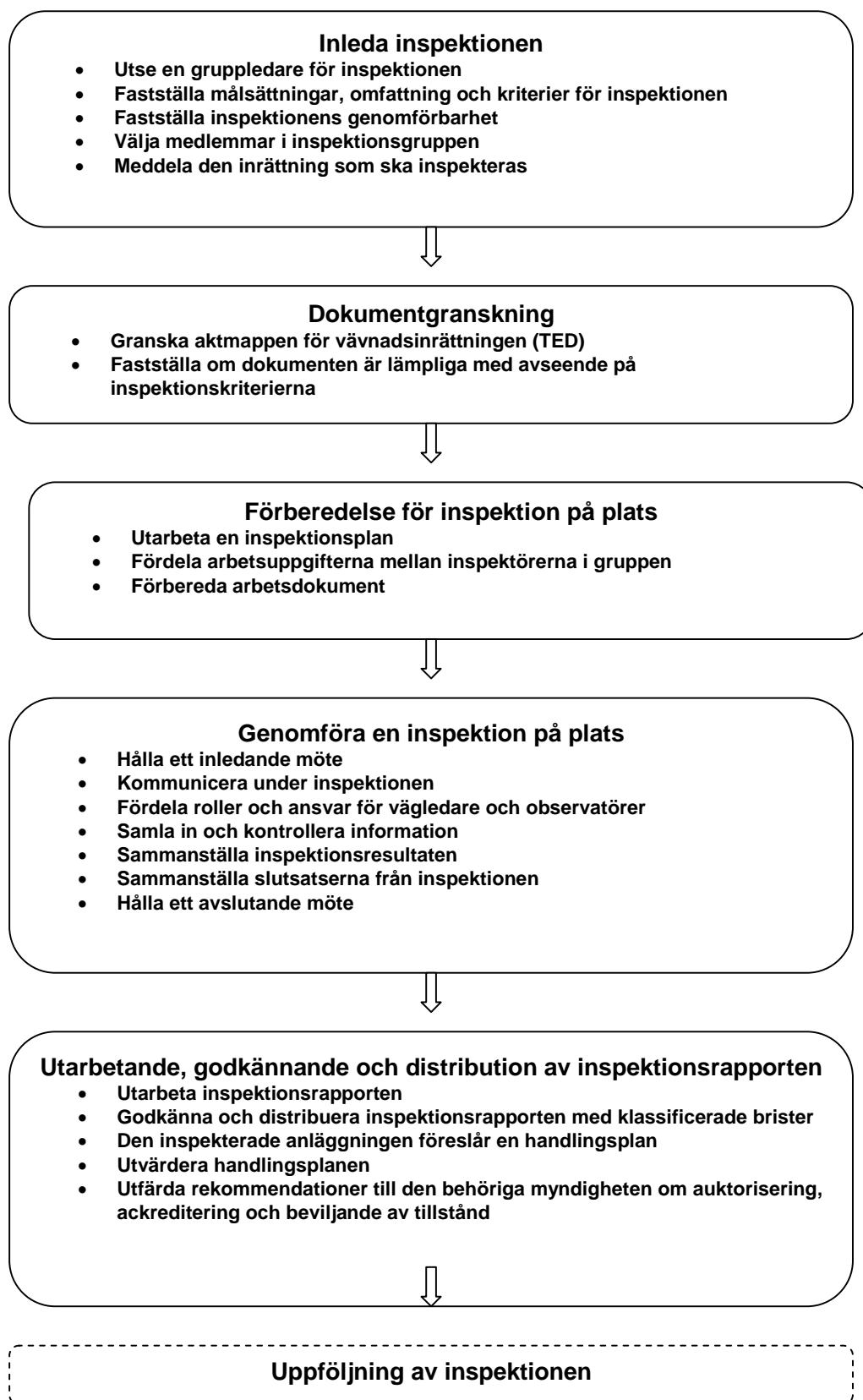
I enlighet med artikel 6 i direktiv 2004/23/EG måste vävnadsinrättningar ackrediteras, utses, auktoriseras eller beviljas tillstånd för de verksamheter som de utför.

Bilaga 10 innehåller ett förslag till format för ett auktoriseringsintyg som grundas på bestämmelserna i direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG. Detta format kan underlätta behöriga myndigheters inrättande av de offentliga register över vävnadsinrättningar som krävs enligt direktiv 2004/23/EG (artikel 10) och att upprätta ett nätverk som förbinder de nationella vävnadsinrättningsregistren enligt artikel 10.3. Det föreslagna formatet omfattar endast den information som alltid måste finnas med i intyget och i den behöriga myndighetens register över auktoriserade vävnadsinrättningar. Kompletterande upplysningar kan läggas till för att uppfylla den behöriga myndighetens egna krav. Denna information anges inte i det offentliga registret, men finns med i det nationella register som förs av de behöriga myndigheterna.

Detta format kan användas oavsett om den behöriga myndigheten grundar den första ackrediteringen, utseendet, auktoriseringen eller beviljandet av tillstånd på inspektioner på plats eller inte.

Alla behöriga myndigheter ska på begäran från en annan behörig myndighet lämna en kopia på vävnadsinrättningens auktorisering.

Bild 1: Inspektionsprocess





## 7.0 Inspektionsmyndighetens kvalitetsledningssystem

Varje behörig myndighet bör tillämpa ett kvalitetsledningssystem som omfattar ändamålsenliga standardrutiner och ett lämpligt system för internrevision. De bör regelbundet utvärdera sina inspektionssystem mot bakgrund av sina specificerade förfaranden. Nedan anges information som kan vara användbar för att ta fram ett kvalitetsledningssystem.

### 7.1 Systemets effektivitet

Varje behörig myndighet bör utarbeta en egen indikativ förteckning. Åtminstone följande resultatindikatorer bör regelbundet utvärderas:

- Antal genomförda inspektionsbesök per år.
- Antal ackrediterade/utsedda/auktoriserade/godkända inrättningar per år.
- Genomsnittlig tid från inspektion till slutrapport.
- Antal utvärderade processer per år.
- Antal auktoriserade processer per år.
- Genomsnittlig tid från ansökan om auktorisering av en process till slutrapporten.
- Jämförelse av resultaten från påföljande inspektioner.

### 7.2 Inspektörernas resultat

Inspektörerna, och experter när de används, bör genomgå årliga granskningar av sina resultat. Eventuella utbildningsbehov bör beaktas. Nedan anges några viktiga resultatindikatorer som bör utvärderas regelbundet.

- Antal utförda inspektioner av varje inspektör per år.
- Antal ackrediterade/utsedda/auktoriserade/godkända inrättningar av varje inspektör per år (i tillämpliga fall).
- Genomsnittlig tid för varje inspektör, från inspektionen till slutrapporten.
- Antal utvärderade processer (i tillämpliga fall) av varje inspektör per år.
- Antal auktoriserade processer (i tillämpliga fall) av varje inspektör per år.

### 7.3 Inspektörernas kompetens

Systemet bör omfatta en regelbunden utvärdering, som görs av t.ex. överordnade eller specialiserade inspektörer som observerar inspektionsbesök, för att bedöma inspektörernas kompetens på följande områden:

- Omfattning och djup av inspektionen.
- Förmågan att upptäcka brister.
- Utvärdering av allvaret i bristerna.
- Rekommenderade åtgärder.
- Hur effektivt den beslutade åtgärden genomförs.

*Anm.: Dessa indikatorer bör anpassas till typ, storlek och komplexitet för varje inspekterad vävnadsinrättning.*

## **Bilaga 1: Tillvaratagande samt kontroll av givare**

### **Tillvaratagande**

Inspektörerna måste kontrollera om organisationen för tillvaratagande uppfyller de krav som fastställs i direktiv 2006/17/EG och medlemsstaternas genomförandeåtgärder.

Förfaranden för givare och tillvaratagande kan kontrolleras

- antingen indirekt genom att granska dessa tjänster vid vävnadsinrättningen,
- eller direkt genom en särskild inspektion på plats vid den organisation där dessa verksamheter utförs.

Följande metoder rekommenderas för att kontrollera efterlevnaden av dessa krav:

### **Granskning av dokumentationen**

- Organisationsschema: arbetsbeskrivningar, den utsedda legitimerade läkarens kvalifikationer och kompetens samt utbildning av personalen.
- Auktorisering och ackreditering av villkoren för tillvaratagande (om den behöriga myndigheten inte har ansvar för auktoriseringen).
- Register över givare: Standardrutiner och register.
- Bearbetningsprocessen: Standardrutiner och register.
- Standardrutiner för kontroll av givarnas identitet.
- Standardrutiner för utvärdering av urvalskriterier för avlidna (donatorer med slående hjärta och donatorer med icke slående hjärta) och levande givare.
- Standardrutiner för erhållande av blodprov för serologiska tester eller NAT-tester av givare, identifiering och hantering av proven och validering och utvärdering av laboratorietesterna.
- Standardrutiner för förpackning, märkning och transport, i tillämpliga fall.
- Spårbarhetssystem (t.ex. kodning av de bearbetade vävnaderna eller cellerna).
- Dokumentation som åtföljer vävnaderna eller cellerna till vävnadsinrättningen.
- Standardrutiner för hantering av allvarliga komplikationer och allvarliga biverkningar.

### **Intervjuer med personal**

- Intervjuer med utvalda anställda för att bedöma deras kunskap om och förståelse av förfarandena och lämpligheten av den utbildning som tillhandahålls.

### **Iakttagelser och undersökningar**

- Inspektörerna bör kontrollera att urvalet och utvärderingen av givare har utförts av utbildad personal enligt standardrutinerna och att de beskrivs detaljerat i registren. Inspektörerna bör granska ett urval av givare och screening-register för att kontrollera att dessa uppfyller kraven för givares identitet, uppgifter om samtycke, lämnade upplysningar, sjukdomshistoria, utvärdering av urvalskriterier och uppförandemässiga risker, detaljerad kroppsundersökning och utvärdering av resultaten av laboratorietester.

- När det gäller levande givare ska inspektörerna kontrollera att intervjuer genomförts i enlighet med bilaga I till direktiv 2006/17/EG.
- När det gäller avlidna givare ska inspektörerna kontrollera att dödsorsaken, tidpunkten för dödsfallet och omständigheterna kring dödsfallet registreras. De ska även kontrollera att nationella och lokala krav på bekräftelse av dödsfall hade uppfyllts innan tillvaratagandet av vävnader inleddes.
- Inspektörerna ska slumpvis välja ut ett antal givarregister för att bekräfta att vävnadsinrättningen uppfyller kriterierna för uteslutande av givare i enlighet med bilaga I till direktiv 2006/17/EG. Denna granskning bör bekräfta att givarens beteendemönster (av relevans för ökad risk för överföring av sjukdomar) har granskats. Tumörer, infektioner och riskfaktorer för överförbara sjukdomar bör särskilt uppmärksammas.
- Inspektörerna ska kontrollera att alla obligatoriska biologiska tester har utförts i enlighet med tillämplig lagstiftning. När det gäller avlidna givare ska blodprover ha tagits strax före döden eller, när detta inte var möjligt, inom 24 timmar efter döden. När det gäller levande givare ska blodproverna tas i samband med donationen eller, när detta inte är möjligt, inom sju dagar efter donationen.
- Inspektörerna ska kontrollera att de blodprover som används för kontroll inte späts ut av tidigare blodöverföringar eller blodtillförsel, eftersom resultatet då blir ogiltigt.
- Villkor för tillvaratagande: Inspektörerna ska kontrollera att tillvaratagandet av vävnader och celler utförs i lämpliga lokaler av utbildad personal och att kvalificerad utrustning och metoder används, vilka beskrivs i detalj i standardrutinerna. Anläggningen bör ha ett särskilt utrymme för avlidna givare. Inspektörerna ska kontrollera att lämpliga förfaranden och aseptiska tekniker för dekontaminering och rengöring följs för att undvika korskontaminering eller en ökad risk för kontaminering. Sterila engångsinstrument bör användas så ofta det är möjligt. Den utrustning och de instrument som används ska vara kvalificerade och ska steriliseras mellan tillvaratagandena enligt en validerad metod.
- Tillvaratagande av vävnader och celler från levande givare ska ske i en miljö som garanterar givarnas hälsa, säkerhet och personliga integritet.
- Transport: Inspektörerna ska kontrollera att det utrymme där vävnader eller celler förvaras tillfälligt före lastning och transport till vävnadsinrättningen är lämpligt (inklusive temperaturkontroll). De ska undersöka ett antal förpackningar och deras märkning och bedöma om de är lämpliga. De ska också kontrollera att primärförpackningen är steril vid användningstillfället och om integriteten och de lagrings- och/eller transportvillkor som gäller för vävnader eller celler följs.
- Om inspektionen av den vävnadsinrättning där vävnaderna eller cellerna bearbetas och distribueras genomfördes före inspektionen av den tillvaratagande inrättningen/organisationen, kan inspektörerna göra slumpvisa dubbelkontroller mot vävnadsinrättningens givarregister.

## Register över givare

För varje givare ska det finnas en journal med

- a) givarens personuppgifter (förnamn, efternamn och födelsedatum – när det gäller mor och barn anges moderns namn och födelsedatum och barnets födelsedatum och eventuellt namn),
- b) uppgifter om ålder, kön, sjukdomshistoria och beteendemönster (uppgifterna ska vara tillräckliga så att man i förekommande fall ska kunna besluta om uteslutande enligt kriterierna),
- c) resultatet av eventuell kroppsundersökning,

- d) algoritm för hemodilution i förekommande fall,
- e) ifylld blankett för samtycke/tillstånd i tillämpliga fall,
- f) kliniska uppgifter, resultat från laborietester och andra genomförda tester,
- g) protokoll från obduktion om en sådan gjorts (för vävnader och celler som inte kan förvaras i längre perioder ska en preliminär muntlig obduktionsrapport registreras),
- h) dokumentation om givarens lämplighet för den utvalda mottagaren när det gäller givare av hematopoetiska progenitorceller. För donationer där mottagare och givare inte är släkt, då organisationen som är ansvarig för tillvaratagandet har begränsad tillgång till uppgifter om mottagaren, ska transplantationsorganisationen få uppgifter om givaren som kan bekräfta dennes lämplighet.
- i) För könsceller från personer som inte är partner, genetisk screening för sådana autosomala recessiva gener som enligt internationella vetenskapliga bevis är vanliga i den etniska grupp givaren tillhör. En bedömning av risken för överföring av ärftliga sjukdomar som är kända i familjen ska också göras. Givaren måste ge sitt samtycke till alla dessa kontroller.
- j) När det gäller levande givare ska en bedömning göras av eventuella hälsorisker för dem själva (t.ex. om en benmärgsgivare klarar av en allmän anestesi, eller superovulation, nedsövning eller andra risker i samband med att ägg tillvaratas för en givare av ägg).

Arkiven måste uppfylla kraven i dataskyddslagstiftningen. Alla uppgifter måste vara klart läsbara och beständiga. Det måste finnas åtgärder för dataskydd och sekretess i enlighet med artikel 14 i direktiv 2004/23/EG.

### **Rapport om tillvaratagande**

En rapport ska lämnas till vävnadsinrättningen för varje tillvaratagande av vävnader eller celler. Denna rapport skall minst innehålla

- a) namn och adress för den vävnadsinrättning som mottar cellerna eller vävnaderna,
- b) identifieringsuppgifter för givare (inklusive uppgifter om hur och av vem givaren identifierades) i enlighet med tillämplig dataskyddslagstiftning,
- c) en beskrivning och identifiering av tillvaratagna vävnader och celler (inklusive prover som tagits för kontroll i förekommande fall),
- d) identiteten för den person som ansvarar för tillvaratagandet, inklusive hans eller hennes namnteckning,
- e) datum, tidpunkt (i förekommande fall, tidpunkt för inledande och avslutande) och plats för tillvaratagandet samt det förfarande (standardrutiner) som tillämpats, inklusive eventuella incidenter som inträffat, och i förekommande fall miljöförhållanden vid tillvaratagandeinrättningen (en beskrivning av det fysiska utrymme där tillvaratagandet utfördes),
- f) datum, tidpunkt och den person som tog proven för biologiska tester,
- g) för avlidna givare, de förhållanden som kroppen förvarades under, kylning (eller inte), vid vilken tidpunkt kylningen inleddes och avslutades,

h) ID-kod eller partinummer för de reagenser och bärarlösningar som använts (i förekommande fall),

i) för avlidna givare måste även datum och tidpunkt för döden anges i rapporten.

När sperma samlas in i hemmet ska detta anges i tillvarataganderapporten, som endast ska innehålla

a) namn och adress för den vävnadsinrättning som mottar cellerna eller vävnaderna,

b) identifiering av givaren (i tillämpliga fall),

c) en namnteckning av givaren som bekräftar att sperman är hans.

## Kontroll av givare

Efterlevnaden av de testningskrav som fastställs i direktiv 2006/17/EG bör kontrolleras genom

- inspektioner av laboratorier för kontroll av givare:

När kontrollen utförs utanför vävnadsinrättningen eller organisationen för tillvaratagande och den behöriga myndigheten inte har befogenhet att inspektera ett sådant laboratorium, bör inspektörerna under en allmän systemorienterad inspektion begära bevis för att det externa laboratoriet har ackrediterats, utsetts, auktoriserats eller beviljats tillstånd av den berörda myndigheten eller de myndigheter som utför sådana kontroller. Inspektörer som inspekterar en vävnadsinrättning ska

- begära en kopia av auktoriseringsintyget eller kontrollera med den andra behöriga myndigheten att lämplig auktorisering för screening av givare av vävnader eller celler har beviljats,
- begära att vävnadsinrättningarna ska bekräfta hur de kontrollerar att kontrolllaboratorierna uppfyller kraven,
- begära att vävnadsinrättningarna ska bekräfta att kraven fortsätter att uppfyllas; förfarandet för att bekräfta dessa uppgifter ska kontrolleras under inspektionen av vävnadsinrättningen.
- Eller som ett led i den allmänna systemorienterade inspektionen av vävnadsinrättningen/organisationen för tillvaratagande:

När laboratoriet tillhör en vävnadsinrättning ska inspektörerna

- kontrollera om den testningsmetod som anges i förfarandena uppfyller kraven i de nationella bestämmelser som införlivar direktiv 2006/17/EG,
- granska de kontroller som utförts i praktiken och granska ett representativt antal akter för att kontrollera att testningsförfarandet uppfyller de nationella bestämmelser som införlivar direktiv 2006/17/EG,
- granska standardrutinerna.

## **Bilaga 2: Mottagande, bearbetning, förvaring och distribution**

### **Mottagande: Granskning av kontrollen av inkommande vävnader och celler**

Inspektörerna måste kontrollera om organisationen för tillvaratagande uppfyller de krav som fastställs i direktiv 2006/17/EG och medlemsstaternas genomförandeåtgärder.

Hela systemet bör granskas, och särskild uppmärksamhet bör ägnas åt de aspekter som anges nedan.

Följande metoder rekommenderas för att kontrollera efterlevnaden av dessa krav:

#### **Granskning av dokumentationen**

- Givarens/familjens samtycke eller tillstånd.
- Dokumentation om givarens sjukdomshistoria och beteendemönster.
- Kontroll av givare.
- Identifiering och kroppsundersökning av givare.
- Granskning av givarens sjukdomshistoria och godkännande/avslag.
- Dokumentation över tillvaratagandet.
- Märkning, förpackning och transport av tillvaratagna vävnader eller celler.
- Förfarande för tillvaratagande av vävnader och celler.
- Remissprocess för potentiella givare.
- Systemet för att garantera spårbarhet, med beaktande av sekretesskyddet.

#### **Intervjuer med personal**

Den person som ansvarar för urval av givare bör intervjuas. Om denna person inte är den utsedda registrerade legitimerade läkaren bör helst även denna läkare vara närvarande. Om en separat organisation fyller en viktig funktion (t.ex. ett samordningskontor för transplantationer) bör även denna organisation uppmanas att närvara.

#### **Iakttagelser och undersökningar**

I vissa fall kan det vara lämpligt att inspektörerna dubbelkontrollerar de upplysningar om tillvaratagandet som samlats in under inspektionen av en vävnadsinrättning genom en inspektion på plats av en organisation för tillvaratagande.

#### **Förädling**

Inspektörerna måste kontrollera om organisationen för tillvaratagande uppfyller de krav som fastställs i direktiv 2006/86/EG och medlemsstaternas genomförandeåtgärder.

Inspektörerna ska kontrollera att den information som lämnas i förslaget till gemensamt format för ärendemapp för vävnadsinrättningar (TED) och ärendemappen för bearbetningsprocesser (PPD) är

korrekt och om de processer som tillämpas är förenliga med den utrustning och de lokaler som används av vävnadsinrättningen.

Följande metoder rekommenderas för att kontrollera efterlevnaden av dessa krav:

### **Granskning av dokumentationen**

- Standardrutiner.
- Bearbetningsregister.
- Resultat av klassificeringen av utrymmen för bearbetning (inklusive en granskning av dokumenterade bevis som styrker den rapporterade klassificeringen).
- Förfaranden och data för att garantera och påvisa fortsatt efterlevnad av klassificeringen (inklusive räkning av partiklar, provtagning av mikrober i miljön och förfaranden för tillträde till utrymmet, bl.a. steriliserade kläder).
- Förfaranden för att undvika korskontaminering.
- Förfaranden för att se till att tillträdet är begränsat på lämpligt sätt samt skydd av sekretessbelagda uppgifter.
- Förfaranden för rapportering av allvarliga komplikationer/allvarliga biverkningar.

### **Intervjuer med personal**

Intervjuer bör hållas med utvald personal för att utvärdera deras kunskap om och förståelse för förfarandena.

### **Iakttagelser och undersökningar**

- Inspektion av det (kontrollerade) bearbetningsområdet. Särskild omsorg bör ägnas följande:
  - Flödet av personal, inkommande vävnader och celler, slutprodukter och avfall genom området.
  - Rummens utformning och storlek och metod för att byta rum mellan klassificerade områden.
  - Förfaranden för byte, påklädsel, handtvätt etc.
  - Lämpligheten av ytor, utrustning etc.
- I förekommande fall, observera hur bearbetningen utförs.
- Granskning av eventuella rapporter om allvarliga komplikationer eller allvarliga biverkningar som har samband med bearbetningen, samt korrigeringsåtgärder.

### **Förvaring och distribution**

Inspektörerna måste kontrollera om organisationen för tillvaratagande uppfyller de krav som fastställs i direktiv 2006/86/EG och medlemsstaternas genomförandeåtgärder.

Inspektörerna bör kontrollera om den information som lämnas i förslaget till gemensamt format för ärendemapp för vävnadsinrättningar (TED) är exakt.

Följande metoder rekommenderas för att kontrollera efterlevnaden av dessa krav:

### **Granskning av dokumentationen**

- Standardrutiner för förvaring.

- Standardrutiner för distribution.
- Standardrutiner för spårbarhet.
- Standardrutiner för återtagande.
- Standardrutiner för märkning (omedelbar märkning och märkning av förpackningar).
- Avtal med eventuella tredje parter som distribuerar vävnader och celler på vävnadsinrättningens uppdrag.

## Intervjuer med personal

Intervjuer ska hållas med utvald personal med ansvar för förvaring och distribution.

## Iakttagelser och undersökningar

- Inspektion av förvaringsutrymmena. Särskild omsorg bör ägnas följande:
  - Kontroll av relevanta fysiska förhållanden (t.ex. temperatur och luftfuktighet).
  - Tydlig separering mellan vävnader och celler i karantän och vävnader och celler som "frisläppts för distribution".
  - Systemet för att auktorisera och överföra vävnader och celler från karantän till "frisläppande för distribution".
  - Det system som används för identifiering av vävnader och celler och spårbarhet i varje steg av processen (t.ex. kodning, märkning och it-system).
  - Biologiskt farligt avfall (skyddsområde, säkerhet, hantering, förpackning och märkning etc.).
- Undersökning av etiketter, inklusive etiketter på slutförpackningen för vävnaderna eller cellerna.
- Undersökning av register över förvaringstemperaturer.
- Undersökning av spårbarheten, genom att välja ut vävnader och celler som är klara för distribution och begära upplysningar om följande:
  - Givarens sjukdomshistoria.
  - Datum och tidpunkt när vävnaderna eller cellerna bearbetades.
  - Identitet för den person som utförde bearbetningen.
  - Partinummer för de reagenser eller tillsatsämnen som använts, med utgångsdatum.
  - Vilken utrustning som har använts och, i tillämpliga fall, utrustningens underhåll och kvalificeringsstatus.
  - Specifikationer för varje steg i processerna.
  - Vilka miljöförhållanden vävnaderna eller cellerna var exponerade för (inklusive förvaringsutrymmen).
  - Vilken typ av mikrobiologisk kontroll som har utförts och resultaten av denna (inklusive resultat av mikrobiologisk kontroll av cellbaserade produkter enligt Europeiska farmakopén eller alternativa kontroller som godtas av den behöriga myndigheten).
  - Vem som frisläppte vävnaderna eller cellerna och på vilken grundval.
- Granskning av dokumentation om särskilda förfrågningar om vävnader och celler och om distribuerade vävnader eller celler.
- Undersökning av information på etiketterna på förpackningar med vävnader och celler.
- Granskning av eventuella rapporter om allvarliga komplikationer eller allvarliga biverkningar som har samband med bearbetningen, samt korrigeringsåtgärder.
- Granskning av minst ett register över underhåll och kalibrering för en viktig del av förvaringsutrustningen som väljs av inspektionsgruppen.



- Granskning av ett exempel på auktoriseringsintyg för överföring av vävnaderna eller cellerna från karantän till distribution.
- Inspektörerna ska granska representativa exempel på givardokumentation över vävnader eller celler som är tillgängliga för distribution eller som har distribuerats under det senaste året och dokumentation över vävnader och celler i karantän eller som har importerat/exporterats. Om så är möjligt ska filerna väljas av inspektionsgruppen, och de ska innefatta filer för vävnader som observerats under inventeringen av vävnadsinrättningen. Ibland kan det vara nödvändigt att granska filer för vävnader och celler vars utgångsdatum har löpt ut.

## Bilaga 3: Utvärdering av bearbetningsprocesser

Inspektörerna måste kontrollera om vävnadsinrättningen uppfyller de krav som fastställs i bilaga II till direktiv 2006/86/EG och medlemsstaternas genomförandeåtgärder.

Processer som är enkla, väletablerade och tillämpas allmänt kan utvärderas under en allmän systemorienterad inspektion (se bilaga 2).

Om processen i fråga är komplex, innovativ eller unik för en viss vävnadsinrättning rekommenderas att bearbetningsprocesserna granskas separat under en tematisk inspektion av bearbetningsprocessen.

### Före inspektionen

- Vävnadsinrättningen ska lämna in en granskad ärendemapp för bearbetningsprocessen (PPD) (eller ett nytt tillägg till PPD) för auktorisering av den nya processen.
- Ärendemappen för bearbetningsprocessen ska granskas genom en grundlig genomgång av dokumentationen, före eller efter inspektionen. Resultaten av sådana granskningar kan bekräftas vid en senare inspektion på plats.

### Under inspektionen

Inspektionen bör utföras av minst en rådgivare eller inspektör. Om inte rådgivaren eller inspektören är en teknisk expert på de berörda processtegen bör helst en eller flera experter på det område som berörs av processen delta. Experterna bör rådfråga andra specialister om så är nödvändigt (se punkt 6.1).

Följande aspekter bör kontrolleras under inspektionen:

#### 1. Utvärdering av valideringsrapporter

Vävnadsinrättningarna måste kunna visa att kritiska bearbetningsförfaranden för vävnader och celler har validerats och inte leder till att vävnaderna eller cellerna blir kliniskt ineffektiva eller skadliga för mottagaren/patienten. Det finns inget krav på centraliserat godkännande av ett visst bearbetningsförfarande eller för studier som visar klinisk effektivitet.

Enligt direktiv 2006/86/EG får valideringsstudier grundas på något av följande:

#### Studier som genomförs av inrättningen

Följande punkter bör minst ingå i rapporten:

- En valideringsplan som anger de viktiga kriterier som ska granskas och godkända resultatgränser för dessa kriterier.
- En dokumenterad metod.
- Alla resultat som erhållits, i ett tydligt format med en lämplig tolkning.
- En förklaring om godkännande eller underkännande av valideringen, som undertecknats av den ansvariga personen eller den kvalitetsansvariga.

## Uppgifter från offentliggjorda studier

Publikationerna ska finnas tillgängliga för granskning. I detta fall ska vävnadsinrättningarna kunna visa att de effektivt kan reproducera den offentliggjorda metoden med samma resultat vid sin inrättning (operativ validering). Kopior på relevanta standardrutiner och resultat av den operativa valideringen bör lämnas för att visa att metoden är likvärdig med den metod som tillämpas i den offentliggjorda studien. Om specifika steg har ändrats eller justerats ska en fristående validering bekräfta att dessa ändringar inte leder till att metoden blir oanvändbar. En förklaring om godkännande eller underkännande av valideringen, som undertecknats av den ansvariga personen eller den kvalitetsansvariga, ska bifogas.

### **Om väletablerade bearbetningsmetoder används kan man göra en utvärdering i efterhand av de kliniska resultaten för vävnader och celler som tillhandahållits av inrättningen.**

Bevis ska lämnas på antalet vävnader eller stamceller som implanterats efter bearbetning genom den granskade metoden och den period då dessa implantationer gjordes. I de fall det redan fanns ett kontrollsystem vid tidpunkten i fråga ska inrättningen kunna visa att kliniska användare informerades om förfarandet för att rapportera allvarliga biverkningar. En förklaring om godkännande eller underkännande av valideringen, som undertecknats av den ansvariga personen, ska bifogas.

## 2. Utvärdering av riskbedömningsrapporter

När nya bearbetningsmetoder införs har riskbedömningar vanligtvis utförts som en del av övergångsprocessen. Se bilaga 4 för vägledning om granskning av riskbedömningar under en inspektion eller under utvärderingen av bearbetningsmetoderna.

## Läkemedel för avancerad terapi

Väsentligt manipulerade vävnader och celler som inte är avsedda att användas för samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren betraktas som "bearbetade" och regleras av förordningen om läkemedel för avancerad terapi<sup>6</sup>.

Processer som finns med i förteckningen i bilaga I till förordningen om läkemedel för avancerad terapi betraktas inte som "väsentligt manipulerade", utan omfattas i stället av direktivet om vävnader och celler, dvs. skärande bearbetning, malning, formning, centrifugering, blötläggning i antibiotiska eller antimikrobiella lösningar, sterilisering, strålning, separering, koncentrerung eller rening av celler, filtrering, frystorkning, frysning, frysförvaring och förglasning.

Denna förteckning är inte fullständig, och processer som används vid assisterad reproduktionsteknik (ART) betraktas inte som "väsentligt manipulerade".

Gränslinjerna mellan förordningen om läkemedel för avancerad terapi och direktivet om vävnader och celler kanske inte är helt tydliga i vissa fall. I enlighet med artikel 17 i förordning (EG) nr 1394/2007 får varje sökande som utvecklar en produkt baserad på gener, celler eller vävnader

---

<sup>6</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

begära en vetenskaplig rekommendation från myndigheten<sup>7</sup> för att avgöra om produkten, vetenskapligt sett, omfattas av definitionen för läkemedel för avancerad terapi.

(För ytterligare information och råd, se [AdvancedTherapies@ema.europa.eu](mailto:AdvancedTherapies@ema.europa.eu)).

När ett yttrande har utfärdats i detta avseende, antingen av kommittén för avancerade terapier eller av de behöriga myndigheterna i medlemsstaten, ska det förvaras tillsammans med ärendemappen för vävnadsinrättningen eller ärendemappen för bearbetningsprocessen.

---

<sup>7</sup> Europeiska läkemedelsmyndigheten.

## Bilaga 4: Utvärdering av riskbedömningsrapporter

I direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG fastställs flera rättsliga krav för hur en riskbedömning ska utföras vid hantering av vävnader och celler för användning på människor. Transplantationer till människor medför en risk för sjukdomsöverföring, som kan minskas betydligt om vävnadsinrättningarna vidtar praktiska och vetenskapliga åtgärder. De kan t.ex. tillämpa nya tekniker eller se över sina förfaranden och uppdatera dem enligt rekommenderade vetenskapliga råd.

Inspektörerna ska kontrollera att vävnadsinrättningarna fullgör sin skyldighet att utföra riskbedömningar för att fastställa vad som ska göras med alla förvarade vävnader och celler efter införandet av ett nytt urvalsförfarande för givare, ett nytt kontrollkriterium eller ett nytt, i betydande omfattning ändrat, bearbetningssteg som förbättrar säkerheten eller kvaliteten (punkt C.5 i bilaga II till direktiv 2006/86/EG). Detta tillvägagångssätt blir ännu viktigare om man under inspektionen identifierar vävnader eller celler som donerats, testats och förvarats vid tidigare tillfällen, i enlighet med tidigare gällande nationella bestämmelser och/eller yrkespraxis som kanske inte helt uppfyller de nu gällande bestämmelserna. Krav på biologiska kontroller eller metoder för screening av givare eller spårbarhetssystem är t.ex. sannolikt strängare i dag än de var tidigare. Om det finns begränsad tillgång och de förväntade kliniska fördelarna är få kan man i undantagsfall mycket väl överväga att använda de förvarade vävnaderna och cellerna när berörda parter ges fullständig information om deras status och alternativa terapeutiska metoder.

Enligt bilaga I till kommissionens direktiv 2006/17/EG krävs en dokumenterad riskbedömning, godkänd av den ansvariga person som avses i artikel 17 i direktiv 2004/23/EG, för att motivera godtagande av en donation även om något av de angivna kriterierna för avvisande gäller. En riskbedömning krävs även när givarens resvanor och riske exponering medför infektionsrisk för vilken testning normalt inte utförs.

Enligt bilaga II till direktivet krävs en dokumenterad riskbedömning för att motivera klinisk användning av vävnader eller celler från givare vars anti-HBc-test är positivt och HBsAg-test är negativt eller vars prov är positivt i ett specifikt treponematest.

Inspektörerna ska kontrollera att en riskbedömning med vetenskaplig utvärdering av de relaterade aspekterna utfördes vid den berörda vävnadsinrättningen för att man skulle kunna fatta ett lämpligt beslut. Alla riskbedömningsplaner ska innehålla dokumentation om

- omfattningen av/förhållandena under bedömningen,
- de personer som utsågs att delta i arbetsprogrammet,
- identifiering av de faror som är förknippade med omfattningen/förhållandena,
- en uppskattning av hur allvarliga farorna är (effekt) och sannolikheten att de inträffar (probabilitet),
- riskanalys, utvärdering och kontrollåtgärder för dessa faror,
- vetenskapliga grunder för godtagande/avvisande av beslutet,
- motivering av godtagbarheten för kvarvarande risk,
- en förklaring om att den ansvariga personen/parterna godtar den kvarvarande risken.

Ett liknande tillvägagångssätt kan även användas för andra riskbedömningar för att utvärdera och stödja tillvaratagande organisationers/tredje parters verksamheter och metoder/system som tillämpas för att minimera infektionsrisken för patienterna. Detta kan t.ex. vara relevant för

- hantering av metoder/protokoll för urval av givare,
- mottagande av vävnader eller celler vid vävnadsinrättningen,
- förvaring av donationer i väntan på biologiska testresultat,
- bestämmelser om förvaringssystem för vävnader och celler som misstänks vara positiva eller har konstaterats vara positiva,
- formellt frisläppande av bearbetade vävnader och celler för förvaring eller distribution,
- motivering av användning på patienter i undantagsfall med direkt distribution,
- genomförande av nya eller väsentligt modifierade processer.

Vävnadsinrättningens huvudsakliga verksamheter bör identifieras och beskrivas i ledningsplaner (t.ex. genom ett flödesschema). Ledningsplanerna bör även innehålla information om de omständigheter som de olika faserna i planen gäller under. Alla komponenter i riskhanteringsprocessen bör vara kopplade till de verksamheter som vävnadsinrättningen är auktoriserad/ har beviljats tillstånd för. Planens detaljnivå ska bero på de kända och uppfattade riskerna i samband med olika typer av vävnader eller celler. Planen bör integreras i kvalitetssystemet.

Vägledning om tillämpningen av och verktygen för riskbedömningar finns i den internationella standarden för tillämpning av ett system för riskhantering för medicintekniska produkter (ISO 14971:2007) och i bilaga 20, om kvalitetsriskhantering, till EU:s riktlinjer för god tillverkningspraxis i fråga om läkemedel för humant bruk och för veterinärbruk<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008\\_02\\_12\\_gmp\\_annex20\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008_02_12_gmp_annex20_en.pdf)

## Bilaga 5: Import/export – kontroll av tekniska krav

Närmare uppgifter finns i artikel 9 i direktiv 2004/23/EG.

### 1. Vävnadsinrättningsars import av vävnader och celler

Endast auktoriserade vävnadsinrättningar får agera som importörer från tredjeländer. Inspektionen av denna del av verksamheten bör inriktas på

- anledningen till att vävnadsinrättningen valt att importera,
- utformningen av avtalet med den exporterande parten, dvs. om det omfattar ett rutinförfarande för leveranser eller ett ”engångsarrangemang”.

#### Rutinimport

Inspektionen bör omfatta den dokumentation som är aktuell för granskningen av den importerande vävnadsinrättningen när det gäller likvärdigheten hos kvalitets- och säkerhetssystemen vid den exporterande inrättningen. Detta bör omfatta både

- dokumentation som beskriver den exporterande inrättningens allmänna kvalitets- och säkerhetssystem, organisationsschema, personalutbildning, lokaler, bearbetningsmetoder, valideringsstudier, spårbarhetssystem, tillstånd och ackreditering etc., och
- dokumentation över kontroll av säkerheten och kvaliteten hos enskilda sändningar av vävnader eller celler: bekräftelse av vilken typ av kontroller som utförts och av resultaten, givarnas lämplighet, en beskrivning av vävnaderna eller cellerna, transportarrangemang etc.

#### ”Engångsimport”

I detta fall bör inspektionen omfatta en undersökning av den importerande vävnadsinrättningens dokumenterade utvärdering av säkerheten och kvaliteten hos de importerade vävnaderna eller cellerna.

#### Behöriga EU-myndigheters inspektioner av tredjeländer

Enligt EU-direktiven är det vävnadsinrättningarna som har ansvar för att kontrollera att de organisationer som de importerar vävnader eller celler från arbetar enligt kvalitets- och säkerhetsnormer som är likvärdiga med dem som fastställs i direktiven. I vissa fall kan de behöriga myndigheterna emellertid anse det nödvändigt att göra en fysisk inspektion av en leverantör av vävnader eller celler i ett tredjeländ. Det finns olika skäl för att utföra en sådan inspektion, t.ex.

- flera vävnadsinrättningar importerar från en enda inrättning i ett tredjeländ,
- ett stort antal vävnader eller celler importeras från en enda inrättning i ett tredjeländ,
- det finns bevis för dålig skötsel av en inrättning i ett tredjeländ som exporterar till en vävnadsinrättning i EU,
- en allvarlig biverkning/en allvarlig komplikation har kopplats till de berörda vävnaderna eller cellerna,

- vävnaderna och celler används som startmaterial för framställning av läkemedel för avancerad terapi och Europeiska läkemedelsmyndigheten begär en inspektion eller ett besök på plats vid de behöriga myndigheterna för vävnader och celler i samband med en ansökan om tillstånd till saluföring eller ett tillstånd för prekliniska data eller kvalitetsdata.

### **Inspektionsförfaranden**

Inspektioner i tredjeländer ska utföras enligt den allmänna vägledning som ges i den här handboken.

Det berörda landets inspektionsmyndighet ska meddelas om inspektionen och bör inbjudas att åtfölja inspektören. En kopia av rapporten bör även skickas till inspektionsmyndigheten.

Om en medlemsstat inte kan uppbåda tillräckligt med expertis för att utföra inspektioner i tredjeländer och/eller om den vävnadsinrättning som ska inspekteras i tredjelandet distribuerar vävnader och celler till flera medlemsstater kan medlemsstaterna anordna gemensamma inspektioner.

### **Informationsdelning**

När en behörig myndighet från en medlemsstat godkänner import från en viss inrättning i ett tredjeland rekommenderas att godkännandeprocessen och rapporten skickas till behöriga myndigheter i andra medlemsstater (särskilt om vävnadsinrättningar i andra medlemsstater importerar vävnader och celler från inrättningen i det berörda tredjelandet).

För inspektioner eller besök på plats som utförs på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten ska rapporten skickas till myndigheten, som i sin tur kommer att översända rapporten till behöriga myndigheter i andra medlemsstater på begäran.

## **2. Vävnadsinrättnings export av vävnader och celler**

Endast vävnadsinrättningar som har auktoriserats för detta ändamål får exportera till tredjeländer. Inspektioner av denna verksamhet bör inriktas på följande punkter:

- En kontroll av att endast vävnader eller celler som uppfyller EU-kraven för användning på människor exporteras för användning på människor utanför EU, om inte särskilda omständigheter föreligger, t.ex. export för användning i godkända kliniska försök med angivna säkerhets- och kvalitetskrav som skiljer sig från kraven i direktivet om vävnader och celler.
- Ett representativt antal givare och register över tillvaratagande ska granskas för att garantera att likvärdiga kvalitets- och säkerhetsnormer tillämpas för de berörda vävnaderna eller cellerna.
- Om vävnader eller celler som inte uppfyller de normala kraven exporteras på grundval av en riskbedömning ska riskbedömningen granskas för att garantera att den utförts på lämpligt sätt och att alla berörda parter kände till eventuella brister och godkände analysen av risk/nyttaförhållandet. Se bilaga 4 för ytterligare information om hantering av riskbedömningar.



### **3. Auktorisering av import/export som omfattar direkt distribution**

I direktiv 2004/23/EG föreskrivs att vävnader eller celler i nödfall får distribueras direkt från ett uppsamlingscentrum till en klinik. Eftersom inga vävnadsinrättningar normalt är inblandade är det den behöriga myndigheten som ansvarar för att auktorisera importen/exporten, och myndigheten kan tillämpa strängare kriterier än de som fastställs i direktiven.

Direktdistribution gäller främst för hematopoetiska stamceller och, i vissa fall, för vävnader och celler för assisterad befruktning.

I allmänhet bör import/export och leverans till kliniken tillåtas i karantän och auktoriseringen bör beviljas snabbt, med tanke på vävnadernas eller cellernas korta livstid och unika karaktär och med hänsyn till den avsedda mottagarens hälsotillstånd. De behöriga myndigheterna ska trots detta vidta lämpliga åtgärder för att garantera att direkt import och export av vävnader och celler uppfyller kvalitets- och säkerhetsnormer som är likvärdiga med dem som fastställs i direktiven.

Begäran om auktorisering ska göras av den klinik som kommer att använda materialet, och i vissa fall av ett nationellt eller regionalt transplantationsregister. Inspektörerna måste kontrollera att den granskning som utförts av läkaren eller det nationella eller regionala transplantationsregistret omfattar följande:

- Skälen till importen/exporten.
- Dokumentation från registret eller kliniken om att säkerhets- och kvalitetsnormerna är likvärdiga (inklusive eventuella beviljade tillstånd och/eller auktoriseringar).

Om det saknas uppgifter eller fullständig efterlevnad av EU-direktiven inte kan bevisas men kliniken vill gå vidare ändå, ska den dokumenterade riskbedömning som utförts av kliniken (eller registret) granskas.

**Bilaga 6: Förslag till gemensamt format för ärendemapp för vävnadsinrättningar**

## **Ärendemapp för vävnadsinrättningar (TED)**

Om vävnadsinrättningen har fler än en anläggning ska en ärendemapp för varje anläggning fyllas i.

### **Avsnitt A: Allmän information**

**Vävnadsinrättningens fullständiga namn:**

**Namn på ansvarig person i enlighet med direktiv 2004/23/EG:**

**(Bifoga meritförteckning.)**

**Namn på chefen för kvalitetssystemet (i tillämpliga fall):**

**(Bifoga meritförteckning.)**

**Vävnadsinrättningens postadress:**

**Telefon:**

**Fax:**

E-postadress:

**Sammanfattning av verksamheten**

Typ av vävnader eller celler	Föreskriven verksamhet  (Fyll i kod(er) från nyckeln nedan.)	Använda bearbetningsmetoder  (Fyll i kod(er) från nyckeln nedan.)
Skelett <input type="checkbox"/>		
Hud <input type="checkbox"/>		
Vaskulära vävnader <input type="checkbox"/>		
Oftalmiska vävnader <input type="checkbox"/>		
Amnionhinnor <input type="checkbox"/>		
Äggstockar <input type="checkbox"/>		
Testiklar <input type="checkbox"/>		
Övriga vävnader <input type="checkbox"/>		
.....		
Benmärg <input type="checkbox"/>		
Perifera stamceller <input type="checkbox"/>		

Navelsträngsblod	<input type="checkbox"/>		
Äggceller	<input type="checkbox"/>		
Spermier	<input type="checkbox"/>		
Övriga celler	<input type="checkbox"/>		
.....			
Embryon	<input type="checkbox"/>		
Zygoter	<input type="checkbox"/>		
Övrigt	<input type="checkbox"/>		
.....			

KODER FÖR FÖRESKRIVNA VERKSAMHETER			
<b>Donation: PA1</b>	<b>Tillvaratagande: PA2</b>	<b>Kontroll: PA3</b>	<b>Bearbetning: PA4</b>
<b>Förvaring: PA5</b>	<b>Distribution: PA6</b>	<b>Import: PA7</b>	<b>Export: PA8</b>

KODER FÖR BEARBETNINGSMETODER			
Skärande bearbetning, malning, formning	<b>PP1</b>	Demineralisering	<b>PP13</b>
Centrifugering	<b>PP2</b>	Förvaring i organkultur	<b>PP14</b>
Blötläggning i antibiotiska eller antimikrobiella lösningar	<b>PP3</b>	Förvaring vid 4 °C	<b>PP15</b>
Sterilisering (ej genom strålning)	<b>PP4</b>	Glycerolisering (hög koncentration)	<b>PP16</b>
Sterilisering genom strålning	<b>PP5</b>	Upptining	<b>PP17</b>
Separering, koncentrerung eller rening av celler	<b>PP6</b>	In vitro-befruktning	<b>PP18</b>
Filtrering	<b>PP7</b>	Intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI)	<b>PP19</b>
Lyofilisering (frystorkning)	<b>PP8</b>	Bearbetning av spermier	<b>PP20</b>

Fryslagring	<b>PP9</b>	Förtunning av äggskalet	<b>PP21</b>
Förvaring i nedfryst tillstånd	<b>PP10</b>	Blastocyst i odlingskultur	<b>PP22</b>
Förglasning	<b>PP11</b>	In vitro-mognad (IVM)	<b>PP23</b>
Torkning	<b>PP12</b>	Embryo/polkroppsbiodsi	<b>PP24</b>

Referensnr/kod för den behöriga myndighet som behandlar auktorisering (i förekommande fall):	
--	--

## Avsnitt B: Verksamhet – detaljer

Bifoga ett flödesschema som visar alla delar i vävnadsinrättningens verksamhet.

Utför vävnadsinrättningen bearbetning?

JA/NEJ

Får vävnadsinrättningen vävnader och celler från externa organisationer för tillvaratagande?

JA/NEJ

Om ja, ange vilka organisationer för tillvaratagande:

Utför vävnadsinrättningen kontroller av givare?

JA/NEJ

Om nej, ange vilken eller vilka organisationer som utför kontroller av givarna av vävnader/celler:



**Typ av vävnader/celler/substanser av mänskligt ursprung som mottas av vävnadsinrättningen (från eget tillvaratagande eller tillvaratagande av andra):**

Ange dessa här eller bifoga en separat förteckning:



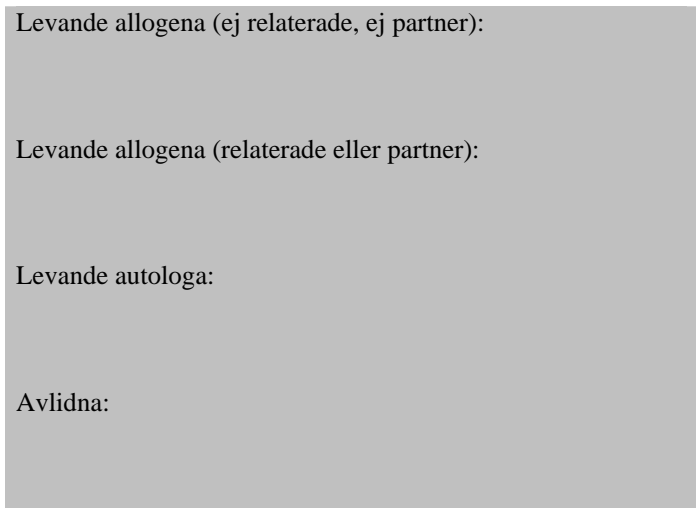
**Antal givare från vilka vävnader/celler mottogs vid vävnadsinrättningen under föregående år (antalet ska vara detsamma som det antal som anges i årsrapporten):**

Levande allogena (ej relaterade, ej partner):

Levande allogena (relaterade eller partner):

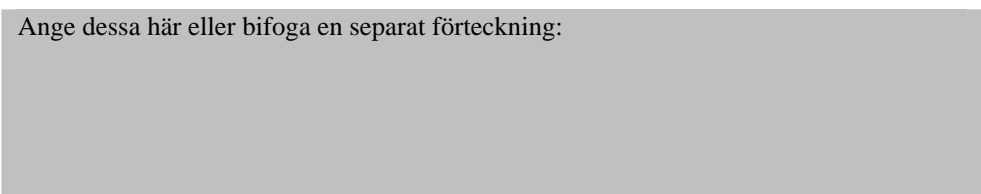
Levande autologa:

Avlidna:



**Typer av vävnader/celler som bearbetas av vävnadsinrättningen:**

Ange dessa här eller bifoga en separat förteckning:



**Hur valideras bearbetningsmetoderna? (för att visa att de inte leder till att vävnaderna/cellerna blir kliniskt ineffektiva eller skadliga för mottagaren)**

(detta avsnitt behöver inte fyllas i om en ärendemapp om bearbetningsprocessen används):

a) Genom studier som utförts vid din vävnadsinrättning?

b) Genom offentliggjorda studier?

c) Genom en efterhandsanalys av kliniska resultat?

d) Annat (ange):   
.....  
.....

**Testningsmetoder av kvalitetskontrollen under processen och av slutkvaliteten som tillämpas på vävnaderna eller cellerna:**

Ange dessa här eller bifoga en separat förteckning:

**Typer av färdiga vävnader/celler/substanser av mänskligt ursprung som distribueras av vävnadsinrättningen:**

Ange dessa här eller bifoga en separat förteckning:

**Mottar vävnadsinrättningen färdiga vävnader/celler från andra vävnadsinrättningar i samma EU-medlemsstat**

**JA/NEJ**

Om ja, ange vilken typ av vävnader/celler och ange vävnadsinrättningarnas namn:

för distribution?

**Mottar vävnadsinrättningen färdiga vävnader/celler från andra vävnadsinrättningar i en annan EU-medlemsstat för distribution?**

**JA/NEJ**

Om ja, ange vilken typ av vävnader/celler, ursprungsländer och vävnadsinrättningar:

**Importerar vävnadsinrättningen vävnader/celler från länder utanför EU för distribution?**

**JA/NEJ**

Om ja, ange vilken typ av vävnader/celler, ursprungsländer och vävnadsinrättningar:

**Antal enheter av vävnader/celler (enskilda förpackningar, påsar, rör eller flaskor) som distribueras av vävnadsinrättningen för användning på människor (antalet ska vara detsamma som det antal som anges i årsrapporten):**

## Avsnitt C: Personal

**Namn på vävnadsinrättningens chef:**

(om det är en annan person än den ansvariga personen)

**(bifoga meritförteckning):**

**Namn på den medicinska chefen:**



(om det är en annan person än ovan)

**(bifoga meritförteckning):**



**Namn på chefen för bearbetningsavdelningen  
(i förekommande fall):**

**(bifoga meritförteckning):**



**Totalt antal anställda:**



**Bifoga ett organisationsschema där funktioner och rapporteringsordning anges.**

**(Infoga organisationsschemat i rutan eller bifoga det separat.)**

Ange i organisationsschemat hur många personer som arbetar med urval av givare, tillvaratagande, kvalitetskontroll, kvalitetssäkring, administration, förvaring och transport.





## Avsnitt D: Lokaler

Beskriv lokalerna för bearbetning och förvaring. Ange antal rum, deras mått samt miljöklassificering i tillämpliga fall.

Bifoga en plan över området med uppgifter om rummen (numrerade), deras användning och personal och uppgifter om vävnader eller celler, personal, material och avfallsflöde).



## Avsnitt E: Utrustning

Bifoga en förteckning över viktig utrustning som används för bearbetning och testning.





**Beskriv spårbarhetssystemet (i förekommande fall).**



## **Avsnitt F: Kontrakt/avtal med andra organisationer**

**Genomförs några av de föreskrivna verksamheterna av en tredje part (från tillvaratagande till**

**JA/NEJ**

Om ja, ange vilka verksamheter och namnet på den organisation som agerar som tredje part. Bifoga kopior på relevanta avtal.

distribution)?



## Avsnitt G: Transport och distribution

Beskriv befintliga arrangemang för transport av varje typ av vävnader eller celler från organisationen för tillvaratagande till vävnadsinrättningen.



Beskriv befintliga arrangemang för transport av varje typ av vävnader eller celler från vävnadsinrättningen till den organisation som är ansvarig för tillämpning på människor.



## **Bilaga H: Rapportering om allvarliga komplikationer och allvarliga biverkningar**

Beskriv de förfaranden som finns för att rapportera och hantera allvarliga komplikationer och allvarliga biverkningar.



## **Bilaga I: Kvalitetsledningssystem**

Beskriv kortfattat det kvalitetssystem som tillämpas vid vävnadsinrättningen.

Bifoga en förteckning över befintliga standardrutiner.



Har vävnadsinrättningen certifierats av ett externt organ eller en yrkessammanslutning?

JA/NEJ

Om ja, uppge när och av vem, och ange certifieringsnummer.

## Avsnitt J: Underskrift och datum

Underskrift av ansvarig person:

Datum:

## Bilaga K: Instruktioner för inlämnande av detta formulär

Formuläret bör inlämnas som en inledande ansökan om ackreditering, utseende, auktorisation eller beviljande av tillstånd av den behöriga myndigheten för vävnader och celler. Formuläret bör skickas in igen före en inspektion på begäran av inspektionsorganet och i de fall väsentliga ändringar i verksamhet, personal eller tillämpade processer har införts eller när något av de bifogade dokumenten har ändrats väsentligt.

Följande ändringar anses vara väsentliga:

- Ändring av ansvarig person.
- Ändringar i verksamheten.
- Användning av ny utrustning för en auktoriserad process.
- Ingående av ett nytt avtal med nya underleverantörer eller ett nytt avtal med ett uppsamlingscentrum.
- Flyttning av en eller flera av verksamheterna till nya lokaler.
- Upphörande av verksamheter eller stängning av anläggningen.
- Införande av ett nytt it-system.

De behöriga myndigheterna ska infoga relevanta instruktioner för inlämnandet av formuläret.

## Bilaga 7: Förslag till format för resultatrapporter för inspektioner

### FORMULÄR FÖR INSPEKTIONSRESULTAT

<b>BEHÖRIG MYNDIGHET:</b>	«Namn på behörig myndighet»
<b>Namn på chefsinspektören:</b> Enhet eller avdelning:	«Namn» «Enhet eller avdelning»
<b>Namn på inspektören/inspektörerna:</b> Enhet eller avdelning:	«Namn» «Enhet eller avdelning»
<b>Namn på den tekniska experten (i förekommande fall):</b> Enhet eller avdelning:	«Namn» «Enhet eller avdelning»

<b>INSPEKTERAD VÄVNADSINRÄTTNING:</b>	«Adress 1» «Adress 2» «Tfn» «Fax»
<b>Den ansvariga personens namn och adress:</b>	«Namn» «Tfn» «Fax»
<b>Datum för inspektionen:</b>	/ / / / / / / / / /

<b>Personal</b>	
Utvärderad under denna inspektion <input type="checkbox"/>	Ej utvärderad under denna inspektion <input type="checkbox"/>

Nr	Iakttagelse	Anmärkingar
----	-------------	-------------



--	--	--

**Anläggningar/lokaler**

Utvärderade under denna inspektion <input type="checkbox"/>	Ej utvärderade under denna inspektion <input type="checkbox"/>
---	--

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

**Material och utrustning**

Utvärderade under denna inspektion <input type="checkbox"/>	Ej utvärderade under denna inspektion <input type="checkbox"/>
---	--

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

<b>Kvalitetsledningssystem</b>	
Utvärderat under denna inspektion <input type="checkbox"/>	Ej utvärderat under denna inspektion <input type="checkbox"/>

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

<b>Urval av givare, kontroll av givare och tillvaratagande</b>	
Utvärderat under denna inspektion <input type="checkbox"/>	Ej utvärderat under denna inspektion <input type="checkbox"/>

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

**Bearbetning, förvaring och distribution**

Utvärderat under denna inspektion

Ej utvärderat under denna inspektion

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

**Kvalitetskontroll**

Utvärderat under denna inspektion

Ej utvärderat under denna inspektion

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

**Distribution utanför medlemsstaten, import och export**

Utvärderat under denna inspektion

Ej utvärderat under denna inspektion

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

**Spårbarhet**

Utvärderad under denna inspektion

Ej utvärderad under denna inspektion

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

<b>Flerpartsavtal</b>	
Utvärderat under denna inspektion <input type="checkbox"/>	Ej utvärderat under denna inspektion <input type="checkbox"/>

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

<b>Annat</b>
--------------

Nr	Iakttagelse	Anmärkningar

## Bilaga 8: Förslag till gemensamt format för rapporter om inspektioner av vävnadsinrättningar

### RAPPORTER OM INSPEKTIONER AV VÄVNADSRÄTTNINGAR

Fyll i formuläret genom att ersätta den kursiva texten.

Allmän information		
<b>Rapportens referensnr:</b>		
<b>Inspekterad(e) anläggning(ar):</b>		<i>Den inspekterade anläggningens namn och fullständiga adress.</i>
<b>Sammanfattning av verksamheten:</b>		
<b>Typ av vävnader eller celler</b>	<b>Föreskriven verksamhet</b>  (Fyll i kod(er) från nyckeln nedan.)	<b>Använda bearbetningsmetoder</b>  (Fyll i kod(er) från nyckeln nedan.)
Skelett <input type="checkbox"/>		
Hud <input type="checkbox"/>		
Vaskulära vävnader <input type="checkbox"/>		
Oftalmiska vävnader <input type="checkbox"/>		
Amnionhinnor <input type="checkbox"/>		
Äggstockar <input type="checkbox"/>		
Testiklar <input type="checkbox"/>		

Övriga vävnader <input type="checkbox"/> ..... .....		
Benmärg <input type="checkbox"/>		
Perifera stamceller <input type="checkbox"/>		
Navelsträngsblod <input type="checkbox"/>		
Äggceller <input type="checkbox"/>		
Spermier <input type="checkbox"/>		
Övriga celler <input type="checkbox"/> .		
Embryon <input type="checkbox"/>		
Zygoter <input type="checkbox"/>		
Övrigt <input type="checkbox"/> ..... .....		

**KODER FÖR FÖRESKRIVNA VERKSAMHETER**

**Donation: PA1**

**Tillvaratagande: PA2**

**Kontroll: PA3**

**Bearbetning: PA4**

**Förvaring: PA5**

**Distribution: PA6**

**Import: PA7**

**Export: PA8**



<b>KODER FÖR BEARBETNINGSMETODER</b>			
Skärande bearbetning, malning, formning	<b>PP1</b>	Demineralisering	<b>PP13</b>
Centrifugering	<b>PP2</b>	Förvaring i organkultur	<b>PP14</b>
Blötläggning i antibiotiska eller antimikrobiella lösningar	<b>PP3</b>	Förvaring vid 4 °C	<b>PP15</b>
Sterilisering (ej genom strålning)	<b>PP4</b>	Glycerolisering (hög koncentration)	<b>PP16</b>
Sterilisering genom strålning	<b>PP5</b>	Upptining	<b>PP17</b>
Separering, koncentrerings eller rening av celler	<b>PP6</b>	In vitro-befruktning	<b>PP18</b>
Filtrering	<b>PP7</b>	Intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI)	<b>PP19</b>
Lyofilisering (frystorkning)	<b>PP8</b>	Bearbetning av spermier	<b>PP20</b>
Fryslagring	<b>PP9</b>	Förtunning av äggskalet	<b>PP21</b>
Förvaring i nedfryst tillstånd	<b>PP10</b>	Blastocyst i odlingskultur	<b>PP22</b>
Förglasning	<b>PP11</b>	In vitro-mognad (IVM)	<b>PP23</b>
Torkning	<b>PP12</b>	Embryo/polkroppsbiopti	<b>PP24</b>

<b>Datum för inspektion:</b>	<i>Dag, månad, år</i>
<b>Inspektör(er):</b>	<i>Namn på inspektören/inspektörerna:</i> <i>Namn på experter/rådgivare (i förekommande fall):</i> <i>Namn på behörig myndighet eller behörigt organ:</i> <i>E-postadress:</i>
<b>Bestämmelser som ligger till grund för inspektionen:</b>	

**Kortfattad rapport om inspektionen**

<b>Inledning:</b>	<p><i>Kortfattad beskrivning av organisationen för tillvaratagande och/eller vävnadsinrättningen och de verksamheter som utförs (eller hänvisa till en bifogad TED).</i></p> <p><i>För inspektioner i länder utanför EES: ange om den behöriga myndigheten eller det land där inspektionen utfördes informerades om och deltog i inspektionen.</i></p> <p><i>Datum för föregående inspektion:</i></p> <p><i>Namn på den inspektör/de inspektörer som deltog i den föregående inspektionen:</i></p> <p><i>Större förändringar sedan föregående inspektion:</i></p>
<b>Inspektionens omfattning:</b>	<p><i>Kortfattad beskrivning av inspektionen (processrelaterad inspektion och/eller allmän inspektion av kvalitetssystemet). Hänvisa till särskilda vävnader eller celler i förekommande fall.</i></p> <p><i>Ange skälen till inspektionen (t.ex. ansökan om en ny process, rutininspektion, undersökning av en felaktig produkt etc.).</i></p>
<b>Inspekterade områden/verksamheter:</b>	<p><i>Kortfattad beskrivning av områden/verksamheter: Ange varje område/verksamhet som inspekterats separat.</i></p>
<b>Ej inspekterade områden/verksamheter:</b>	<p><i>I förekommande fall bör de områden eller verksamheter som inte inspekterats vid detta tillfälle uppmärksammas.</i></p>
<b>Intervjuad personal under inspektionen:</b>	<p><i>Ange namnen och befattningarna för viktiga personer som intervjuats och bifoga en förteckning.</i></p>

<p><b>Översikt av resultaten från den senaste inspektionen och av korrigeringsåtgärder:</b></p>	<p><i>Sammanfatta resultaten från den senaste inspektionen och de korrigeringsåtgärder som vidtagits.</i></p>
---	---

<p align="center"><b>Relevanta resultat av inspektionen, inklusive brister</b></p> <p>I det här avsnittet kan bristerna kopplas till resultaten, vilket kan användas för att motivera klassificeringen.</p>	
<p align="center"><b>Krav för tillvaratagande och kontroll av givare i enlighet med direktiv 2006/17/EG</b></p>	
<p><b>Urvalskriterier för givare av vävnader och/eller celler:</b></p>	<p><i>Beskriv resultaten för varje typ av givare (avlidna, levande, partner (direkt eller indirekt användare) och icke-partner).</i></p>
<p><b>Obligatoriska laborietester för givare:</b></p>	
<p><b>Donation av celler och/eller vävnader och förfaranden för tillvaratagande:</b></p>	
<p><b>Register över givare:</b></p>	
<p><b>Rapport om tillvaratagande:</b></p>	
<p><b>Mottagande vid vävnadsinrättningen:</b></p>	
<p align="center"><b>Krav för ackreditering, utseende och auktorisering av eller tillstånd till vävnadsinrättningar i enlighet med direktiv 2006/86/EG</b></p>	

<b>Organisation och ledning:</b>	
<b>Personal:</b>	
<b>Utrustning och material:</b>	
<b>Anläggningar/lokaler:</b>	
<b>Dokumentation och arkivering:</b>	
<b>Avtal med tredje parter:</b>	
<b>Kvalitetsgranskning:</b>	
<b>Bearbetning:</b>	
<b>Förvaring och frisläppande av vävnader eller celler:</b>	
<b>Slutlig märkning för distribution och yttre märkning av transportbehållaren:</b>	
<b>Transport:</b>	
<b>Distribution och återkallande:</b>	
<b>Hantering av allvarliga biverkningar/allvarliga komplikationer:</b>	

<b>Information om de uppgifter som minst krävs för givare/mottagare som vävnadsinrättningen och de organisationer som är ansvariga för tillämpning på människor ska inneha:</b>	
<b>Kodningssystem:</b>	
<b>Import/export:</b>	
<b>Andra specifika identifierade vävnader:</b>	<i>T.ex. relevanta framtida ändringar som meddelats av vävnadsinrättningen.</i>
<b>Slutsatser</b>	
<b>Ärendemapp för vävnadsinrättningar:</b>	<i>Utvärdering och datum för mappen:</i>
<b>Bilagor:</b>	<i>Ange eventuella bilagor.</i>
<b>Förteckning över de brister som klassificerats som kritiska, större och övriga brister (se definitioner längst ned på formuläret):</b>	<p><i>Alla brister ska anges med hänvisning till relevant nationell lagstiftning som införlivar EU-direktiven.</i></p> <p><i>Alla påvisade brister ska anges, även om korrigeringsåtgärder vidtogs omedelbart.</i></p> <p><i>Vävnadsinrättningen ska informera inspektionsorganet om den föreslagna planen för korrigeringar samt de framsteg som görs.</i></p> <p><i>Bristerna ska klassificeras enligt de definitioner som anges längst ned på formuläret.</i></p>

<b>Rekommendationer om den inspekterade inrättningen skickas till den behöriga/verkställande myndigheten:</b>	
<b>Sammanfattning och slutsatser:</b>	<i>Inspektör(erna) ska ange om vävnadsinrättningen under inspektionen bedrev sin verksamhet enligt de nationella lagar som införlivar direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG. I tillämpliga fall ska lämpliga korrigeringsåtgärder vidtas, och alla andra frågor som det är lämpligt att uppmärksamma den begärande myndigheten på ska anges. Det är viktigt att vara noga med ordvalet. Det är bättre att använda villkorssatser när vävnadsinrättningen måste uppfylla viktiga krav innan den slutligen godkänns av inspektionsmyndigheten. Hänvisning kan göras till slutsatser som anges i andra dokument, t.ex. slutbrevet, beroende på nationella förfaranden.</i>
<b>Namn:</b>  <b>Underskrift(er):</b>  <b>Organisation(er):</b>  <b>Datum:</b>  <b>Distribution av rapporten:</b>	<i>Inspektionsrapporten ska undertecknas och dateras av den/de inspektör(er) och/eller rådgivare som deltog i inspektionen.</i>

**Detta kan behöva anpassas lokalt i vissa medlemsstater, där utvärderingen av brister är en fristående del från inspektionsrapporten.**

*Definition av brister:*

### **1. KRITISK BRIST**

En brist som utgör en väsentlig direkt risk för att orsaka skada för den mottagande patienten eller en levande givare.

## **2. STÖRRE BRIST**

En brist som inte är kritisk

som utgör en indirekt risk för givarens eller mottagarens säkerhet genom tillvaratagande och/eller distribution av vävnader eller celler som inte uppfyller vävnadsinrättningens auktorisering, processauktorisering eller dess egna säkerhets- och kvalitetsförfaranden,

*eller*

som utgör en större brist i enlighet med direktiven 2004/23/EG, 2006/17/EG och 2006/86/EG eller relevanta nationella bestämmelser,

*eller*

visar på att förfarandena för frisläppande av vävnader eller celler är bristfälliga eller att den ansvariga personen inte har uppfyllt sina rättsliga skyldigheter,

*eller*

en kombination av flera ”övriga” brister, som var för sig inte utgör större brister, men som sammantaget kan utgöra en större brist och bör förklaras och rapporteras som en sådan.

## **3. ÖVRIGA BRISTER**

En brist som varken kan klassificeras som kritisk eller större, men som visar att god praxis inte följs.

## **Ärendemapp för bearbetningsprocesser (PPD)**

### **Bilaga A: Information om vävnadsinrättningen**

<b>Vävnadsinrättningens fullständiga namn:</b>			
<b>Namn på ansvarig person:</b>			
<b>Vävnadsinrättningens postadress:</b>			
<b>Telefon:</b>		<b>Fax:</b>	
<b>E-postadress:</b>			

### **Bilaga B: Bearbetningsprocessen – allmän information**

<b>Beteckning på bearbetningsprocessen:</b>	
<b>Beskrivning av de vävnader eller celler som bearbetningsprocessen</b>	



<b>tillämpas på:</b>	
----------------------	--

<b>Ange uppgifter om eventuella speciella och kompletterande krav för urval av givare eller kontroller som måste tillämpas på de givare av vävnader eller celler som behandlas på detta sätt.</b>	
---	--

<b>Ange eventuella särskilda krav som gäller för bearbetning av vävnader eller celler som behandlas på detta sätt:</b>	
--	--

<b>Beskriv kortfattat den berörda bearbetningsprocessen.</b>  <b>(Bifoga ett flödesschema som illustrerar processen.)</b>	
---	--

### Avsnitt C: Material och utrustning

**Ange alla material och all utrustning som används i denna process. Ange leverantör för varje material eller utrustning.**

Reagenser eller material som kommer i kontakt med vävnaderna/cellerna	Specifikation	Leverantör

<b>Utrustning</b>	<b>Specifikation</b>	<b>Leverantör</b>

**Avsnitt D: Testning av kvalitetskontroll (inklusive mikrobisk testning)**

<b>Test</b>	<b>Beskrivning av prov (analys)</b>	<b>Kriterier för frisläppande</b>


## Avsnitt E: Processvalidering

<p><b>Hur har bearbetningsmetoderna validerats för att visa att de inte leder till att vävnaderna blir kliniskt ineffektiva eller toxiska för mottagaren?</b></p>	<p>a) Genom studier som utförts vid din vävnadsinrättning? JA <input type="checkbox"/> NEJ <input type="checkbox"/> Om ja, bifoga en kopia på valideringsrapporten.</p> <p>b) Genom studier som offentliggjorts av andra? JA <input type="checkbox"/> NEJ <input type="checkbox"/> Om ja, bifoga kopior av de aktuella texterna.</p> <p>c) Genom en efterhandsanalys av kliniska resultat? JA <input type="checkbox"/> NEJ <input type="checkbox"/> Om ja, bifoga en sammanfattning av de uppgifter som samlats in.</p> <p>d) Annat (precisera):.....</p>
	e)

Ange patentnummer om processen omfattas av en	
---	--

patenttillämpning.

Om processen omfattar sterilisering eller inaktivering av virus, beskriv kortfattat valideringen och bifoga kopior av de virusinaktiveringsstudier som valideringen grundas på.

Bifoga en kopia på valideringsrapporten.

## Avsnitt F: Slutlig märkning och informationsblad

Bifoga en kopia av den slutliga etikett som fästs på primärförpackningen för vävnader eller celler som har bearbetats enligt denna metod.

Bifoga en kopia av det informationsblad om vävnaderna och cellerna som lämnas till kliniska användare.

**Instruktioner för inlämnande ska infogas av den behöriga myndigheten.**

## Bilaga 10: Förslag till gemensamt format för auktoriseringsbevis

### FÖRSLAG TILL GEMENSAMT FORMAT FÖR ÄRENDEMAPP FÖR VÄVNAD SINRÄTTNINGAR

<b>Uppgifter om vävnadsinrättningen</b>	
Registrerings-/auktoriseringsnummer:	
Namn på innehavaren av registrerings-/auktoriseringsbeviset:	
Namn på vävnadsinrättningen:	
Adress(er) till vävnadsinrättningens anläggning(ar):  (alla auktoriserade anläggningar ska anges om de inte har separata tillstånd):	
Lagligen registrerad adress för innehavaren av registrerings-/auktoriseringsbeviset:	

<b>Auktorisationens räckvidd</b>	
Rättslig grund för auktoriseringen:	
Datum för utlöpande av registreringen/auktoriseringen:  (om tillämpligt enligt nationella bestämmelser):	
<b>Auktoriserade verksamheter:</b>	
<b>Typ av vävnader eller celler:</b>	<b>Föreskriven verksamhet:</b>  (Fyll i kod(er) från nyckeln nedan.)
Skelett <input type="checkbox"/>	
Hud <input type="checkbox"/>	

Vaskulära vävnader	<input type="checkbox"/>	
Oftalmiska vävnader	<input type="checkbox"/>	
Amnionhinnor	<input type="checkbox"/>	
Äggstockar	<input type="checkbox"/>	
Testiklar	<input type="checkbox"/>	
Övriga vävnader	<input type="checkbox"/>	
Benmärg	<input type="checkbox"/>	
Perifera stamceller	<input type="checkbox"/>	
Navelsträngsblod	<input type="checkbox"/>	
Äggceller	<input type="checkbox"/>	
Spermier	<input type="checkbox"/>	
Övriga celler .....	<input type="checkbox"/>	
Embryon	<input type="checkbox"/>	
Zygoter	<input type="checkbox"/>	
Övrigt	<input type="checkbox"/>	

**KODER FÖR FÖRESKRIVNA VERKSAMHETER**

**Donation: PA1**

**Tillvaratagande: PA2**

**Kontroll: PA3**

**Bearbetning: PA4**

**Förvaring: PA5**

**Distribution: PA6**

**Import: PA7**

**Export: PA8**

Ange eventuella begränsningar eller klargörande av räckvidden för verksamheterna:

Namn på ansvarig tjänsteman vid den behöriga myndigheten:	Underskrift av ansvarig tjänsteman vid den behöriga myndigheten:	Datum:	Den behöriga myndighetens stämpel:

## **Bilaga 11: Underlag för utarbetandet av riktlinjerna**

### **Dokument som lämnats av lagstiftare**

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

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

Belgian competent authority:

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

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

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

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

FDA Compliance Programme Guidance Manual, 2005

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

- information on the system
- pre-inspection questionnaire

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

Irish Medicines Board, Aide-Mémoire for Tissue Establishments

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

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

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

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



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

PIC/S Guidance for Blood Establishments, 2004

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

### **Dokument som utarbetats av yrkessammanslutningar eller under projekt**

AABB Quality System Assessment Tool, 2006

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

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

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

JACIE Inspection Manual, 2004

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

## Bilaga 12 Förkortningar och ordlista

Ema	Europeiska läkemedelsmyndigheten
EU	Europeiska unionen
GMP	God tillverkningssed
HPC	Hematopoietiska stamceller
ICH	Internationella konferensen om harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel
ICSI	Intracytoplasmatisk spermieinjektion
ISO	Internationella standardiseringsorganisationen
IUI	Intrauterin insemination
IVF	In vitro-befruktning
NAT	Nukleinsyraamplifieringsteknik
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
SAE	Allvarlig komplikation (Serious Adverse Event)
SAR	Allvarlig biverkning (Serious Adverse Reaction)
SOP	Standardrutiner
TED	Ärendemapp för vävnadsinrättningar

	<b>Definition</b>	<b>Källa</b>
<b>Revision</b>	Dokumenterad översyn av förfaranden, register, personalfunktioner, utrustning, material, lokaler och/eller säljare för att utvärdera efterlevnad av skriftliga standarrutiner, normer eller statliga lagar och förordningar, som utförs av professionella experter, interna kvalitetssystemrevisorer eller revisorer från ett certifieringsorgan.	Enligt Europarådets rapport <i>Guide to the safety and quality assurance for organs, tissues and cells</i> (Guide till säkerhet och kvalitetssäkring för organ, vävnader och celler), tredje utgåvan.  Offentliggjord av Europarådet, januari 2007.
<b>Celler</b>	Enskilda mänskliga celler eller en grupp mänskliga celler, vilka inte är förenade av något slag av bindväv.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Kritisk</b>	Som kan påverka cellernas och vävnadernas kvalitet och/eller säkerhet eller som kommer i kontakt med cellerna och vävnaderna.	Direktiv 2006/86/EG

<b>Distribution</b>	Transport och leverans av vävnader eller celler avsedda för användning på människor.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Donation</b>	Donation av mänskliga vävnader eller celler avsedda för användning på människor.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Givare</b>	Varje mänsklig källa, levande eller avliden, till mänskliga celler eller vävnader.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Expert</b>	Person med lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet för att bistå en inspektör från en behörig myndighet med råd.	Arbetsgruppen för riktlinjer
<b>Användning på människor</b>	Användning av vävnader eller celler på eller i en mänsklig mottagare och extrakorporeala användningar.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Organisation med ansvar för tillämpning på människa</b>	En vårdinrättning, en avdelning på ett sjukhus eller ett annat organ som utför användning på människa av mänskliga vävnader och celler.	Direktiv 2006/86/EG
<b>Partnerdonation</b>	Donation av könsceller mellan en man och en kvinna som intygar att de har en intim fysisk relation.	Direktiv 2006/86/EG
<b>Konservering</b>	Användning av kemiska agenser, ändring av miljöförhållanden eller andra metoder under bearbetningen för att förhindra eller fördröja biologisk eller fysisk försämring hos celler eller vävnader.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Bearbetning</b>	All verksamhet som är kopplad till beredning, hantering, konservering och förpackning av vävnader och celler avsedda för användning på människor.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Tillvaratagande</b>	Förfarande genom vilket vävnader eller celler görs tillgängliga.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Organisationer för tillvaratagande</b>	En vårdinrättning, avdelning på ett sjukhus eller ett annat organ som tillvaratar mänskliga vävnader och celler, och som inte behöver ha ackrediterats, utsetts, auktoriserats eller beviljats tillstånd som vävnadsinrättning.	Direktiv 2006/86/EG
<b>Kvalitetssystem</b>	Den organisationsstruktur, de ansvarsområden, förfaranden, processer och resurser som behövs för att kunna tillämpa kvalitetsledning, dvs. alla aktiviteter som direkt eller indirekt bidrar till kvalitet.	Direktiv 2006/86/EG
<b>Könsceller</b>	Alla vävnader och celler som är avsedda för	Direktiv 2006/86/EG

	assisterad befruktning.	
<b>Ansvarig person</b>	Vävnadsinrättningarna ska utse en ansvarig person som ska ha ansvaret för att se till att mänskliga vävnader och celler avsedda för användning på människor i den inrättning som personen är ansvarig för tillvaratas, kontrolleras, bearbetas, förvaras och distribueras i enlighet med direktiven och med medlemsstatens gällande lagstiftning, att det lämnas information till den behöriga myndigheten eller de behöriga myndigheterna, och att vävnadsinrättningen uppfyller kraven i direktiven.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Allvarlig komplikation</b>	Varje sådan ogynnsam incident i samband med tillvaratagande, kontroll, bearbetning, förvaring och distribution av vävnader och celler som kan leda till överföring av en smittsam sjukdom, är dödlig, livshotande, invalidiserande eller medför betydande funktionsnedsättning för patienten eller som kan leda till eller förlänger sjukdom eller behov av sjukhusvård.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Allvarlig biverkning</b>	En icke avsedd reaktion, däribland en smittsam sjukdom, hos givare eller mottagare i samband med tillvaratagande eller användning på människor av vävnader och celler, vilken är dödlig, livshotande, invalidiserande eller medför betydande funktionsnedsättning eller leder till eller förlänger sjukdom eller behov av sjukhusvård.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Standardrutiner</b>	Skrivna instruktioner som beskriver de olika stegen i en specifik process inbegripet material och metoder som ska användas samt de förväntade egenskaperna hos de vävnader eller celler som ska distribueras.	Anpassning av direktiv 2006/86/EG
<b>Förvaring</b>	Bevarande av vävnaderna eller cellerna under lämpliga kontrollerade förhållanden tills de distribueras.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Tredjeland</b>	En stat som inte är medlem av Europeiska unionen.	Europeiska kommissionen: ec.europa.eu
<b>Tredje part</b>	Organisationer som tillhandahåller en tjänst till en organisation för tillvaratagande eller en vävnadsinrättning enligt ett avtal eller en skriftlig överenskommelse. Detta innefattar laboratorier för kontroll av givare eller vävnader, steriliseringsinrättningar och vårdinrättningar som lagrar vävnader och	Arbetsgruppen för den operativa handboken

	celler i väntan på användning på människor.	
<b>Vävnad</b>	Alla de beståndsdelar av människokroppen som består av celler.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Vävnadsinrättning</b>	Vävnadsbank eller avdelning på ett sjukhus eller annat organ där det sker bearbetning, konservering, förvaring eller distribution av mänskliga vävnader eller celler. Vävnadsinrättningen kan också ansvara för tillvaratagande eller kontroll av vävnader och celler.	Direktiv 2004/23/EG
<b>Spårbarhet</b>	Möjligheten att lokalisera och identifiera vävnaden eller cellerna under varje steg från tillvaratagande till bearbetning, kontroll, förvaring och distribution till mottagaren eller för kassation. Detta medför också möjligheten att identifiera givare och vävnadsinrättning, eller den tillverkningsanläggning som tar emot, bearbetar eller förvarar vävnaden eller cellerna, samt möjligheten att identifiera mottagarna på de vårdinrättningar som överför vävnaden eller cellerna till mottagaren. Spårbarhet innebär också möjligheten att lokalisera och identifiera alla relevanta uppgifter om produkter och material som kommer i kontakt med dessa vävnader/celler.	Direktiv 2006/86/EG
<b>Validering (eller kvalificering om det gäller utrustning eller miljöer)</b>	Tillhandahållande av dokumentation som ger höggradig garanti för att en viss process, del av utrustning eller miljö konsekvent resulterar i vävnader eller celler som står i överensstämmelse med fastställda specifikationer och kvalitetskrav; en process valideras för att utvärdera systemets effektivitet i förhållande till avsett användningsområde.	Direktiv 2006/86/EG