

Föreskrift 12.3.2014  
Dnr 000054/00.01.02/2013

**3/2014**

**Föreskrift från Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet**

**VERKSAMHET VID VÄVNADSINRÄTTNINGAR**

**Bemyndiganden**

24 § 4 mom. i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001), sådan den lyder ändrad genom lag 778/2009

**Målgrupp**

Vävnadsinrättningar

**Giltighetstid**

Föreskriften träder i kraft 17.6.2014 och den gäller tills vidare.

**Norm som upphävs**

Föreskrift 3/2012 från Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet.

**EU-lagstiftning som ska sättas i kraft**

Kommissionens direktiv 2006/17/EG (32006L0017); EUT L 38, 9.2.2006, s. 40

Kommissionens direktiv 2006/86/EG (32006L0086); EUT L 294, 25.10.2006, s. 32

Kommissionens direktiv 2012/39/EU (32012L0039); EUT L 327, 27.11.2012, s. 24

# INNEHÅLL

1	ALLMÄNT .....	4
2	DEFINITIONER .....	4
3	KRAV SOM GÄLLER DONATION, TILLVARATAGANDE OCH KONTROLL AV MÄNSKLIGA VÄVNADER OCH CELLER .....	5
4	KRAV SOM GÄLLER BEARBETNING, KONSERVERING, FÖRVARING OCH DISTRIBUTION AV MÄNSKLIGA VÄVNADER OCH CELLER .....	7
5	HANDLEDNING OCH RÅDGIVNING.....	7
6	GILTIGHETSTID .....	7
	SÄNDLISTA .....	8
	FÖR KÄNNEDOM .....	8
	BILAGA I: URVALSKRITERIER FÖR GIVARE AV VÄVNADER OCH CELLER (FÖRUTOM GIVARE AV KÖNSCELLER) .....	9

BILAGA II: OBLIGATORISKA LABORARIETEST FÖR GIVARE AV VÄVNADER OCH CELLER (FÖRUTOM GIVARE AV KÖNSCELLER).....	12
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

BILAGA III: URVALSKRITERIER OCH OBLIGATORISKA LABORARIETEST FÖR GIVARE AV KÖNSCELLER .....	14
--------------------------------------------------------------------------------------------------	----

BILAGA IV: FÖRFARANDEN FÖR DONATION OCH TILLVARATAGANDE AV VÄVNADER OCH CELLER SAMT MOTTAGANDE PÅ VÄVNAD SINRÄTTNINGEN.....	16
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

BILAGA V: KRAV SOM GÄLLER TILLSTÅND FÖR VÄVNAD SINRÄTTNINGAR .....	21
-----------------------------------------------------------------------	----

BILAGA VI: KRAV SOM GÄLLER BEARBETNINGSMETODER FÖR VÄVNADER OCH CELLER .....	25
------------------------------------------------------------------------------------	----

# 1 ALLMÄNT

Med denna föreskrift införs kommissionens direktiv 2006/17/EG 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, kommissionens direktiv 2006/86/EG om vissa tekniska krav för bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler samt kommissionens direktiv 2012/39/EU om ändring av direktiv 2006/17/EG vad gäller vissa tekniska krav för kontroll av mänskliga vävnader och celler.

Föreskriften har anmälts i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 98/34/EG, ändrad enligt 98/48 EG.

Kvalitets- och säkerhetsnormerna i föreskriften tillämpas på mänskliga vävnader och celler och på produkter som är framställda av mänskliga vävnader och celler avsedda för användning på människa, om produkterna i fråga inte omfattas av några andra bestämmelser.

# 2 DEFINITIONER

1. **”Allogen användning”** innebär celler eller vävnader som tas från en person och används på en annan
2. **”Autolog användning”** innebär celler eller vävnader som tas från en person och används på en och samma person.
3. **”Spårbarhet”** innebär möjligheten att lokalisera och identifiera vävnaden eller cellerna under varje steg från tillvaratagande till bearbetning, kontroll, förvaring och distribution till mottagaren eller för kasation. Spårbarhet innebär 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 eller celler.
4. **”Kritisk”** innebär eventuell inverkan på cellernas och vävnadernas kvalitet och/eller säkerhet eller kontakt med cellerna och vävnaderna.
5. **”Ansvarig för vävnadsinrättning”** innebär en person som utsetts som ansvarig för verksamheten vid en vävnadsinrättning och som enligt 20 c § i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål ska ha avlagt en högskoleexamen inom biovetenskaper eller medicin och ha minst två års yrkeserfarenhet inom relevant område.
6. **”Organisation med ansvar för tillämpning på människa”** innebär en vårdinrättning eller ett annat organ som använder mänskliga vävnader och celler på människa.
7. **”Kvalitetsstyrning”** innebär de samordnade insatserna för att leda och styra en organisation i kvalitetshänseende.

8. **"Kvalitetssystem"** innebär den organisationsstruktur och de ansvarsområden, förfaranden, processer och resurser som behövs för att bedriva kvalitetsstyrning, inbegripet alla aktiviteter som direkt eller indirekt bidrar till kvalitet.
9. **"Partnerdonation"** innebär donation av könsceller mellan en man och en kvinna som intygar att de har en intim fysisk relation (assisterad befruktning med parets egna könsceller).
10. **"Könsceller"** innebär alla vävnader och celler som är avsedda för assisterad befruktning.
11. **"Organisation för tillvaratagande"** innebär en vårdinrättning eller ett annat organ som tillvaratar mänskliga vävnader och celler, och som inte har beviljats tillstånd att fungera som vävnadsinrättning.
12. **"Standardrutiner"** innebär skrivna instruktioner som beskriver de olika stegen i en specifik process, inbegripet material och metoder som ska användas samt den förväntade slutprodukten.
13. **"Validering"** (eller kvalificering om det gäller utrustning eller miljöer) innebär tillhandahållande av dokumentation som ger höggradig garanti för att en viss process, ett standardförfarande eller del av utrustning eller miljö konsekvent resulterar i en produkt som står i överensstämmelse med fastställda specifikationer och kvalitetskrav. En process valideras för att utvärdera systemets funktionsduglighet och effektivitet i förhållande till avsett användningsområde.
14. **"Direkt användning"** innebär sådana förfaranden där celler doneras och används utan att ha hanterats av en vävnads- eller cellbank.

### 3 KRAV SOM GÄLLER DONATION, TILLVARATAGANDE OCH KONTROLL AV MÄNSKLIGA VÄVNADER OCH CELLER

**3.1 Tillstånd för tillvaratagande av mänskliga vävnader och celler kan beviljas bara om kraven nedan i punkt 1–11 uppfylls (tillämpas inte på partnerdonation av könsceller för direkt användning):**

1. Tillvaratagande av mänskliga vävnader och celler ska utföras av personer som framgångsrikt fullgjort en utbildning som anvisats av ett kliniskt team specialiserat på de vävnader och celler som ska tillvaratas, eller av en vävnadsinrättning som har beviljats tillstånd för tillvaratagande.
2. Vävnadsinrättningen eller organisationen för tillvaratagande ska ha skrivna avtal med den personal eller de kliniska team som ansvarar för givarurvalet, såvida dessa inte är anställda av samma organisation eller inrättning, med angivande av de förfaranden som ska följas i syfte att säkerställa att de urvalskriterier för givare som fastställts uppfylls.
3. Vävnadsinrättningen eller organisationen för tillvaratagande ska ha skrivna avtal med den personal eller de kliniska team som ansvarar för tillvaratagandet av vävnader eller celler, såvida dessa inte är anställda av samma organisation eller inrättning, med angivande av vilken typ av vävnader och/eller celler och/eller prover för tester som ska tillvaratas och vilka förfaranden som ska följas.

4. Vävnadsinrättningen ska fastställa standardrutiner för kontroll av
  - a) givarens identitet
  - b) detaljerade uppgifter om givarens eller dennes familjs samtycke eller tillstånd
  - c) bedömningen av urvalskriterier för givare (Bilaga 1)
  - d) bedömningen av de laboratorietester som krävs för givare (Bilaga II och III)

Det ska också finnas standardrutiner som beskriver förfarandena för tillvaratagande, förpackning, märkning och transport av vävnaderna och cellerna till vävnadsinrättningen, eller till det kliniska team som ansvarar för användningen om vävnaderna och cellerna distribueras direkt, eller om det gäller vävnads- eller cellprover, till laboratoriet för provtagning (Bilaga IV).

5. Tillvaratagandet ska utföras i lämpliga anläggningar enligt förfaranden som minimerar att de tillvaratagna vävnaderna eller cellerna kontamineras med bakterier eller annat.
6. Material och utrustning för tillvaratagande ska uppfylla de normer och specifikationer som fastställs i bilaga IV, och med tillbörlig hänsyn till relevanta nationella och internationella bestämmelser, normer och riktlinjer för sterilisering av läkemedel och medicintekniska produkter. Godkänd steril utrustning ska användas för tillvaratagande av vävnader och celler.
7. Tillvaratagande av vävnader och celler från levande givare ska ske i en miljö som garanterar givarnas hälsa, säkerhet och personliga integritet.
8. I förekommande fall ska det finnas nödvändig personal och utrustning för rekonstruering av avlidna givares kroppar. Sådan rekonstruktion ska genomföras effektivt och fullständigt.
9. Förfarandena för tillvaratagande av vävnader och celler ska utföras i enlighet med kraven i bilaga IV till föreskriften.
10. Givaren och de donerade vävnaderna och cellerna ska tilldelas en unik identifieringskod under tillvaratagandet eller vid vävnadsinrättningen, så att givaren säkert kan identifieras och allt donerat material spåras. De kodade uppgifterna ska föras in i ett register som förs för detta ändamål.
11. Dokumentationen om givaren ska bevaras i enlighet med bilaga IV.

### 3.2 Urvalskriterier för givare av vävnader och celler

Givare av mänskliga vävnader och celler ska uppfylla de urvalskriterier som fastställs i

- a) bilaga I när det gäller givare av vävnader och celler, förutom givare av könsceller
- b) och bilaga III när det gäller givare av könsceller.

### 3.3 Obligatoriska laboratorietester för givare

1. På givare av mänskliga vävnader och celler (förutom givare av könsceller) ska utföras de laboratorietester som fastställs i bilaga II. Testerna ska utföras i enlighet med de allmänna kraven bilaga II.

2. På givare av könsceller ska utföras de laboratorietester som fastställs i bilaga III. Testerna ska utföras i enlighet med de allmänna kraven i bilaga III.

### **3.4 Donation och tillvaratagande av vävnader och celler samt mottagande på vävnadsinrättningen**

Förfarandena för donation och tillvaratagande av vävnader och celler samt mottagandet av dessa på vävnadsinrättningen ska uppfylla de krav som fastställs i bilaga IV.

## **4 KRAV SOM GÄLLER BEARBETNING, KONSERVERING, FÖRVARING OCH DISTRIBUTION AV MÄNSKLIGA VÄVNADER OCH CELLER**

### **4.1 Krav som gäller tillstånd för vävnadsinrättningar**

Vävnadsinrättningarna ska uppfylla kraven i bilaga V.

### **4.2 Krav som gäller bearbetningsmetoder för vävnader och celler**

Bearbetningsmetoderna vid vävnadsinrättningarna ska uppfylla kraven i bilaga VI.

## **5 HANDLEDNING OCH RÅDGIVNING**

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet ger på begäran handledning och råd om tillämpandet av denna föreskrift.

## **6 GILTIGHETSTID**

Föreskriften träder i kraft 17.6.2014 och den gäller tills vidare.

Överdirektör

Sinikka Rajaniemi

Överinspektör

Pasi Peltoniemi

## **SÄNDLISTA**

Vävnadsinrättningar

## **FÖR KÄNNEDOM**

Social- och hälsovårdsministeriet

Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården

Institutet för hälsa och välfärd

Regionalförvaltningsverken

Finlands Kommunförbund

Finlands Läkarförbund

Universitetssjukhusen

Sjukvårdsdistrikten

Transplantationsbyrån i Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt

Finlands Röda Kors Blodtjänst



# BILAGA I: URVALSKRITERIER FÖR GIVARE AV VÄVNADER OCH CELLER (FÖRUTOM GIVARE AV KÖNSCELLER)

Urvalskriterierna för givare grundar sig på en analys av riskerna med användningen av cellerna och vävnaderna i fråga. Indikatorer för dessa risker ska kartläggas genom:

- klinisk undersökning,
- genomgång av sjukdomshistoria och beteendemönster,
- laboratorietester,
- post mortem-undersökning (för avlidna givare)
- eller annan lämplig utredning.

Om inte undantag kan motiveras på grundval av en dokumenterad riskbedömning godkänd av en ansvarig person på en vävnadsinrättning, ska givare uteslutas från donation enligt följande kriterier:

## 1. Avlidna givare

1.1 Dödsorsaken är okänd, såvida inte obduktionen fastställer dödsorsaken efter tillvaratagandet och inga av de allmänna kriterier för uteslutande som fastställs i det här avsnittet gäller.

1.2 Tidigare sjukdom av okänt ursprung.

1.3 Pågående eller tidigare förekomst av malign sjukdom, förutom primär basalcancers, lokalt begränsad cancer i livmoderhalsen och några typer av primärtumörer i centrala nervsystemet, vilka måste utvärderas enligt vetenskapliga bevis.

Givare med maligna sjukdomar kan utvärderas och övervägas för hornhinnedonation, förutom givare med retinoblastom, hematologisk neoplasm eller maligna tumörer i ögonglobens främre del.

1.4 Risk för överföring av sjukdomar som orsakas av prioner, bl.a. i följande fall:

- a) Personer som fått diagnosen Creutzfeldt-Jakobs sjukdom eller variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom eller som har icke-iatrogen Creutzfeldt-Jakobs sjukdom i släkten.
- b) personer som drabbats av snabbt tilltagande demens eller degenerativa neurologiska sjukdomar, av känt eller okänt ursprung.
- c) personer som mottagit hormoner från människans hypofys (t.ex. tillväxthormoner), personer som mottagit transplanterat av hornhinna, sklera eller dura mater, samt personer som genomgått odokumenterade neurokirurgiska ingrepp (där dura mater kan ha använts).
- d) För variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom kan ytterligare försiktighetsåtgärder behöva vidtas.

1.5 Systemisk infektion som inte är under kontroll vid tiden för donation, såsom bakteriesjukdomar, systemiska virus-, svamp- eller parasitinfektioner eller svår lokal infektion i de vävnader eller celler som ska doneras.

Givare med bakteriell septikemi kan utvärderas och eventuellt komma i fråga för ögondonation förutsatt att hornhinnan förvaras i organkultur så att det blir möjligt att spåra eventuell bakteriell kontaminering av vävnaden.

- 1.6 Tidigare förekomst av eller kliniska resultat eller laboratorietest som påvisar hiv-infektion, akut eller kronisk hepatit B (utom för personer med dokumenterad immunstatus), hepatit C och HTLV I/II, samt risk för överföring av eller bevis på riskfaktorer för dessa infektioner.
- 1.7 Tidigare förekomst av kronisk, systemisk, autoimmun sjukdom som kan inverka skadligt på kvaliteten på de vävnader som ska tillvaratas.
- 1.8 Indikationer på att testresultaten för givarens blodprover kan vara ogiltiga på grund av:
  - a) hemodilution, i enlighet med specifikationerna i bilaga II i de fall det inte finns något prov taget före blodtransfusionen, eller
  - b) behandling med immunosuppressiva medel.
- 1.9 Bevis på andra riskfaktorer för smittosamma sjukdomar på grundval av en riskbedömning, med beaktande av givarens resvanor och riskexponering samt lokal förekomst av infektionssjukdomar.
- 1.10 Förekomst av fysiska tecken på givarens kropp som tyder på risk för smittsam sjukdom eller smittosamma sjukdomar (klinisk undersökning).
- 1.11 Givaren har innan han eller hon avled intagit eller exponerats för ett ämne (t.ex. cyanid, bly, kvicksilver, guld) som kan överföras till vävnadsmottagaren i sådan omfattning att dennes hälsa utsätts för risker.
- 1.12 Givaren har nyligen vaccinerats med levande, försvagat virus, som anses utgöra en smittorisk.
- 1.13 Personer som genomgått xenotransplantationer.

## **2. Tilläggsriterier för uteslutande när det gäller avlidna givare som är barn**

- 2.1 Barn som fötts av en hiv-infekterad kvinna eller som uppfyller något av kriterierna för uteslutande i punkt 1 ska uteslutas som givare tills risken för överföring av infektion slutgiltigt kan avfärdas.
  - a) Barn yngre än 18 månader som fötts av en kvinna med hiv, hepatit B, hepatit C eller HTLV eller med risk att smittas med dessa infektioner, och som ammas av sin mor under de senaste tolv månaderna kan inte komma i fråga som givare oavsett resultaten av laboratorietesterna;
  - b) Barn till kvinna med hiv, hepatit B, hepatit C eller HTLV eller med risk att smittas med dessa infektioner, som inte ammas av sin mor de senaste tolv månaderna och för vilka man inte kan påvisa hiv, hepatit B, hepatit C eller HTLV vid laboratorietester, läkarundersökningar eller genomgång av sjukjournaler, kan godtas som givare

## **3. Levande givare**

- 3.1 Levande givare - autolog användning
  - 3.1.1 Om de urtagna vävnaderna och cellerna ska förvaras eller odlas, ska de minimikrav för laboratorietester som anges i punkt 1.1 i bilaga II uppfyllas.
  - 3.1.2 Positiva testresultat betyder inte nödvändigtvis förbud att förvara, bearbeta eller använda de autologa vävnaderna eller cellerna eller de härledda produkterna, förutsatt att det finns lämpliga separata förvaringsmöjligheter som säkerställer att det inte finns någon risk för korskontaminering med andra transplanterat, kontaminering med främmande agens eller förväxling.

## 3.2 Levande givare - allogen användning

- 3.2.1 Allogena levande givare ska väljas på grundval av uppgifter om deras hälsa och sjukdomshistoria som inhämtas genom frågeformulär och intervju med kvalificerad och utbildad hälso- och sjukvårdspersonal. Denna bedömning ska omfatta relevanta faktorer som kan bidra till att identifiera och utesluta personer vars donation kan utgöra en hälsorisk för andra, t.ex. genom eventuella smittosamma sjukdomar, eller skulle utgöra en hälsorisk för dem själva. Oavsett typ av donation får insamlingsprocessen inte inverka på eller äventyra givarens hälsa eller vård. När det är fråga om donation av blod från navelsträngen eller av fosterhinnan gäller detta både modern och barnet.
- 3.2.2 Urvalskriterierna för allogena levande givare ska fastställas och dokumenteras av vävnadsinrättningen och vara grundade på den vävnad eller de celler som ska doneras, givarens fysiska status, sjukdomshistoria och beteendemönster, samt på resultat från kliniska undersökningar och laborietester som rör givarens hälsa.
- 3.2.3 I fråga om allogena levande givare av vävnader och celler ska samma kriterier för uteslutande tillämpas som för avlidna givare med undantag för punkt 1.1 i bilaga I.
- 3.2.4 Beroende på vävnaden eller cellerna som ska doneras kan också andra särskilda kriterier för uteslutande behövas, t.ex.
- a) graviditet (utom när det gäller donation av blodceller från navelsträngen, fosterhinnan och syskondonation av hematopoietiska progenitorceller);
  - b) amning;
  - c) risken för överföring av ärftliga sjukdomar när det gäller donation av hematopoietiska progenitorceller.

# BILAGA II: OBLIGATORISKA LABORATORIETEST FÖR GIVARE AV VÄVNADER OCH CELLER (FÖRUTOM GIVARE AV KÖNSCELLER)

## 1. Obligatoriska laborietester för givare

1.1 Som minimikrav ska följande laborietester göras på alla givare:

HIV 1 och HIV 2	HIV-1,2-Ab
Hepatit B	HBs-Ag <sup>a)</sup> HBc-Ab
Hepatit C	HCV-Ab
Syfilis	<sup>b)</sup>

- a) Om anti-HBc-testet är positivt och HBsAg-testet är negativt är det nödvändigt att med kompletterande utredningar som grundar sig på riskbedömning fastställa om donationer från givaren är lämpliga för klinisk användning
- b) En validerad kontrollalgoritm ska tillämpas för att utesluta förekomst av aktiv infektion med *Treponema pallidum*. Efter att ett icke-reaktivt test, specifikt eller icke-specifikt har givit ett negativt resultat, får vävnaderna och cellerna frisläppas. Om ett icke-specifikt test används, är ett reaktivt resultat inte något hinder för tillvaratagande eller frisläppning, förutsatt att ett specifikt bekräftande treponematest är icke-reaktivt. För en givare vars prov är positivt i ett specifikt treponematest krävs en grundlig riskbedömning för att fastställa om givaren är lämplig i kliniska sammanhang.

1.2 På avlidna givare ska utföras de laborietester som avses i punkt 1.1. Därtill ska givarens blodprov testas med hjälp av amplifiering med nukleinsyra (NAT) med avseende på HIV, hepatit B och hepatit C.

När det gäller avlidna givare ska blodprover ha tagits strax före döden eller, när detta inte var möjligt, ska proverna tas så snart som möjligt och i vilket fall som helst inom 24 timmar efter döden.

1.3 På allogena levande givare (förutom givare av stamceller från benmärg eller perifert blod) ska de laborietester som avses i punkt 1.1 göras. I de fall då vävnader och celler från allogena levande givare kan långtidsförvaras krävs det dessutom en upprepad kontroll efter 180 dagar.

Om blodprovet i samband med donation från en allogen levande givare även testas med avseende på hiv, hepatit B och hepatit C med hjälp av amplifiering av nukleinsyra krävs inga ytterligare blodprovsanalyser. Dessa behövs inte heller när bearbetningen omfattar en inaktiveringsfas som validerats för virusen i fråga.

Om vävnader och celler från allogena levande givare inte kan långtidsförvaras, och upprepad provtagning alltså inte är möjlig, ska givarens blodprov testas i samband med donationen med hjälp av de laborietester som anges i punkt 1.1 samt därtill med hjälp av amplifiering med nukleinsyra med avseende på HIV, hepatit B och hepatit C.

När det gäller allogena levande givare ska blodproverna tas i samband med donationen eller, när detta inte är möjligt, inom sju dagar efter donationen. Om det görs en upprepad kontroll av givaren när det har gått 180 dagar efter donationen, kan donationsprovet tas upp till 30 dagar före och sju dagar efter donationen.

1.4 När det gäller allogena givare av stamceller från benmärg eller perifert blod ska blodproverna analyseras med de laborietester som avses i punkt 1.1 och därtill med hjälp av amplifiering med nukleinsyra med avseende på HIV, hepatit B och hepatit C.

När det gäller allogena givare av stamceller från benmärg eller perifert blod ska blodprover för analys tas inom 30 dagar före donationen.

- 1.5 Givare av autologa vävnader och celler ska genomgå de laboratorietest som avses i punkt 1.1, om de urtagna vävnaderna och cellerna ska förvaras eller odlas.

När det gäller levande autologa givare ska blodproverna tas i samband med donationen, eller när detta inte är möjligt, inom sju dagar efter donationen. Undantagna är autologa givare av stamceller från benmärg eller perifert blod då blodproverna ska tas inom 30 dagar före donationen.

- 1.6 Testning med avseende på antikroppar mot HTLV I ska göras på givare som lever i eller kommer från högprevalensområden eller vars sexualpartner eller föräldrar kommer från dessa områden.
- 1.7 Under vissa omständigheter kan ytterligare tester krävas beroende på givarens bakgrund och på de donerade vävnadernas eller cellernas egenskaper (t.ex. RhD, HLA, malaria, CMV, toxoplasmos, EBV, Trypanosoma cruzi).

## **2. Allmänna krav vid bestämning av biologiska markörer**

- 2.1 Testerna ska utföras av ett kvalificerat laboratorium som godkänts som provningscenter av den behöriga myndigheten i medlemsstaten i Europeiska unionen och med användande av CE-märkt provningsutrustning där det är tillämpligt. De test som används ska vara validerade för ändamålet i enlighet med aktuella vetenskapliga rön.
- 2.2 Laboratorietester ska göras på givarens serum eller plasma, men inte på andra vätskor eller sekret, såsom kammarvatten eller glaskropp, såvida det inte finns särskilda kliniska skäl och om det sker med ett test som är validerat för vätskan i fråga.
- 2.3 När det gäller nyfödda givare får laboratorietester på givaren utföras på modern så att barnet inte utsätts för medicinskt onödiga ingrepp.
- 2.4 Om en potentiell givare förlorat blod och nyligen tagit emot blod, blodkomponenter, kolloider eller kristalloider, kan blodprovet vara ogiltigt på grund av hemodilution. En algoritm ska tillämpas för att bedöma graden av hemodilution under följande omständigheter:
  - a) blodprov från levande givare: om blod, blodkomponenter och/eller kolloider getts under de sista 48 timmarna före provtagningen eller om kristalloider getts den sista timmen före provtagningen;
  - b) blodprov från avliden givare: om blod, blodkomponenter och/eller kolloider getts under de sista 48 timmarna före döden eller om kristalloider getts den sista timmen före döden;

Vävnadsinrättningar får ta emot vävnader och celler från givare med plasmadilution på mer än 50 procent bara om de använder analysmetoder som validerats för sådan plasma eller om det finns ett prov taget före transfusionen.

# BILAGA III: URVALSKRITERIER OCH OBLIGATORISKA LABORORIETEST FÖR GIVARE AV KÖNSCELLER

## 1. Partnerdonation för direkt användning

Urvalskriterier för och laborietester av givare behöver inte tillämpas när det gäller partnerdonation av könsceller för direkt användning.

## 2. Partnerdonation (icke för direkt användning)

Könsceller som bearbetas och/eller förvaras samt könsceller som kommer att utvecklas till embryon och som fryses ned ska uppfylla följande kriterier:

2.1 Den läkare som är ansvarig för givaren ska på grundval av patientens sjukdomshistoria och de terapeutiska indikationerna klarlägga och dokumentera skälen för donationen samt om den är säker för mottagaren och för eventuella barn som kan komma att födas.

2.2 Följande laborietest ska utföras för att bedöma risken för korskontaminering:

HIV 1 och HIV 2	HIV-1,2-Ab
Hepatit B	HBs-Ag HBc-Ab
Hepatit C	HCV-Ab

När det gäller sperma som bearbetas för intrauterin insemination och som inte ska förvaras, och om vävnadsinrättningen kan visa att risken för korskontaminering och exponering av personalen har minimerats genom användandet av validerade processer, behöver laborietester inte krävas.

2.3 Blodprover för infektionstest ska tas högst 3 månader innan den första donationen av könsceller. Resultaten är giltiga högst 24 månader från föregående testning.

2.4 I de fall då testresultaten för hiv 1 och 2, hepatit B eller hepatit C är positiva eller inte finns, eller då man vet att givaren kan utgöra en infektionsrisk, ska det finnas ett system för separat förvaring.

2.5 Testning med avseende på antikroppar mot HTLV I ska göras på givare som lever i eller kommer från högprevalensområden eller vars sexualpartner eller föräldrar är hemma från dessa områden.

2.6 Under vissa omständigheter kan ytterligare tester krävas beroende på givarens resvanor och riskexponering och på de donerade vävnadernas eller cellernas egenskaper (t.ex. RhD, malaria, CMV, Trypanosoma cruzi).

2.7 Positiva resultat behöver inte nödvändigtvis utgöra ett hinder för partnerdonation i enlighet med nationella bestämmelser.

## 3. Donation från annan person än partner

Könsceller som inte används för partnerdonation ska uppfylla följande kriterier:

3.1 Givare ska väljas på grundval av uppgifter om ålder, hälsa och sjukdomshistoria som inhämtas med hjälp av frågeformulär och intervju; intervjun ska utföras av kvalificerad och utbildad hälso- och sjukvårdspersonal.

Denna bedömning ska omfatta relevanta faktorer som kan bidra till att identifiera och utesluta personer vars donation kan utgöra en hälsorisk för andra, som eventuella smittosamma sjukdomar (t.ex. könssjukdomar), eller för dem själva (t.ex. superovulation, nedsöv-

- ning eller andra risker i samband med att ägg tillvaratas, eller psykologiska följder för givaren).
- 3.2 Givaren ska uppvisa negativa testresultat på serum- eller plasmaprov med avseende på hiv 1 och 2, HCV, HBV och syfilis, testade i enlighet med punkt 1.1 i bilaga II, och urinprov från spermadonatorer ska dessutom testas med hjälp av amplifiering av nukleinsyra (NAT) och visa negativt resultat för klamydia.
  - 3.3 Spermadonationer ska hållas i karantän i minst 180 dagar och sedan testas igen. Om givarens blodprov även testas med avseende på hiv, hepatit B och hepatit C med hjälp av amplifiering av nukleinsyra (NAT), krävs inga ytterligare blodprovsanalyser. Dessa behövs inte heller när bearbetningen omfattar en inaktiveringsfas som validerats för virusen i fråga.
  - 3.4 Testning med avseende på antikroppar mot HTLV I ska göras på givare som lever i eller kommer från högprevalensområden eller vars sexualpartner eller föräldrar kommer från dessa områden.
  - 3.5 Under vissa omständigheter kan ytterligare tester krävas beroende på givarens bakgrund och på de donerade vävnadernas eller cellernas egenskaper (t.ex. RhD, malaria, CMV, T. cruzi).
  - 3.6 Autologa givare ska genomgå de laborietester som avses i punkt 2.2, om vävnaderna, cellerna eller embryona ska förvaras och/eller bearbetas.
  - 3.7 Efter att givaren har gett sitt samtycke ska det göras en genetisk screening för sådana autosomala recessiva gener som enligt internationella vetenskapliga bevis är vanliga i den etniska grupp givaren tillhör, samt en bedömning av risken för överföring av ärftliga sjukdomar som är kända i familjen. Givaren ska få fullständig information om screeningen och risken för överföring av ärftliga sjukdomar. Fullständiga uppgifter om de screeningundersökningar som utförts på givaren och risken för överföring av ärftliga sjukdomar ska meddelas till och tydligt förklaras för mottagaren.
  - 3.8 Blodprover ska tas vid tidpunkten för donationen.
- 4. Allmänna krav vid bestämning av biologiska markörer**
- 4.1 Testerna ska utföras av ett kvalificerat laboratorium som godkänts som provningscenter av den behöriga myndigheten i medlemsstaten i Europeiska unionen och med användande av CE-märkt provningsutrustning där det är tillämpligt. De test som används ska vara validerade för ändamålet i enlighet med aktuella vetenskapliga rön.
  - 4.2 Laborietester ska göras på givarens serum eller plasma



# BILAGA IV: FÖRFARANDE FÖR DONATION OCH TILLVARATAGANDE AV VÄVNADER OCH CELLER SAMT MOTTAGANDE PÅ VÄVNAD SINRÄTTNINGEN

## 1. Samtycke och identifiering av givaren

- 1.1 Innan vävnader och celler tillvaratas måste en behörig person bekräfta och registrera
  - a) att samtycke för tillvaratagande erhållits i enlighet med 7 § och 9 § i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001), och
  - b) hur och av vem givaren har identifierats på ett tillförlitligt sätt.
- 1.2 När det gäller levande givare ska den hälso- och sjukvårdspersonal som är ansvarig för att inhämta information om givarens hälsohistoria se till att givaren
  - a) har förstått den information som lämnats,
  - b) har haft möjlighet att ställa frågor och att dessa besvarats på ett tillfredsställande sätt,
  - c) på heder och samvete försäkrar att all information som han eller hon lämnat är sanningssenlig.

## 2. Utvärdering av givare (detta avsnitt gäller inte partnerdonation av könsceller eller autologa givare)

- 2.1 En behörig person ska samla in och registrera relevanta uppgifter om givarens hälsotillstånd och beteendemönster i enlighet med kraven i punkt 4.
- 2.2 För att erhålla rätt upplysningar ska olika relevanta källor utnyttjas, åtminstone en intervju med givaren när det gäller levande givare, och när det är tillämpligt, även följande
  - a) givarens medicinska journal,
  - b) intervju med en person som kände givaren väl när det gäller avlidna givare,
  - c) intervju med behandlande läkare,
  - d) intervju med husläkaren,
  - e) obduktionsprotokoll.
- 2.3 När det gäller avlidna givare och om det anses nödvändigt, även levande givare, ska dessutom en fysisk undersökning av kroppen göras för att upptäcka eventuella fynd som i sig är tillräckliga för att utesluta givaren eller som måste bedömas med hänsyn till givarens sjukdomshistoria och personliga bakgrund.
- 2.4 Givarens fullständiga journal ska granskas och bedömas med avseende på givarens lämplighet samt undertecknas av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

## 3. Förfaranden för att ta tillvara vävnader och celler

- 3.1 Förfarandena för tillvaratagande ska vara avpassade för typen av givare och typen av vävnader och celler som doneras. Det ska finnas rutiner för att skydda levande givares säkerhet.
- 3.2 Förfarandena för tillvaratagande ska bevara de egenskaper hos cellerna och vävnaderna som är nödvändiga för den slutliga kliniska användningen och samtidigt minimera risken för mikrobiologisk kontamination under förloppet, i synnerhet om vävnaderna och cellerna inte kan steriliseras efteråt.
- 3.3 När det gäller avlidna givare ska tillträdet till operationsområdet begränsas. Ett lokalt sterilt område med sterila dukar ska användas. Den personal som utför tillvaratagandet ska vara



lämpligt klädd för typen av tillvaratagande. Detta innebär vanligtvis att de ska vara desinficerade, vara klädda i sterila kläder och bära sterila handskar, ansiktsvisir och skyddsmask.

- 3.4 När det gäller avlidna givare ska platsen för tillvaratagande anges och tidsintervallet mellan dödsögonblicket och tillvaratagandet specificeras för att säkerställa att de nödvändiga biologiska och/eller fysiska egenskaperna hos vävnaderna eller cellerna bevaras.
- 3.5 När vävnader och celler har uttagits ska den avlidna givarens kropp rekonstrueras så att den är så lik det ursprungliga anatomiska skicket som möjligt.
- 3.6 Alla avvikande händelser som inträffar under tillvaratagandet och som har eller kan ha skadat en levande givare eller som kan ha äventyrat kvaliteten eller säkerheten när det gäller de tillvaratagna vävnaderna eller cellerna, ska registreras och granskas.
- 3.7 Det ska finnas riktlinjer och förfaranden som minimerar risken för kontamination av vävnaderna eller cellerna genom personal som kan vara infekterade med överförbara sjukdomar.
- 3.8 Steril utrustning ska användas för tillvaratagande av vävnader och celler. Utrustningen ska vara av god kvalitet och vara validerad eller särskilt certifierad för tillvaratagande av vävnader och celler och den ska underhållas regelbundet.
- 3.9 Om flergångsinstrument måste användas, ska det finnas ett validerat förfarande för rengöring och sterilisering för att avlägsna smittämnen.
- 3.10 Där det är möjligt ska bara CE-märkta medicintekniska produkter användas och all berörd personal ska ha genomgått adekvat utbildning för hur sådana produkter används.

#### **4. Dokumentation om givaren**

- 4.1 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 från kliniska undersökningar i tillämpliga fall,
  - 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 längre perioder ska en preliminär muntlig obduktionsrapport registreras),
  - h) dokumentation om givarens lämplighet för den utvalda mottagaren när det gäller givare av hematopoietiska 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.
- 4.2 Den vävnadsinrättning eller organisation som utför tillvaratagandet ska upprätta en tillvarataganderapport som vidarebefordras till vävnadsinrättningen. Denna rapport ska minst innehålla:
  - a) identifiering av samt namn och adress på den vävnadsinrättning som ska ta emot cellerna eller vävnaderna,

- b) givarens personuppgifter (samt hur och av vem givaren har identifierats),
  - c) beskrivning och identifiering av tillvaratagna vävnader och celler (inklusive prover för tester),
  - d) personuppgifter för den som är ansvarig för tillvaratagandet, samt dennes underskrift,
  - e) datum, tidpunkt (i förekommande fall start- och sluttid) och plats för tillvaratagande samt använda metoder (standardrutiner), samt eventuella incidenter; vid behov miljöförhållanden i tillvaratagandelokalen (beskrivning av den fysiska platsen för tillvaratagandet),
  - f) förhållanden för förvaring av kroppen när det gäller avlidna givare: kylning (eller inte), vid vilken tidpunkt kylningen inleddes och avslutades,
  - g) om möjligt också datum och tidpunkt för dödsfallet.
  - h) ID-kod eller partinummer för de reagens och bärarlösningar som använts.
- 4.3 När sperma samlas in i hemmet ska detta anges i tillvarataganderapporten, som dessutom ska innehålla
- a) namn och adress på den vävnadsinrättning som ska ta emot cellerna eller vävnaderna,
  - b) givarens personuppgifter,
  - c) om möjligt också datum och tidpunkt för tillvaratagandet
- 4.4 Alla uppgifter som gäller givare och tillvaratagande av vävnader eller celler ska vara tydliga och läsbara, skyddas från obehöriga ändringar och bevaras lättillgängligt i denna form under hela den angivna bevarandeperioden i enlighet med dataskyddslagstiftningen.
- 4.5 De givaruppgifter som krävs för full spårbarhet ska bevaras minst 30 år efter klinisk användning eller utgångsdatum i ett lämpligt arkiv som är godkänt av den behöriga myndigheten.

## 5. Förpackning

- 5.1 Alla tillvaratagna vävnader och celler ska förpackas på ett sätt som minimerar risken för kontamination samt förvaras vid en temperatur som bevarar de nödvändiga egenskaperna och biologiska funktionerna hos cellerna och vävnaderna. Förpackningen ska också förhindra kontaminering av dem som ansvarar för förpackningen och transporten av vävnaderna och cellerna.
- 5.2 De förpackade cellerna och vävnaderna ska transporteras i en behållare som är lämpad för transport av biologiskt material och som bevarar säkerheten och kvaliteten på vävnaderna eller cellerna.
- 5.3 Eventuella vävnader eller blodprover som bifogas för tester ska noga märkas så att givaren säkert kan identifieras och märkningen ska dessutom ange tidpunkt och plats för provtagningen.

## 6. Märkning av tillvaratagna vävnader och celler

- 6.1 Alla förpackningar med vävnader och celler ska märkas i samband med tillvaratagandet. Primärförpackningen ska ange identifiering av eller kod för givaren och donationen och typ av vävnader eller celler. Om förpackningens storlek tillåter det, måste även följande uppgifter anges:
- a) datum (och, om möjligt, tidpunkt) för donation),
  - b) riskbeteckningar,
  - c) typ av tillsatser (om använda),

- d) för autologa donationer ska behållaren märkas med angivelsen "endast för autolog användning",
  - e) för riktade donationer ska märkningen ange den avsedda mottagaren.
- 6.2 Om någon av uppgifterna i a till e ovan inte kan anges på primärförpackningens märkning måste de anges på en särskild följesedel som ska medfölja primärförpackningen

## 7. Märkning av transportbehållaren

Vid transport av vävnader och celler via ett mellanled ska varje transportbehållare märkas med minst följande:

- a) VÄVNADER OCH CELLER och HANTERAS VARSAMT,
- b) identifieringsuppgifter (adress och telefonnummer) till den inrättning varifrån försändelsen transporteras och kontaktperson i händelse av eventuella problem,
- c) identifieringsuppgifter (adress och telefonnummer) till den mottagande vävnadsinrättningen och namnet på den person som är ansvarig för mottagandet,
- d) datum och tid då transporten påbörjades,
- e) angivande av de transportförhållanden som är relevanta för kvaliteten och säkerheten på vävnaderna och cellerna,
- f) för alla cellprodukter ska följande tilläggas: FÅR EJ BESTRÅLAS, och
- g) om det är känt att en produkt är positiv med avseende på en relevant markör för infektionssjukdom ska BIOLOGISK RISK tilläggas,
- h) när det gäller autologa givare ska följande tilläggas: ENDAST FÖR AUTOLOG ANVÄNDNING,
- i) specifikationer av förvaringsvillkor (t.ex. FÅR EJ FRYSAS).

## 8. Mottagande av vävnader och celler vid vävnadsinrättningen

- 8.1 När vävnaderna eller cellerna ankommer till vävnadsinrättningen ska de åtföljas av ett dokument som intygar att partiet, transportförhållandena, förpackningen, märkningen, följedokumentet och bifogade prover uppfyller kraven i denna bilaga och i den mottagande vävnadsinrättningens specifikationer.
- 8.2 Varje inrättning ska försäkra att de mottagna vävnaderna och cellerna hålls i karantän till dess att de och följedokumentet inspekterats eller det på annat sätt kontrollerats att de uppfyller kraven. Granskningen av relevanta upplysningar om givare och tillvaratagande samt godkännandet av donationen ska utföras av en behörig person som utsetts/befullmäktigats för detta.
- 8.3 Varje vävnadsinrättning ska ha dokumenterade riktlinjer och specifikationer som alla försändelser av vävnader och celler, inbegripet prover, ska kontrolleras mot. De ska omfatta de tekniska kraven i denna bilaga och andra kriterier som vävnadsinrättningen anser nödvändiga för att upprätthålla godtagbar kvalitet. Vävnadsinrättningen ska ha dokumenterade förfaranden för hantering och separering av partier som inte uppfyller kraven eller partier vars testresultat inte är fullständiga, för att se till att det inte finns någon risk för kontaminering av andra vävnader och celler som bearbetas, konserveras eller förvaras.
- 8.4 De uppgifter som ska registreras vid vävnadsinrättningen (förutom när det gäller givare av könsceller avsedda för partnerdonation) inbegriper följande:
- a) samtycke/tillstånd samt angivande av de ändamål som vävnaderna och cellerna får användas för (dvs. antingen terapeutiskt bruk eller forskning, eller både terapeutiskt bruk och forskning) och eventuella specifika instruktioner för kassation om vävnaden eller cellerna inte använts för de syften för vilka samtycke lämnats,

- b) alla föreskrivna journaler som gäller tillvaratagandet och givarens bakgrund i enlighet med avsnittet om dokumentation om givaren,
  - c) resultat från läkarundersökning, laboratorietester och övriga tester inbegripet obduktionsprotokoll,
  - d) när det gäller allogena givare ska en behörig och kompetent person granska den fullständiga utvärderingen av givaren mot urvalskriterierna och vederbörligen dokumentera granskningen,
  - e) för cellodlingar avsedda för autolog användning är det också nödvändigt att dokumentera eventuella medicinska allergier hos mottagaren (t.ex. mot antibiotika).
- 8.5 För givare av könsceller avsedda för partnerdonation ska vävnadsinrättningen dokumentera följande uppgifter:
- a) samtycke, samt angivande av de ändamål som vävnaderna och cellerna får användas för (t.ex. endast fortplantning och/eller forskning) och eventuella specifika instruktioner för kassation om vävnaden eller cellerna inte använts för de syften för vilka samtycke lämnats,
  - b) givarens identitet och egenskaper: typ av givare, ålder, kön, förekomst av riskfaktorer samt dödsorsak när det rör sig om en avliden givare,
  - c) partners identitet,
  - d) plats för tillvaratagande,
  - e) vävnader och celler som tillvaratagits och relevanta egenskaper.

# BILAGA V: KRAV SOM GÄLLER TILLSTÅND FÖR VÄVNADSRÄTTNINGAR

## 1. Organisation och ledning

- 1.1 Det ska utses en ansvarig person med de kvalifikationer och det ansvar som anges i 20 c § i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål.
- 1.2 En vävnadsinrättning ska ha en organisation och rutiner som lämpar sig för den verksamhet för vilken tillstånd söks. Det ska finnas ett organisationsplan där ansvars- och rapporteringsförhållanden klart anges.
- 1.3 Varje vävnadsinrättning ska ha tillgång till en särskilt utsedd legitimerad läkare som ger råd om och övervakar inrättningens medicinska verksamhet, såsom val av givare, granskning av kliniska resultat av användningen av vävnader och celler eller vid behov kommunikation med kliniska användare.
- 1.4 Det ska finnas ett dokumenterat kvalitetsstyrningssystem som är anpassat till den verksamhet för vilken tillstånd söks, i enlighet med normerna i denna föreskrift.
- 1.5 Det ska säkerställas att riskerna i samband med användning och hantering av biologiskt material kartläggs och minimeras och att tillräcklig kvalitet och säkerhet samtidigt upprätthålls för den avsedda användningen av vävnaderna och cellerna. Riskerna avser bl.a. metoderna, miljön och personalens hälsotillstånd vid vävnadsinrättningen i fråga.
- 1.6 Avtal mellan vävnadsinrättningar och tredje man ska överensstämma med bestämmelserna i 20 h § i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål. I avtal med tredje man ska avtalsförhållandets villkor och ansvarsfördelningen anges, liksom de metoder som ska användas för att uppfylla resultatkraven.
- 1.7 Det ska finnas ett dokumenterat system, som ska övervakas av den ansvariga personen, för intygande av att vävnader och/eller celler uppfyller adekvata krav på säkerhet och kvalitet för att få frisläppas eller distribueras.
- 1.8 För den händelse att verksamheten skulle upphöra ska de avtal som ingås och de förfaranden som antas i enlighet med bestämmelserna i 20 h § i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål innehålla uppgifter om spårbarhet och information om cellernas och vävnadernas kvalitet och säkerhet.
- 1.9 Det ska finnas ett dokumenterat system för säker identifiering av varje vävnads- och cellenhet i alla skeden av den verksamhet för vilken tillstånd söks.

## 2. Personal

- 2.1 En vävnadsinrättning ska ha tillräcklig personal som är kvalificerad för sina uppgifter. Personalens kompetens ska utvärderas med lämpliga intervaller som närmare anges i kvalitetssystemet.
- 2.2 All personal bör ha tydliga, dokumenterade och aktuella befattningsbeskrivningar. Personalens uppgifter, skyldigheter och ansvar ska vara klart dokumenterade och ska förstås av personalen.
- 2.3 Personalen ska ges inskolning och grundutbildning och vid behov uppdaterad utbildning när förfarandena ändras eller ny vetenskaplig kunskap tillkommer samt adekvata möjligheter till fortbildning.

Utbildningsprogrammet måste säkerställa och omfatta dokumentation av att alla medlemmar av personalen

- a) har visat prov på att de är kompetenta att utföra de uppgifter de tilldelats,
- b) är väl förtrogna med och förstår de naturvetenskapliga och tekniska processer och principer som är relevanta för vars och ens uppgifter,
- c) förstår den organisatoriska ramen, kvalitetssystemet och hälso- och säkerhetsreglerna vid den inrättning där de arbetar,
- d) är medvetna om de etiska och juridiska aspekterna och regleringsaspekterna av sitt arbete,

### **3. Utrustning och material**

- 3.1 All utrustning och allt material ska utformas och underhållas på sådant sätt att de lämpar sig för sin avsedda användning och att eventuella faror för mottagare eller personal minimeras.
- 3.2 All kritisk utrustning och teknisk apparatur måste kartläggas och valideras, inspekteras regelbundet och underhållas preventivt i enlighet med tillverkarens anvisningar. Om utrustning eller material påverkar kritiska parametrar vid bearbetning eller förvaring (t.ex. temperatur, tryck, antal partiklar, mikrobiell kontaminering) ska de identifieras och bli föremål för ändamålsenliga övervaknings-, varnings-, larm- och korrigeringsåtgärder som ska se till att de kritiska parametrarna vid varje tidpunkt håller sig inom godtagbara gränser. All utrustning med en kritisk mätningsfunktion ska kalibreras mot en spårbar standard, om en sådan finns att tillgå.
- 3.3 Ny och reparerad utrustning ska testas vid installationen och valideras före användning. Testresultaten ska dokumenteras.
- 3.4 Underhåll, service, rengöring, desinficering och sanering av all kritisk utrustning ska utföras och dokumenteras regelbundet.
- 3.5 Drifrutinerna för varje del av kritisk utrustning ska finnas tillgängliga och ska innehålla en utförlig beskrivning av de åtgärder som ska vidtas vid funktionsstörningar eller driftstopp.
- 3.6 Rutinerna för den verksamhet för vilken tillstånd söks ska omfatta utförliga specifikationer av allt kritiskt material och alla kritiska reagenser. Särskilt ska specifikationer av tillsatser (t.ex. lösningar) och förpackningsmaterial ingå. Kritiska reagenser och material ska överensstämma med dokumenterade krav och specifikationer och ska i tillämpliga fall uppfylla kraven i rådets direktiv 93/42/EEG av den 14 juni 1993 om medicintekniska produkter och Europaparlamentets och rådets direktiv 98/79/EG av den 27 oktober 1998 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik.

### **4. Anläggningar/lokaler**

- 4.1 En vävnadsinrättning ska ha lämpliga anläggningar för att bedriva den verksamhet för vilken tillstånd söks, i enlighet med normerna i denna föreskrift.
- 4.2 Om denna verksamhet omfattar bearbetning av vävnader och celler medan dessa är exponerade för miljön, ska det ske i en miljö med specifikt angiven luftkvalitet och renhet för att minska risken för kontaminering, (inklusive korskontaminering mellan donerade vävnader och celler). Dessa åtgärders effektivitet ska valideras och övervakas.
- 4.3 Om inte annat framgår av punkt 4.4, ska luftkvaliteten när vävnader och celler exponeras för miljön under bearbetning utan en påföljande mikrobiell inaktiveringsprocess motsvara klass A i bilaga 1 till den europeiska vägledningen för god tillverkningssed (European Guide

to Good Manufacturing Practice) och direktiv 2003/94/EG, och bakgrundsmiljön ska vara lämplig för bearbetningen av ifrågavarande vävnad/cell, men ska minst motsvara klass D i nämnda vägledning i fråga om partiklar och mikroorganismer.

- 4.4 En miljö som uppfyller mindre stränga krav än de i punkt 4.3 kan godtas om
- a) en validerad mikrobiell inaktiveringsprocess eller validerad process för slutsterilisering tillämpas,
  - b) det visas att exponering i en klass A-miljö har en försvagande effekt på de egenskaper som krävs av vävnaden eller cellen,
  - c) det visas att det för användning av vävnaden eller cellen på mottagaren används en väg eller ett sätt som innebär en betydligt lägre risk för att bakteriell infektion eller svampinfektion ska överföras till mottagaren än vid cell- och vävnadstransplantation,
  - d) det inte är tekniskt möjligt att genomföra den nödvändiga processen i en klass A-miljö (t.ex. för att det i behandlingsområdet krävs specifik utrustning som inte är helt förenlig med klass A).
- 4.5 I punkt 4.4 underpunkterna a, b, c och d ska det anges vilken miljö det rör sig om. Det ska visas och dokumenteras att den valda miljön har den kvalitet och säkerhet som krävs, åtminstone med hänsyn till det avsedda syftet, sättet för användning och mottagarens immunstatus.
- 4.6 Ändamålsenlig klädsel och utrustning för personligt skydd och hygien ska finnas i varje berörd avdelning på vävnadsinrättningen, tillsammans med skriftliga anvisningar om hygien och klädsel.
- 4.7 Om den verksamhet för vilken tillstånd söks omfattar förvaring av vävnader och celler ska de förvaringsförhållanden specificeras som är nödvändiga för att bevara de krävda egenskaperna hos vävnader och celler, inklusive temperatur, luftfuktighet eller luftkvalitet.
- 4.8 Kritiska parametrar (t.ex. temperatur, luftfuktighet, luftkvalitet) ska kontrolleras, övervakas och dokumenteras kontinuerligt för att säkerställa att de specificerade villkoren uppfylls.
- 4.9 Det ska finnas en sådan förvaringsanläggning att vävnader och celler som förvaras i väntan på frisläppande eller i karantän klart hålls isär från dem som frisläppts och dem som kasserats, så att förväxling och korskontamination undviks. Både i karantänområden och i förvaringsutrymmena för frisläppta vävnader och celler ska det finnas fysiskt åtskilda områden eller förvaringsanläggningar eller metoder för säker åtskillnad inom anläggningen för förvaring av vävnader och celler som samlats i enlighet med vissa kriterier.
- 4.10 Vävnadsinrättningen ska ha skriftliga strategier och rutiner för kontrollerat tillträde, rengöring och underhåll, bortskaffande av avfall och omfördelning av arbetsuppgifter i nödsituationer.

## **5. Dokumentation och arkivering**

- 5.1 Det ska finnas ett system som resulterar i klart definierad och effektiv dokumentation, korrekta arkiv och register och auktoriserade standardrutiner för den verksamhet för vilken tillstånd söks. Dokumenten ska ses över regelbundet och ska uppfylla normerna i detta direktiv. Systemet ska utgöra en garanti för att det arbete som utförs standardiseras och att alla steg i det kan spåras, dvs. kodning, urvalskriterier för givare, tillvaratagande, bearbetning, konservering, förvaring, transport, distribution eller kassation, inklusive kvalitetskontroll och kvalitetssäkring.
- 5.2 För varje kritisk verksamhet ska materialet, utrustningen och personalen identifieras och dokumenteras.



- 5.3 Vid vävnadsinrättningarna ska alla ändringar i dokument granskas, dateras, godkännas, dokumenteras och tillämpas utan dröjsmål av auktoriserad personal.
- 5.4 Ett förfarande för dokumentkontroll ska inrättas för granskning av tidigare översyner och ändringar och för säkerställande av att endast aktuella versioner av dokumenten används.
- 5.5 Det ska visas att arkivuppgifterna är tillförlitliga och att de ger en sann bild av resultaten.
- 5.6 Arkivuppgifterna ska vara klart läsbara och beständiga och kan vara handskrivna eller överförda till ett annat validerat system, t.ex. en dator eller mikrofilm.
- 5.7 Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelser om uppgifter som ska förvaras i minst 30 år ska alla sådana uppgifter, inklusive rådata, som är av kritisk betydelse för vävnadernas och cellernas säkerhet och kvalitet förvaras på ett sådant sätt att de säkert är åtkomliga minst tio år efter utgångsdatum, klinisk användning eller kassation.
- 5.8 Arkivuppgifterna ska uppfylla sekretesskraven i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål. Tillgång till arkiv och data ska begränsas till personer som auktoriserats av den ansvariga personen och till den behöriga myndigheten för att användas i inspektions- och kontrollsyfte.

## **6. Kvalitetsgranskning**

- 6.1 Det ska finnas ett system för granskning av den verksamhet för vilken tillstånd söks. Utbildade och kompetenta personer ska utföra granskningen på ett oberoende sätt åtminstone vartannat år för att kontrollera överensstämmelsen med godkända metoder och föreskrivna krav. Resultat och korrigeringsåtgärder ska dokumenteras.
- 6.2 Om det förekommer avvikelser från de föreskrivna kvalitets- och säkerhetsnormerna ska det genomföras dokumenterade utredningar som bl.a. ska omfatta ett beslut om möjliga korrigeringsåtgärder och förebyggande åtgärder. Enligt skriftliga förfaranden och under överinsyn av den ansvariga personen ska det beslutas om vad som ska göras med de vävnader och celler som inte uppfyller kraven, och beslutet ska dokumenteras. Alla sådana vävnader och celler ska identifieras och redovisas.
- 6.3 Korrigeringsåtgärder ska dokumenteras, inledas och fullföljas utan dröjsmål och effektivt. Effektiviteten hos vidtagna förebyggande åtgärder och korrigeringsåtgärder bör utvärderas.
- 6.4 Vävnadsinrättningen bör ha rutiner för granskning av hur systemet för kvalitetsstyrning fungerar så att detta kontinuerligt och systematiskt förbättras.



# BILAGA VI: KRAV SOM GÄLLER BEARBETNINGSMETODER FÖR VÄVNADER OCH CELLER

Bearbetningsmetoderna ska uppfylla minst följande krav:

## 1. Mottagning vid vävnadsinrättningarna

När tillvaratagna vävnader och celler tas emot vid vävnadsinrättningen ska vävnaderna och cellerna uppfylla kraven i bilaga IV till denna föreskrift.

## 2. Bearbetning

Om den verksamhet för vilken tillstånd söks omfattar bearbetning av vävnader och celler, ska vävnadsinrättningen uppfylla följande kriterier:

- 2.1 De kritiska bearbetningsmetoderna ska valideras och får inte göra vävnaderna eller cellerna kliniskt ineffektiva eller skadliga för mottagaren. Denna validering kan grunda sig på studier som genomförs av inrättningen själv, eller på uppgifter från offentliggjorda studier eller, när det rör sig om väletablerade bearbetningsmetoder, på utvärdering i efterhand av de kliniska resultaten för vävnader som tillhandahållits av inrättningen.
- 2.2 Det ska visas att den validerade processen kan genomföras konsekvent och effektivt vid vävnadsinrättningen av dess personal.
- 2.3 Metoderna ska dokumenteras i standardrutiner som ska stämma överens med den validerade metoden och med normerna i denna föreskrift (i enlighet med punkt 5.1–5.4 i bilaga V).
- 2.4 Det ska säkerställas att alla processer genomförs i enlighet med de godkända standardrutinerna.
- 2.5 Om en mikrobiell inaktiveringsprocess tillämpas på vävnaderna eller cellerna ska denna specificeras, dokumenteras och valideras.
- 2.6 Innan någon betydande förändring företas i bearbetningen ska den ändrade processen valideras och dokumenteras.
- 2.7 Bearbetningsmetoderna ska regelbundet bli föremål för en kritisk utvärdering för säkerställande av att de fortfarande ger det avsedda resultatet.
- 2.8 Rutinerna för att kassera vävnader och celler ska vara sådana att kontaminering av andra donerade vävnader och celler och av produkter, av miljön eller av personal förhindras. Dessa rutiner måste stå i överensstämmelse med nationella bestämmelser.

## 3. Förvaring och frisläppande av produkter

Om den verksamhet för vilken tillstånd söks omfattar förvaring och frisläppande av vävnader och celler, ska den auktoriserade vävnadsinrättningen uppfylla följande kriterier:

- 3.1 Längsta förvaringstid ska specificeras för varje typ av förvaringsförhållanden. Perioden ska bl.a. väljas med hänsyn till möjligheten att de egenskaper som krävs hos vävnaderna och cellerna försvagas.
- 3.2 Det ska finnas ett förvaringssystem för vävnader och/eller celler som garanterar att de inte frisläpps förrän alla krav enligt detta direktiv är uppfyllda. Det ska finnas en standardrutin

där förhållandena, ansvarsförhållanden och rutinerna för frisläppande av vävnader och celler för distribution är fastställda.

- 3.3 Ett system för identifiering av vävnader och celler genom varje fas av bearbetningen vid vävnadsinrättningen ska klart skilja mellan frisläppta och icke-frisläppta (karantänbelagda) samt kasserade produkter.
- 3.4 Det ska finnas dokumenterade uppgifter om att vävnaderna och cellerna innan de frisläpps stämmer överens med alla relevanta specifikationer, och särskilt att alla gällande anmälningsblanketter, relevanta patientjournaler, bearbetningsuppgifter och testresultat har kontrollerats enligt en skriftlig procedur av en person som har auktoriserats för denna uppgift av en ansvarig person vid vävnadsinrättningen. Om en dator används för att utge laboratorieresultat bör en verifieringskedja visa vem som är ansvarig för utgivandet.
- 3.5 En dokumenterad riskbedömning som godkänts av den ansvariga personen vid vävnadsinrättningen ska genomföras för att fastställa vad som ska göras med alla förvarade vävnader och celler efter införande av ett nytt urvalsförfarande för givare, ett nytt kontrollkriterium eller ett nytt, i betydande omfattning ändrat bearbetningssteg som förbättrar säkerheten eller kvaliteten.

#### **4. Distribution och återkallande**

Om verksamheten omfattar distribution av vävnader och celler, ska vävnadsinrättningen uppfylla följande kriterier:

- 4.1 Kritiska transportförhållanden, som temperatur och tidsgräns ska fastställas för att de egenskaper som krävs hos vävnader och celler ska bevaras.
- 4.2 Behållaren eller förpackningen ska vara säker och säkerställa att de specificerade förhållandena för förvaringen av vävnaderna och cellerna upprätthålls. Alla behållare och förpackningar ska valideras med avseende på deras användningsändamål.
- 4.3 Om distributionen sköts av en kontrakterad tredje man ska det finnas ett avtal för att säkerställa att de nödvändiga förhållandena upprätthålls.
- 4.4 Det ska finnas personal på vävnadsinrättningen som är behörig att bedöma om vävnader eller celler måste återkallas och som kan inleda och samordna nödvändiga åtgärder.
- 4.5 Det ska finnas ett effektivt förfarande för återkallande med en beskrivning av ansvarsfördelningen och de åtgärder som ska vidtas. Detta innefattar rapportering till den behöriga myndigheten.
- 4.6 Åtgärder ska vidtas inom fastställda tidsrymder och ska inbegripa spårning av alla relevanta vävnader och celler och, där det är tillämpligt, även bakåtspårning. Syftet med undersökningen är att identifiera varje givare som kan ha bidragit till att orsaka reaktionen hos mottagaren och återkalla alla tillgängliga vävnader och celler från den givaren, samt att underätta de inrättningar och patienter som tagit emot vävnader och celler från samma givare för den händelse att de har utsatts för risker.
- 4.7 Det ska finnas rutiner för hur en begäran om vävnader och celler ska behandlas. Reglerna för tilldelning av vävnader och celler till vissa patienter eller vårdinrättningar ska dokumenteras och på begäran göras tillgängliga för dessa parter.
- 4.8 Det ska finnas ett dokumenterat system för hantering av återsända produkter, där det är tillämpligt med kriterier för godkännande av dessa för förvaring.

## 5. Slutlig märkning för distribution

- 5.1 På primärbehållaren för vävnader eller celler ska följande anges
- typen av vävnader och celler, vävnadernas eller cellernas identifikationsnummer eller kod, och parti- eller satsnummer där detta är tillämpligt,
  - identifikation av vävnadsinrättningen,
  - utgångsdatum,
  - om det rör sig om autolog donation ska detta anges (uteslutande för autolog användning) och givarens/mottagarens identitet ska anges,
  - för riktade donationer ska märkningen ange den avsedda mottagaren,
  - om det är känt att vävnaderna eller cellerna är positiva med avseende på en relevant markör för infektionssjukdom ska de märkas med orden biologisk risk.

Om någon av uppgifterna i d till e ovan inte kan anges på primärbehållarens märkning ska de anges på en särskild följesedel som följer med primärbehållaren. Denna följesedel ska förpackas tillsammans med primärbehållaren på ett sådant sätt att de inte kan komma ifrån varandra.

- 5.2 Följande information ska framgå av antingen etiketten eller ett följedokument:
- en beskrivning (definition) av vävnads- eller cellprodukten, vid behov med angivande av dess dimensioner,
  - morfologi- och funktionsdata i tillämpliga fall,
  - datum för distribution av vävnaden eller cellerna,
  - biologiska bestämningar som gjorts på givaren och resultaten av dessa,
  - förvaringsrekommendationer,
  - instruktioner för öppning av behållaren och förpackningen och för nödvändig hantering och rekonstituering,
  - utgångsdatum efter öppnandet eller hanteringen,
  - anvisningar för anmälan av allvarliga biverkningar och/eller komplikationer,
  - förekomst av potentiellt skadliga rests substanser (t.ex. antibiotika, etylenoxid etc.)

## 6. Yttre märkning av transportbehållaren

Vid transport ska primärbehållaren placeras i en transportbehållare som ska märkas med åtminstone följande uppgifter:

- vävnadsinrättning från vilken försändelsen kommer, bl.a. adress och telefonnummer,
- mottagande organisation med ansvar för användning på människa, bl.a. adress och telefonnummer,
- uppgift om att förpackningen innehåller mänskliga vävnader och/eller celler och anvisningen hanteras varsamt,
- om levande celler behövs vid transplantation, t.ex. stamceller, könsceller och embryon, ska följande tilläggas: får ej bestrålas,
- rekommenderade transportförhållanden (t.ex. förvaras kallt, i upprätt läge etc.),
- säkerhetsanvisningar och nedkylningsmetod (där det är tillämpligt).

Föreskrift  
ISSN-L 1798-6567  
ISSN 1798-6567



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency  
PB 55, 00034 FIMEA | Tfn 029 522 3341 | [registratur@fimea.fi](mailto:registratur@fimea.fi) | [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) | FO-nummer 0921536-6