



# **INSPECCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE TEJIDOS Y CÉLULAS Y DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE TEJIDOS**

**Guías para las Comunidades Autónomas elaboradas  
por el Grupo de Inspección de la  
Comisión de Trasplantes del CIT**

**Noviembre 2009**



## ÍNDICE

1.0 Preámbulo .....	3
1.1 El Grupo de Inspección de la Comisión de Trasplantes del CIT .....	3
1.2 Objetivo y ámbito de aplicación de estas guías .....	3
2.0 Cualificación y formación de los inspectores .....	4
2.1 Formación y experiencia .....	4
2.2 Formación inicial .....	5
2.3 Formación especializada .....	5
2.4 Formación, certificación y desarrollo continuo del personal .....	6
2.5 Responsabilidades .....	6
2.6 Uso de expertos .....	6
3.0 Programación de inspecciones .....	6
3.1 Orden de prioridad para la programación de inspecciones rutinarias .....	7
3.2 Inspecciones adicionales (no rutinarias) .....	7
3.3 Herramientas para verificar el cumplimiento en espera de una visita al centro (o si no hay visita prevista) .....	7
4.0 Tipo de inspección .....	8
5.0 Realización de inspecciones .....	9
5.1 Procedimientos de inspección – Antes de la inspección .....	9
5.2 Procedimientos de inspección – Durante la inspección .....	10
5.3 Procedimientos de inspección – Después de la inspección .....	14
Anexo 1: Obtención y evaluación de donantes – Verificación de los requisitos técnicos .....	17
Anexo 2: Procesamiento, almacenamiento y distribución – Verificación de los requisitos técnicos ....	21
Anexo 3: Evaluación de los procesos de preparación .....	23
Anexo 4: Evaluación de los informes de valoración de riesgos .....	25
Anexo 5: Importación / exportación – Verificación de los requisitos técnicos .....	27
Anexo 6: Formato común propuesto para un “Dossier del Establecimiento de Tejidos” .....	29
Anexo 7: Formato opcional propuesto para un “Formulario de conclusiones de inspección” .....	36
Anexo 8: Formato común propuesto para un “Informe de inspección del establecimiento de tejidos” .....	41
Anexo 9: Formato Común Propuesto para un Dossier de Procesamiento (DP) .....	47
Anexo 10: Formato común propuesto para un certificado de autorización .....	50
Anexo 11: Documentos consultados para la elaboración de estas guías .....	52
Anexo 12: Abreviaturas y Glosario .....	54
Anexo 13: Grupo de redacción y organismos contribuidores .....	59



## 1.0 Preámbulo

### 1.1 El Grupo de Inspección de la Comisión de Trasplantes del CIT

Por decisión de la Comisión de Trasplantes a principios del año 2009 se crea el Grupo de Inspección con el objetivo de homogeneizar y colaborar en el procedimiento de inspección de establecimientos de tejidos que tienen que desarrollar las diferentes Comunidades Autónomas en nuestro país. Este grupo ha elaborado las presentes guías de inspección a partir de la 2ª edición de las Guías de Inspección del proyecto Eustite (European Union Standards and Training for the Inspection of Tissue Establishments) en el que la Organización Nacional de Trasplantes ha participado activamente. Este proyecto de 3 años de duración se inició en diciembre de 2006 y está coordinado por el Centro Nacional de Trasplantes de Italia. En el proyecto colaboran representantes de 11 organismos de 10 Estados Miembros (EM) de la UE y la Organización Mundial de la Salud. Diez de los 11 organismos han sido designados por sus gobiernos respectivos como Autoridades Competentes (AC) para la regulación de los tejidos y células destinados a aplicaciones en los seres humanos.

### 1.2 Objetivo y ámbito de aplicación de estas guías

El objetivo de estas guías es unificar los criterios de inspección de los centros sanitarios en los que se realizan actividades de donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos, para su uso en humanos, en las distintas Comunidades Autónomas, en aspectos relacionados con la obtención, el procesamiento, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos para su uso en humanos:

- Autorización y designación de establecimientos de tejidos (ET)
- Las condiciones o requisitos de autorización de los centros de obtención de tejidos y células
- Las condiciones o requisitos técnicos que han de reunir los procesos de preparación y almacenamiento de tejidos y células; y
- Los requisitos técnicos para llevar a cabo la importación y exportación de tejidos y células.

El ámbito de aplicación de estas guías recoge lo que establece el Real Decreto 1301/2006 de 10 de Noviembre sobre calidad y seguridad de células y los tejidos humanos para uso en humanos o en reproducción asistida. Los distintos apartados de estas guías tratan también sobre tejidos y células de origen humanos utilizados, por ejemplo, como material de partida para la producción de medicamentos de terapias avanzadas (por ejemplo, terapia génica, terapia de las células somáticas o ingeniería tisular). En estos casos, se aplican los requisitos normativos de donación, obtención y evaluación de las Directivas mencionadas. El nuevo Reglamento 1394/2007/EC sobre medicamentos de terapia avanzada fue publicada en el Diario Oficial de la Unión Europea en diciembre de 2007. Actualmente, se recomienda a los EM colaborar con las AC en el ámbito de los medicamentos para desarrollar una estructura común que permita asegurar el cumplimiento de las obligaciones legales comunes a los dos sectores sanitarios (a saber, situación del centro, inspecciones recibidas, procesos de certificación, trazabilidad de los materiales, sistemas de codificación).

Los objetivos del proyecto EUSTITE recogen la elaboración durante el proyecto de dos ediciones de las presentes Guías. La primera edición se basaba en las guías existentes en campos relacionados con este, o en este mismo campo dentro de cada Estado miembro y fuera de la UE, y se presentó a



la Comisión Europea en septiembre de 2007. Desde entonces, se ha distribuido a las AC de tejidos y células de la UE y se ha publicado en la página web del EUSTITE. Esta segunda edición incorpora los comentarios recibidos de la 1ª Edición, así como diversas conclusiones basadas en actividades del proyecto dirigidas a establecer buenas prácticas en la inspección y autorización de la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de tejidos y células. Estas actividades incluyen un estudio de los sistemas de inspección existentes (el informe completo está disponible en la página web del proyecto EUSTITE) y un taller experimental en el que expertos de 17 EM de la UE presentaron y debatieron los puntos fuertes y débiles de los diferentes planteamientos de la inspección y la autorización en este campo.

- La lista completa de documentos consultados durante la redacción de las presentes Guías se incluye en el Anexo 11. El Apartado 2.0 de estas guías se basa fundamentalmente en el documento del PIC/S (Régimen de Cooperación de la Inspección Farmacéutica sobre la cualificación y formación de los inspectores. El Apartado 5.0 sobre la realización de Inspecciones profundiza en las guías de la Agencia Europea de Medicamento (EMA) acerca de la inspección de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) (Recopilación de Procedimientos Comunitarios), especialmente, las guías sobre Realización de Inspecciones y redacción de informes. Los anexos técnicos se basan, en gran medida, en documentos de orientación nacionales, especialmente el sistema regulador francés (AFSSAPS), el más antiguo y mejor desarrollado en la UE, aunque también utilizan documentos belgas e italianos y documentos sobre reproducción asistida de Francia y Reino Unido.

El proyecto EUSTITE agradece a las autoridades normativas y sociedades profesionales que hayan facilitado estos documentos para su revisión.

La segunda edición fue objeto de una consulta pública en marzo de 2008. La Comisión Europea tiene previsto presentar el documento al Comité Normativo de Tejidos y Células para que lo examinen las Autoridades Competentes de los Estados Miembros.

Estas guías pretenden ser una adaptación a la realidad de nuestro país con el propósito de buscar una armonización en las inspecciones que se realizan por parte de las diferentes autoridades competentes de cada Comunidad Autónoma, estableciéndose criterios homogéneos de clasificación de deficiencias y de metodología de inspección

## **2.0 Cualificación y formación de los inspectores**

### **2.1 Formación y experiencia**

Cada Comunidad Autónoma determinará cual es la autoridad sanitaria competente para la inspección de estas actividades y quien debe llevarlas a cabo pero en términos generales, los inspectores deberán tener experiencia práctica postuniversitaria en las áreas operativas pertinentes en los establecimientos de tejidos o células, o experiencia adecuada en los sectores sanitario o farmacéutico, o experiencia en el ámbito normativo por haber trabajado en una AC dedicada a la inspección de centros sanitarios, establecimientos de sangre, medicamentos, tejidos o células. En algunos casos, la experiencia podrá ser sustituida por cualificación académica que justifique una formación específica.



Además de un sólido conocimiento técnico, el inspector deberá poseer unas técnicas interpersonales adecuadas. Deberá ser un buen comunicador, ser capaz de debatir y discutir de manera convincente, mostrar una rápida comprensión de temas complicados y actuar con seguridad, manteniendo siempre un talante adecuado y una correcta conducta profesional.

## 2.2 Formación inicial

Para poder realizar inspecciones, se deberá demostrar que se posee la formación, cualificación y la experiencia necesarias para acometer las funciones previstas. Asimismo, se debe reconocer que las capacidades necesarias para ser inspector requieren cierta especialización y, por tanto, la autoridad responsable de las inspecciones deberá ofrecer una formación inicial / introductoria, independientemente de la cualificación o experiencia previas que disponga.

La formación inicial / introductoria debería cubrir, al menos, los siguientes aspectos:

- Directivas de la UE sobre tejidos y células y Real Decreto 1301/2006.
- Técnicas y procedimientos de inspección, incluidos ejercicios prácticos.
- Sistemas Internacionales de Gestión de la Calidad (ISO, EN).
- Sistemas sanitarios nacionales y estructuras organizativas de tejidos y células en los Estados Miembros (EM).
- Legislación específica en la Comunidad Autónoma donde se realiza la inspección
- Organización de autoridades regulatorias y cuerpos de inspectores nacionales / internacionales.

## 2.3 Formación especializada

Tal y como se ha indicado anteriormente, los inspectores poseerán, por lo general, una amplia variedad de competencias adquiridas a través de la formación inicial y experiencia profesional previa y la formación complementaria posterior. No obstante, es posible que el inspector no tenga el mismo nivel de conocimiento en todas las áreas del campo de los tejidos y las células y requiera la realización de formación especializada. Se deberá realizar un análisis de las necesidades de formación especializada necesarias en cada caso, con el fin de garantizar que los inspectores realizan las inspecciones conforme al nivel de calidad exigido.

La siguiente lista resume las áreas más importantes en las que el inspector podrá requerir formación:

- Actividades de establecimientos de tejidos (ET): obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución.
- Sistemas de procesamiento y protección de datos.
- Control y supervisión.
- Técnicas de laboratorio / pruebas de diagnóstico in-vitro (pruebas de cribado, técnicas de amplificación de ácidos nucleicos).
- Conocimiento básico de los procesos y equipos utilizados en ET.
- Conocimiento básico de las normativas de productos sanitarios.
- Enfermedades transmisibles.
- Higiene general.
- Diseño, validación y mantenimiento de infraestructuras y equipos críticos.
- Identificación de actividades ilegales o fraudulentas y la posterior adopción de medidas.
- Gestión de riesgos.



- Guías / requisitos nacionales específicos.
- Principios generales del trasplante de tejidos y células.
- Comunicación efectiva, incluida la gestión de conflictos.

## 2.4 Formación, certificación y desarrollo continuo del personal

El programa de formación del inspector debería incluir la participación en inspecciones como observador y la realización de varias inspecciones tuteladas que serán definidas por la AC. Para poder realizar inspecciones en solitario, la AC deberá documentar la competencia del inspector.

## 2.5 Responsabilidades

El papel del inspector es verificar el cumplimiento de las normativas por parte del ET, centro extractor y centro implantador. El inspector deberá estar autorizado claramente por escrito para cada tarea específica, el inspector deberá recopilar información detallada para que la AC pueda pronunciarse acerca de la autorización o designación del ET, del centro extractor y del centro implantador y, en la medida en que sea necesario, evaluar los procesos de tejidos y células conforme a la adecuación para su fin.

Una inspección consiste en un muestreo, ya que los inspectores no pueden examinar todas las áreas y documentación durante la misma. Un inspector no será responsable de las deficiencias que no puedan observarse durante la inspección debido a la limitación de tiempo o de ámbito, o porque no haya podido observarse un proceso determinado en marcha durante la inspección.

## 2.6 Uso de expertos

Cuando sea necesario, el inspector podrá requerir la ayuda de un experto técnico (por ejemplo, en tecnología de células madre o de reproducción asistida) o de otro tipo (por ejemplo, un abogado o médico) para una inspección específica. El experto deberá tener conocimientos específicos del campo que se inspecciona. La función del experto no será inspeccionar, sino asesorar al inspector en materia técnica. Se tomarán medidas para definir con claridad en documentos formales la misión y la función del experto en el equipo, el acuerdo de confidencialidad del experto y su declaración acerca de la ausencia de conflictos de interés. Se informará a los expertos acerca de la política del cuerpo de inspectores para la realización de las inspecciones.

## 3.0 Programación de inspecciones

La AC deberá planificar las inspecciones de los establecimientos de tejidos y elaborar un programa. Se identificarán y se ofrecerán los recursos necesarios para garantizar que el programa de inspecciones designado puede llevarse a cabo de manera adecuada.

El Real decreto 1301/2006 en su artículo 9 punto 2 establece que las autorizaciones tendrán una vigencia no inferior a 2 años ni superior a 4 años. Se recomienda realizar una inspección completa in-situ que abarque todas las áreas de actividad al menos cada 4 años. Durante el intervalo entre 2 inspecciones completas de las instalaciones que cubran todas las áreas, se podrá realizar una inspección temática que se centre en un área o proceso concreto (quizá que esté relacionado con las deficiencias comunicadas anteriormente o con las nuevas actividades) o, si no se han producido



cambios importantes desde la última inspección, se podrá realizar una revisión a distancia de un Dossier del Establecimiento de Tejidos (DET, véase el formato estándar propuesto en el Anexo 6) actualizado.

### 3.1 Orden de prioridad para la programación de inspecciones rutinarias

Las inspecciones rutinarias se deberán programar conforme a los criterios documentados basados en la documentación presentada. Para planificar inspecciones rutinarias, los criterios de programación deben basarse en los siguientes indicadores:

- volumen de actividad, incluidos los cambios importantes;
- complejidad de las operaciones del centro;
- cumplimiento de las normativas vigentes (tal y como se indica en el DET completado);
- pruebas de resultados anteriores (por ejemplo, número de deficiencias en una inspección previa);
- número de efectos y reacciones adversas comunicadas o procedimientos de retiradas de productos realizadas.

### 3.2 Inspecciones adicionales (no rutinarias)

Un cuerpo de inspectores deberá tener la capacidad y la autoridad para realizar inspecciones no rutinarias en determinadas circunstancias. Estas inspecciones pueden ser anunciadas o no.

Las inspecciones adicionales anunciadas no rutinarias se pueden programar:

- en respuesta a un efecto o reacción adversa para que una AC pueda completar la investigación y/o verificar que se han aplicado satisfactoriamente las medidas correctoras planificadas;
- en respuesta a un cambio importante de las actividades para las que se encuentra autorizado previamente;
- para investigar cuestiones específicas tras una solicitud de una AC de otro EM u otra autoridad oficial del propio EM.

Las inspecciones adicionales no anunciadas no rutinarias se pueden programar sin aviso previo o avisando con poco tiempo de antelación. Los criterios para realizar inspecciones no rutinarias incluyen la sospecha de actividades ilegales o fraudulentas, incumplimientos graves de requisitos legales que puedan exponer a los donantes o receptores a algún riesgo, una reacción adversa grave que provoque el fallecimiento del paciente o una retirada importante de productos.

### 3.3 Herramientas para verificar el cumplimiento en espera de una visita al centro (o si no hay visita prevista)

Cuando la autoridad competente decida, tras una valoración de riesgos, que no es necesaria una inspección de un centro, se utilizará un método equivalente para verificar que las actividades cumplen las Directivas de la UE y las normativas nacionales. La revisión de un Dossier del Establecimiento de Tejidos (DET) actualizado puede ser un planteamiento normativo alternativo a la realización de una inspección del establecimiento de tejidos, centro extractor o centro implantador



Se solicita al establecimiento de tejidos, centro extractor o centro implantador que proporcione un DET (o el equivalente en los centros extractores e implantadores) actualizado que describa el cumplimiento de los requisitos del Real decreto 1301/2006 y las normativas nacionales (véase el formato propuesto en el Anexo 6). Si se comunicasen Deficiencias, el dossier deberá ir acompañado de un plan de acción correctivo, firmado por la Persona Responsable y el ET estará obligado a confirmar que el plan de acción se ha completado satisfactoriamente.

## 4.0 Tipo de inspección

Se pueden realizar diferentes tipos de inspecciones conforme a las actividades del establecimiento de tejidos, centro extractor o centro implantador. Pueden incluir inspecciones dirigidas al sistema, inspecciones específicas de tejidos o células, inspecciones relacionadas con el proceso de elaboración e inspecciones a terceros. La realización de inspecciones podrá variar conforme a sus objetivos y podrá centrarse, por ejemplo, en el nivel general del sistema de calidad, o en el procesamiento específico de un tejido o células concretas.

Las inspecciones dirigidas al sistema (estructura organizativa, políticas, responsabilidades, gestión de calidad, personal, documentación, servicios, equipamiento, contratos, quejas y recuperaciones, auditorías, etc.), o inspecciones generales (también denominadas regulares, periódicas, planificadas o rutinarias) deberán ser realizadas antes de que un establecimiento de tejidos, centro extractor o centro implantador sea acreditado, designado o autorizado. Posteriormente deberán realizarse de manera periódica según las necesidades. Este tipo de inspección también puede ser necesaria en caso de una modificación importante de las condiciones en que se otorgo la autorización de la autorización o de las actividades a autorizar o si hubiese un historial de deficiencias.

Las reinspecciones (también denominadas “de seguimiento” o “reevaluación”) están indicadas para controlar las medidas correctoras necesarias durante la inspección anterior.

Las inspecciones relacionadas con el proceso de preparación (también podrían ser “especiales” o relacionadas con un “problema”) están indicadas para comprobar si el procesamiento se ajusta al DET o al Dossier del Proceso de Preparación (véase Anexo 9) y la manera en que se mantiene la documentación de los tejidos y las células. Se recomienda que los procesos de preparación se evalúen de manera paralela a una inspección del ET dirigida al sistema cuando el proceso en cuestión sea complejo, innovador o exclusivo del ET. En este caso, se deberían realizar en base a una meticulosa revisión de la documentación antes de una inspección del ET o en paralelo, utilizando un formulario como el Formato Común Propuesto para un Dossier del Proceso de Preparación del Anexo 9. Esta revisión podrá ir seguida de una inspección relacionada con el Proceso de Preparación. Este tipo de inspección también está indicada cuando las quejas o retiradas afectan a un tipo de tejido o célula, o a una fase del procesamiento o a un procesamiento específico (por ejemplo, esterilización, etiquetado, etc). Estas inspecciones a menudo incluyen la evaluación de riesgos asociados a procesos nuevos o modificados. Las guías sobre la evaluación de riesgos se recogen en el Anexo 4.

Evaluación de donantes e inspecciones de laboratorio para el control de la calidad: La evaluación in-situ del cumplimiento de unas buenas prácticas de control de calidad suele formar parte de esta



inspección. Podrá ser realizada por una AC diferente a la AC responsable de la inspección del ET, en función de la situación de cada EM.

Inspecciones a terceros: Las Autoridades Competentes podrán considerar la programación de inspecciones a terceros en caso de que se considere necesario tras una evaluación de riesgos. En las siguientes situaciones de muestra, se deberán considerar inspecciones a terceros:

- cuando haya terceros que sean proveedores de servicios críticos para un número significativo de ET, por ejemplo, una planta comercial de procesamiento de tejidos, una selección centralizada de donantes de tejidos y/o un organismo de obtención o una empresa de esterilización contratada;
- cuando haya terceros que sean proveedores de servicios críticos a un único ET, pero y dicho establecimiento suministre un gran número de tejidos o células;
- cuando la inspección del ET revele un alto nivel de deficiencias por parte de un tercero con respecto a un contrato escrito.

## 5.0 Realización de inspecciones

El texto de este apartado proporciona instrucciones genéricas sobre la realización de cualquier tipo de inspección. Los Anexos 1 a 5 proporcionan instrucciones acerca de cómo verificar el cumplimiento de los requisitos técnicos específicos en la obtención de tejidos y células y en la evaluación de donantes (Anexo 1), el procesamiento, incluido el control de calidad, la evaluación de tejidos o células, el almacenamiento y la distribución (Anexo 2), la evaluación de los procesos de preparación (Anexo 3), la evaluación de los informes de valoración de riesgos (Anexo 4) y la importación / exportación (Anexo 5).

### 5.1 Procedimientos de inspección – Antes de la inspección

Una vez fijada la fecha para la inspección, se debe decidir la composición del equipo, teniendo en cuenta el tipo de inspección. Por lo general, se debe evitar que un solo inspector realice las inspecciones. Cuando los recursos lo permitan, el equipo deberá estar compuesto por miembros con diferentes competencias; al menos, uno de los inspectores debería tener el mismo nivel de competencia / formación que la persona responsable del ET o tener la formación necesaria para inspeccionar el centro. Antes de realizar la inspección, el equipo debe familiarizarse con el organismo que se inspeccionará. Ello deberá incluir, al menos:

- un examen de un DET para revisar el estado inicial con relación al real decreto 1301/2006 y cualquier normativa de la comunidad autónoma pertinente
- una revisión de los tejidos y células preparados y de los procesos aplicados;
- una revisión de los informes de inspecciones anteriores;
- una revisión de las modificaciones (cambios) en las condiciones de la autorización del establecimiento de tejidos, centro extractor o centro implantador;
- cualquier requisito específico de vestimenta / vacunas para poder acceder al TE;
- una revisión de las medidas de seguimiento (en su caso) derivadas de inspecciones anteriores;
- una revisión de las retiradas de tejidos o células iniciadas desde la inspección anterior;
- un examen de los Efectos o Reacciones Adversas Graves pertinentes (EAG y RAG) notificados desde la inspección anterior;



- una revisión de cualquier norma nacional o guía asociada al centro objeto de inspección;
- el volumen de actividad, incluidos los cambios importantes.

Se podrá preparar un plan de inspección específico. Deberá abarcar todas las cuestiones derivadas del análisis previo a la inspección que requieran una investigación concreta durante la misma y señalar cualquier aspecto relevante observado durante el examen del DET para garantizar su revisión durante la inspección.

Se recomienda informar previamente al organismo que se inspeccionará de lo siguiente:

- los objetivos y el ámbito de la inspección, en base a las inspecciones anteriores, incluida la inspección de la obtención en caso pertinente;
- la identificación de las personas que deberán estar presentes durante la inspección; en los casos en los que se inspeccionen procesos concretos, deberán estar presentes las personas directamente responsables de estos procesos;
- la identificación de los miembros del equipo de inspección y sus funciones respectivas;
- la fecha, la hora y el lugar en los que tendrá lugar la inspección;
- la identificación de las unidades organizativas que se inspeccionarán;
- la hora y la duración previstas para cada actividad de inspección principal (instalaciones, procesos, etc.);
- un resumen de la documentación principal que deberá estar disponible para su revisión durante la inspección;
- el programa de las reuniones de apertura y clausura;
- el momento aproximado para la emisión del informe de inspección escrito;
- la posibilidad de que, en caso necesario, los resultados de la inspección puedan ser compartidos con otras autoridades reguladoras.

## 5.2 Procedimientos de inspección – Durante la inspección

Los inspectores deberán intentar crear un ambiente positivo durante la inspección. Asimismo, deberán ser conscientes de su influencia en los procesos de toma de decisiones. Los inspectores deberán contestar preguntas pero deberán evitar actuar como un asesor. No obstante, la tarea de un inspector no se limita exclusivamente a la detección de errores, deficiencias y discrepancias; debe asociar cada observación con elementos instructivos y motivadores. Las inspecciones pueden interrumpir las actividades de trabajo habituales en el organismo inspeccionado, por tanto, los inspectores deberán tener cuidado para no poner en riesgo los tejidos o células, y deberán realizar su trabajo de manera cuidadosa y planificada. A la hora de realizar la inspección, los inspectores tendrán acceso a información confidencial y deberán tratarla con integridad y sumo cuidado, así como de acuerdo con los requisitos legales de protección de la confidencialidad y los requisitos de información para la protección de la salud pública.

En algunos casos, los inspectores podrán recoger copias de los documentos que puedan resultar útiles para redactar el informe de inspección inicial o como prueba para conclusiones concretas. Hay que tener en cuenta si la normativa en la comunidad autónoma permite a los inspectores tomar fotografías o grabar vídeos como prueba en los centros, siempre que no interfieran con el proceso o con la calidad y seguridad de los productos.



Las inspecciones deberían comenzar con una reunión de apertura en la que el equipo del inspector se reúne, habitualmente, con la dirección y el personal clave del organismo, incluida la Persona Responsable (PR), para presentar al equipo y a los funcionarios o especialistas que los acompañen, así como para comentar el plan de inspección (el plan puede sufrir modificaciones no anunciadas).

Durante la reunión de apertura el equipo del director deberá:

- subrayar el objeto y el alcance de la inspección;
- revisar la estructura de dirección del organismo (organigrama);
- identificar la documentación necesaria para la inspección
- confirmar que toda la información se tratará como “confidencial”;
- explicar si las deficiencias encontradas se notificaran durante la inspección o al final de las reuniones de clausura diarias o solo en la reunión de clausura final.

Previa solicitud del ET, el equipo deberá ser capaz de:

- describir el Sistema de Gestión de la Calidad;
- explicar la estructura organizativa y los procedimientos operativos;
- explicar todos los pasos desde la obtención hasta el procesamiento y la distribución;
- explicar los cambios importantes en las instalaciones, los equipos, los procesos y el personal desde la última inspección;
- explicar cómo se han resuelto las deficiencias si esta información todavía no se ha enviado a la AC;
- designar a las personas que acompañarán al equipo del inspector durante la inspección;
- asignar un despacho para los inspectores, además en caso necesario; si la inspección fuese realizada por un equipo, se necesitará una sala para las reuniones informativas del equipo.

Resultará muy útil realizar una visita rápida al centro inmediatamente después de la reunión de apertura para familiarizarse con el centro y con cualquier cambio significativo desde la inspección anterior. Ésta no podrá sustituir a la visita detallada de las instalaciones que se realizará más adelante en el proceso de inspección. En algunos casos, puede resultar necesario observar determinadas actividades en esta fase que no vayan a estar activas cuando se visite el área en un momento posterior de la inspección.

### **5.2.1 Verificación y control de los tejidos y células a su llegada / recepción al banco/ establecimiento**

La persona responsable de la selección de donantes debería estar presente en esta fase de la inspección.. Si otro organismo desempeña un papel importante (por ejemplo, una Oficina de Coordinación de Trasplantes) también se le debería invitar a que asista. Se deberá revisar todo el sistema, prestando especial atención a los siguientes aspectos:

- el proceso de detección/derivación de posibles donantes;
- la recogida de la documentación del historial médico y de la evaluación de riesgo biológico del paciente;
- la evaluación clínica, examen físico, y pruebas complementarias de los donantes;



- la identificación de donantes;
- el análisis del historial de donantes y la aceptación / rechazo;
- el procedimiento de obtención de tejidos y células;
- el etiquetado, acondicionamiento y transporte de los tejidos y células obtenidos;
- la documentación de obtención;
- el sistema para garantizar la trazabilidad protegiendo la confidencialidad al mismo tiempo.

El inspector deberá analizar una muestra representativas de la documentación del donante de tejidos o células disponibles para distribución, distribuidas el último año, aquellas que estén en cuarentena y aquellas que han sido importadas / exportadas. Siempre que sea posible, los archivos deberán ser seleccionados por el equipo del inspector y deberían incluir archivos de tejidos observados en el inventario del ET. En casos determinados, podrá resultar necesario examinar los archivos de tejidos o células cuya fecha de caducidad haya vencido.

En algunos casos, puede resultar útil para el inspector realizar un control cruzado de la información de obtención recogida durante la inspección de un ET, en inspecciones de un establecimiento de obtención. En el Anexo 1 se proporcionan instrucciones técnicas acerca de la inspección de la obtención de tejidos y células y de la evaluación de donantes.

### **5.2.2. Inspección de las instalaciones**

Debe incluir una visita detallada para determinar si la distribución y el diseño de las instalaciones y los equipos son correctos conforme a lo descrito en el DET y si la manera en que se utilizan se ajusta a las operaciones previstas. Se deberá revisar cualquier cambio desde la última inspección. Normalmente, el inspector sigue el curso lógico desde el almacenamiento preliminar de los materiales de partida, pasando por las áreas de procesamiento y control de calidad, hasta las áreas de producto acabado, teniendo en cuenta las disposiciones detalladas en el Real decreto 1301/2006 y/o normativa específica en esa Comunidad. En ocasiones, resulta adecuado concentrar los esfuerzos en un departamento del organismo si hay problemas o requisitos especiales. Se deberán considerar áreas de servicio relevantes, por ejemplo, agua, sistemas de ventilación y vapor y asistencia técnica.

Durante la visita a las instalaciones, el inspector deberá comentar siempre las observaciones que haga conforme vayan surgiendo con el personal clave, los supervisores y los operarios para establecer hechos, indicar áreas de interés y evaluar el conocimiento y la competencia de dicho personal.

### **5.2.3 Revisión de la documentación**

El sistema de documentación, incluidas las especificaciones, los procesos de preparación, las instrucciones de transporte y acondicionamiento, los procedimientos y registros que cubren los distintos procesos, el control de calidad y las operaciones de distribución, deberá ser comprobado mediante la evaluación / revisión de casos concretos tanto durante el proceso activo como en registros documentales completos.

Una inspección general destinada al sistema incluirá, habitualmente y con la finalidad de evaluar si se ajusta al DET, un examen de la documentación relativa a:

- descripciones de puestos de trabajo y de la función de la Persona Responsable;



- formación del personal, incluidos planes de formación y reciclaje, y evaluación de competencias;
- control y mantenimiento documental incluido el control de cambios de los Procedimientos Operativos estandarizados (POE);
- validación (procesos) y cualificación (equipamiento, instalaciones);
- programas de mantenimiento preventivo (equipamiento e instalaciones);
- selección de proveedores y contratos con los proveedores;
- contratos con terceros;
- sistema de auditoría interna / autoinspección / medidas correctoras y preventivas;
- gestión de quejas, no conformidades, Reacciones Adversas Graves (RAG), Efectos Adversos Graves (EAG), recuperaciones;
- gestión de datos, confidencialidad;
- importación / exportación.

Las operaciones contratadas a terceros y las responsabilidades de las diferentes partes se deberán identificar claramente. Se comprobará si el contrato/acuerdo de colaboración entre ambas partes cumple el real decreto y/o normativa de la comunidad

El procedimiento para registrar y revisar las RAG y los EAG, así como el sistema para retirar tejidos y células distribuidos y no distribuidos dentro y fuera del EM se debe examinar durante la inspección. Cualquier informe de RAG y EAG se deberá examinar y comentar.

Asimismo, se debe examinar el sistema para realizar autoinspecciones en el organismo. Aunque el inspector normalmente no leerá los propios informes, puede resultar útil una revisión del Programa de Autoinspección / Auditoría del año anterior para garantizar que las auditorías se completan satisfactoriamente. Se podrá realizar un seguimiento de ello comprobando las medidas correctoras y preventivas registradas en el momento en que se realizaron las auditorías / autoinspecciones para garantizar que se han tomado las medidas adecuadas

Los procedimientos de control de la importación o exportación de tejidos y células (en su caso) se deben revisar y documentar con relación a cada caso individual de importación y exportación examinado. En el Anexo 5 se proporcionan instrucciones técnicas acerca de la inspección de la importación y exportación.

Una inspección dirigida a los procesos incluirá, habitualmente y con la finalidad de evaluar si se ajusta al DET, un examen de la documentación específica relativa a uno o varios procesos completos o incompletos de la preparación de un tejido o célula específicos, incluidos:

- la trazabilidad, el seguimiento (incluido el sistema de codificación del donante y del tejido / célula aplicable);
- las instrucciones de procesamiento (POE) y los registros;
- los procedimientos de liberación como producto disponible para distribución;
- las especificaciones y los datos de control de la calidad para los materiales de partida, los intermedios y los tejidos y células terminados, otros materiales, los reactivos y los dispositivos técnicos;



- el acondicionamiento, el etiquetado; y
- la distribución.

En el Anexo 2 se proporcionan las instrucciones técnicas para la inspección del procesamiento, el almacenamiento y la distribución.

#### **5.2.4 Reunión de clausura**

Una vez completada la inspección, el inspector deberá resumir las conclusiones en la reunión de clausura con los representantes del organismo, normalmente la PR y el director de calidad, así como cualquier funcionario invitado por la PR. La reunión de clausura es una parte importante de la inspección. Las deficiencias observadas durante la inspección se deberán describir claramente y, si lo exigiese el POE de la AC, se deberán entregar al organismo por escrito (en el Anexo 7 se incluye un formulario que puede utilizarse para tal fin). Se dará verbalmente una indicación de la gravedad de las deficiencias encontradas. Los hechos y las pruebas objetivas que respaldan las observaciones, especialmente con relación a las conclusiones más importantes o críticas, se deberán describir durante esta reunión. El organismo podrá, si lo desea, comentar las propuestas iniciales para tomar acciones para remediarlo. En la medida de lo posible, se deberán comunicar todas las observaciones en esta reunión para que el organismo pueda poner en marcha las medidas correctoras necesarias lo antes posible. Las deficiencias se comunicarán haciendo referencia al Real decreto y/o normativa específica de la comunidad. En caso de deficiencias graves que presenten un riesgo inmediato para la salud y seguridad de los pacientes, el cuerpo de inspectores debería disponer de la autoridad para solicitar la cuarentena inmediata y/o el cese del suministro de los tejidos o células humanos afectados y, en su caso, su retirada. En estas circunstancias especiales, se seguirán los POE pertinentes de la AC.

#### **5.2.5 Notas de inspección**

Los informes de inspección se basarán en las notas tomadas durante la inspección, que se deberán tratar conforme a las prácticas especificadas por la AC. En el Anexo 7 se incluye un Formulario de Observaciones de la Inspección que puede utilizarse para documentar las observaciones durante la inspección.

### **5.3 Procedimientos de inspección – Después de la inspección**

El alcance y las observaciones derivadas de la inspección se deberán describir en el informe escrito de inspección. En el Anexo 8 se muestra el formato estándar propuesto que incluye una clasificación estandarizada de deficiencias. A partir de este informe se pueden extraer las conclusiones para enviárselas al ET en una carta, aunque también se le puede enviar todo el informe, en función de los procedimientos internos de la AC.

El informe debe contener una referencia al DET con todas las correcciones del mismo anotadas durante la inspección, una descripción de la propia inspección y las observaciones y conclusiones del inspector.

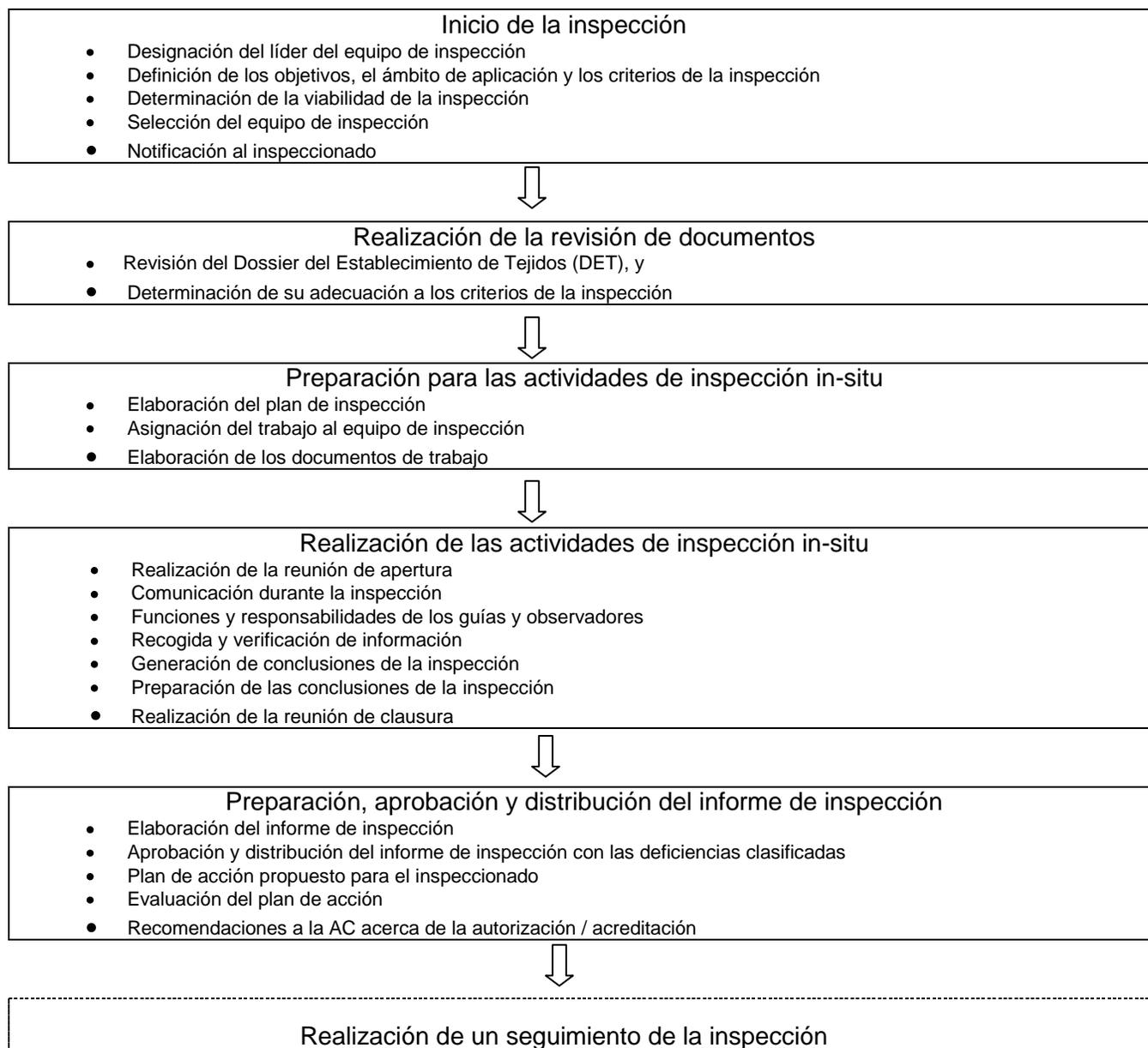
Las conclusiones deberán identificar claramente las deficiencias, clasificarlas como críticas, importantes u otras (según las definiciones indicadas al final del Anexo 8). Normalmente, esto se realiza en el cuerpo de inspectores para garantizar la coherencia con otras inspecciones. Se deberá



fijar la fecha en la que el ET deberá enviar las propuestas y un calendario para rectificar las deficiencias indicadas en el informe (plan de acción). Una vez recibido, los inspectores deberán evaluar el plan de acción propuesto y, sobre esa base, hacer una recomendación a la AC para la acreditación / designación / autorización indicando claramente si el ET cumple con el real decreto 1301/2006 y/o normativa específica de la Comunidad. El ET debe ser informado de la decisión por escrito. En algunos casos, el equipo de inspección podrá considerar necesario realizar una segunda visita (reinspección) o solicitar información adicional acerca de las medidas correctoras antes de hacer una recomendación de autorización. Las medidas tomadas por la AC dependerán de la naturaleza y del grado de deficiencia así como de la adecuación de las medidas correctoras en el contexto de las Directivas de la UE y del amplio conocimiento de la AC acerca de las prácticas existentes relacionadas con todos los tipos de ET.

En el Anexo 10 se propone un formato para el certificado de autorización del ET de acuerdo con con.el real decreto 1301/2006 y/o normativa específica de la Comunidad. Los Establecimientos de Tejidos deberán estar acreditados, designados o autorizados por una AC de acuerdo con el Artículo 8,14 y 26 del Real Decreto 1301/2006 a efectos de las actividades realizadas. Cualquier AC, a petición de otra AC, entregará una copia del certificado de autorización del ET.

La ilustración 1 resume el proceso de inspección.





## Anexo 1: Obtención y evaluación de donantes – Verificación de los requisitos técnicos

### Consideraciones generales para una inspección del establecimiento de obtención

La obtención de tejidos y células se realiza en centros de obtención debidamente autorizados, si bien los ET también pueden estar encargados de la obtención y evaluación de células y tejidos. La verificación de las prácticas de donación y obtención se puede realizar indirectamente auditando estos servicios en el ET o directamente realizando una inspección específica de las instalaciones del organismo en las que tienen lugar dichas actividades o centro extractor. Antes de proceder a la inspección, es recomendable documentarse e indagar en el registro de Biovigilancia oficial de la C. Autónoma, para conocer el número y tipo de incidentes y/o efectos adversos detectados y notificados, ocurridos en el proceso de donación /extracción y cribado de donantes fallecidos del centro/equipo extractor. El objetivo de la inspección es revisar al menos lo siguiente:

- la unidad implicada en la obtención (personal, formación y cualificación);
- el consentimiento de los donantes (o la familia del donante o su representante legal) de acuerdo con las normativas nacionales; los archivos deberán indicar cómo se ha obtenido el consentimiento;
- los archivos de donantes se deberán examinar para demostrar y comprobar la exactitud del historial del donante, los reconocimientos médicos, la evaluación y el análisis de la hemodilución;
- la extracción; POE, registros;
- las instalaciones donde se realice la extracción de tejidos o células (área especializada para donantes fallecidos, procedimientos de descontaminación y limpieza de la habitación, técnicas asépticas utilizadas, POE aplicados para evitar la contaminación cruzada, etc).;
- los instrumentos utilizados para la obtención (de uso único o si son reutilizables: descontaminación y esterilización mediante técnicas validadas);
- procedimientos aplicados para obtener muestras de sangre para análisis serológicos y/o PCR de los donantes, identificación y manipulación de muestras, evaluación de los análisis de laboratorio;
- acondicionamiento y etiquetado;
- el área en la que se almacenan temporalmente los tejidos o células antes de su envío y el transporte al ET (incluido el control de temperatura);
- el sistema de trazabilidad utilizado (por ejemplo, la codificación de los tejidos o células obtenidos);
- la documentación que acompaña a los tejidos o células al ET;
- cualquier reacción o efecto adversos que se haya producido durante la obtención de tejidos o células de donantes vivos.
- archivo de sueros de los donantes alogénicos

El inspector debe comprobar que la selección y la evaluación de donantes han sido realizadas por personal formado conforme a los POE y que se han descrito detalladamente en los registros. Habrá



POE para la verificación de la identidad del donante, el consentimiento del donante / familia del donante o representante legal (según lo exijan las normativas nacionales), la evaluación de criterios de selección para donantes fallecidos (a corazón parado o latiente) o vivos y la evaluación de las pruebas de laboratorio necesarias. Estos POE deberán reflejar todos los requisitos del real decreto 1301/2006 . Serán necesarias pruebas de todos los consentimientos exigidos por las leyes y normativas locales.

La selección de donantes y los registros de cribado serán revisados por el inspector para verificar que cumplen los requisitos relativos a: identidad del donante, detalles del consentimiento, requisitos de historial médico, evaluación de criterios de selección y riesgos de conducta, reconocimiento médico detallado y evaluación de los resultados de los análisis de laboratorio. Para donantes vivos, debe haber pruebas de que se han producido entrevistas personales y que en ellas se ha rellenado un cuestionario basado en los requisitos del real decreto 1301/2006. Para donantes fallecidos, se deberán indicar las fuentes de información alternativas utilizadas. El inspector deberá comprobar que se han registrado la causa, la hora y las circunstancias del fallecimiento. En el caso de donantes fallecidos, se deberá confirmar que se han cumplido los requisitos nacionales / locales para certificar el deceso antes de proceder a la obtención de tejidos. El inspector deberá revisar el archivo médico del donante para confirmar que se ha buscado la información adecuada para permitir la aplicación de los criterios de exclusión del Anexo II y III del real decreto 1301/2006. Por tanto, tendrá que seleccionar varios registros de donantes aleatoriamente para examinar las pruebas que se han examinado y aplicado correctamente todos los criterios de exclusión. En esta revisión se debe confirmar que:

- Se ha comprobado el historial de conducta del donante (sobre todo, si existe un mayor riesgo de transmisión de enfermedades).
- Se han detectado todos los indicios que puedan ser suficientes por sí mismos para excluir un donante, especialmente: tumores, infecciones, factores de riesgo de enfermedades transmisibles, traumatismos en el cuerpo del donante o cicatrices de operaciones recientes o antiguas.
- Todos los resultados de las pruebas biológicas se han obtenido de acuerdo con la directiva de la UE o cualquier normativa nacional relevante (en el caso de donantes fallecidos, las muestras de sangre se deberán obtener antes del fallecimiento, y, si no fuese posible, en las 24 horas posteriores al fallecimiento. En el caso de donantes vivos, las muestras de sangre se deberán obtener en el momento de la donación, y si no fuese posible, en los 7 días posteriores a la donación).
- Se han realizado las investigaciones pertinentes para garantizar que las muestras de sangre utilizadas para los análisis no están diluidas por transfusiones o infusiones previas, de manera que invaliden los resultados del análisis.



### Registro de donantes

Debe haber un registro de cada donante que contenga:

- (a) la identificación del donante (nombre, apellidos y fecha de nacimiento; si una madre y un hijo están involucrados en la donación, el nombre y la fecha de nacimiento de la madre y el nombre, si se sabe, y la fecha de nacimiento del niño);
- (b) edad, sexo, historial médico y de conducta (la información recogida deberá ser suficiente para permitir la aplicación de los criterios de exclusión, en su caso);
- (c) resultados del reconocimiento médico, en su caso;
- (d) fórmula de la hemodilución, en su caso;
- (e) el formulario de consentimiento / autorización, en su caso;
- (f) los datos clínicos, los resultados de las pruebas de laboratorio y los resultados de otras pruebas realizadas;
- (g) si se ha realizado una autopsia a un donante fallecido, los resultados deberán incluirse en el registro (en el caso de tejidos y células que no puedan almacenarse durante periodos prolongados, se deberá elaborar un informe preliminar de la autopsia);
- (h) para donantes de progenitores hematopoyéticos, se deberá documentar la adecuación del donante para el receptor escogido. Para donaciones no relacionadas, cuando el centro responsable de la obtención tenga un acceso limitado a los datos del receptor, el centro de trasplante deberá proporcionar datos relevantes del donante para confirmar su adecuación;
- (i) para donantes vivos, una valoración de cualquier posible riesgo para su propia salud (por ejemplo, estado físico de un donante de médula ósea para ser sometido a una anestesia general).

Los registros cumplirán las leyes de protección de datos y serán legibles y permanentes. Las medidas de protección de datos y confidencialidad se aplicarán de acuerdo con el Real Decreto 1301/2006

### Condiciones de extracción

El inspector deberá comprobar que la obtención de tejidos y células se realiza en salas adecuadas por personal formado, utilizando equipos cualificados y los métodos descritos detalladamente en los POE. Para donantes vivos, la obtención deberá realizarse en un entorno que garantice su salud, seguridad y privacidad. Todos los equipos e instrumentos utilizados se habilitarán y esterilizarán entre obtenciones, conforme a un método validado. Siempre que sea posible se utilizarán instrumentos estériles de un solo uso. Se emplearán técnicas asépticas en todo el procedimiento de obtención. Se deberán tomar muestras para análisis microbiológicos u otros análisis de control de la calidad cuando sea necesario conforme al POE aplicado.

Se elaborará un informe de obtención para cada obtención de tejidos o células, que le será enviado al ET. Este informe deberá contener, al menos:

- (a) la identificación, el nombre y la dirección del ET que recibirá las células / tejidos;
- (b) los datos de identificación del donante (incluido cómo y por quién ha sido identificado el donante);
- (c) la descripción e identificación de los tejidos y células obtenidos (incluidas muestras para análisis, si fuese necesario);
- (d) la identificación de la persona responsable de la sesión de obtención, incluida su firma;
- (e) la fecha, hora (en su caso, de inicio y final) y ubicación de la obtención, así como el procedimiento (POE) utilizado, incluida cualquier incidencia ocurrida; si fuese necesario, las



condiciones ambientales de las instalaciones de obtención (descripción del área física en la que tuvo lugar la obtención);

(f) la fecha, hora e identificación de la persona que ha obtenido las muestras para los análisis biológicos;

(g) para donantes fallecidos, tiempos y condiciones de conservación del cadáver, refrigerado (o no), hora de inicio y final de la conservación y la refrigeración;

(h) números de identificación / lote de los reactivos y soluciones de transporte utilizados.

Para donantes cadavéricos, el informe también deberá incluir la fecha y la hora del fallecimiento.

Si el espermatozoides se obtiene en casa, el informe de obtención deberá incluir exclusivamente lo siguiente:

(a) el nombre y la dirección del ET que recibirá las células / tejidos;

(b) la identificación del donante.

La fecha y la hora de la obtención se podrán incluir siempre que sea posible.

### **Transporte**

El inspector deberá comprobar que los procedimientos escritos que verifican las condiciones de transporte y acondicionamiento están validados y han sido aplicados. Asimismo, deberá examinar varios envases y sus etiquetas, y comprobar su adecuación y esterilización (envase primario) y si se ha mantenido la integridad y las condiciones necesarias de almacenamiento y/o transporte de los tejidos o células.

### **Evaluación de donantes**

Se deberá comprobar el cumplimiento de los requisitos de evaluación del real decreto 1301/2006 mediante:

- una visita de inspección al/los laboratorio/s de realización de tests complementarios, o
- un examen de certificación / acreditación para cada evaluación realizada. Este último deberá incluir pruebas de que las técnicas empleadas estaban validadas y que los laboratorios estaban acreditados, designados o autorizados por la AC o autoridades para realizar dichas evaluaciones.

Si el propio ET no realiza la evaluación, deberá firmar un contrato con un laboratorio acreditado, designado o autorizado por la AC o las autoridades pertinentes. Si el laboratorio está autorizado por una AC que no sea la AC de tejidos y células, los inspectores que realicen la inspección del ET deberán solicitar una copia del certificado de autorización o verificar con otra AC que cuente con la autorización adecuada para el cribado de donantes de tejidos y células. Los ET deberán confirmar que los laboratorios de evaluación contratados cumplen los requisitos, así como el mantenimiento de los requisitos mediante la participación en planes externos de evaluación de la calidad, siempre que sea posible. Los medios por los que se determine esta confirmación se deberán revisar durante la inspección del ET.

Durante la inspección, el inspector deberá:

- comprobar si la evaluación descrita en los procedimientos cumple los requisitos del real decreto 1301/2006
- examinar la evaluación realizada en la práctica y un número representativo de archivos de tejidos o células para comprobar que cumplen el real decreto 1301/2006, tal y como se indica en el DET.



## **Anexo 2: Procesamiento, almacenamiento y distribución – Verificación de los requisitos técnicos**

### **Inspección del procesamiento, almacenamiento y distribución durante una visita de inspección a un establecimiento de tejidos**

Los requisitos para el procesamiento, almacenamiento y distribución se detallan en el real decreto 1301/2006

El inspector deberá comprobar si la información suministrada en el DET es exacta y si los procesos aplicados son compatibles con el equipo y las instalaciones empleados por el ET.

Se recomiendan los siguientes métodos para verificar el cumplimiento de estos requisitos:

#### **1.0 Revisión de documentos**

- Revisión de los Procedimientos Operativos estandarizados.
- Revisión de los registros de procesamiento.
- Revisión de los resultados de la clasificación de las áreas de procesamiento (incluida una revisión de las pruebas documentadas que respaldan la clasificación comunicada).
- Revisión de los procedimientos y los datos para garantizar y demostrar el mantenimiento de la clasificación (incluido el recuento de partículas, el control microbiológico, los procedimientos para acceder al área restringida/controlada, incluida la vestimenta).
- Revisión de los procedimientos para garantizar que se evita la contaminación cruzada.
- Revisión de los procedimientos para garantizar un acceso restringido adecuado y la protección de los datos confidenciales.
- Se deberán solicitar, como mínimo, los siguientes documentos para su revisión:
  - Un registro de mantenimiento y calibración para una parte esencial del equipo de almacenamiento seleccionado por el equipo de inspección.
  - Un ejemplo de un documento que muestre la autorización de los tejidos o células para su traslado de cuarentena a distribución.

#### **2.0 Entrevistas con el personal**

- Entrevistas con el personal seleccionado para evaluar el conocimiento y la comprensión de los procedimientos.

#### **3.0 Observaciones y exámenes**

- Inspección del área de almacenamiento. Se prestará especial atención a:
  - Control de las condiciones físicas pertinentes (p. ej., temperatura, humedad).
  - Separación clara entre los tejidos o células en cuarentena y los “puestos en circulación para distribución”.
  - El sistema para autorizar y ejecutar la transferencia de tejidos o células de cuarentena a “disponibles” para distribución”.



- El sistema utilizado para la identificación y trazabilidad de los tejidos y células en cada paso del proceso (por ejemplo, etiquetado, sistema de identificación de tejidos)
- Control y manejo de los residuos biológicos peligrosos (área restringida, seguridad, manipulación, acondicionamiento y etiquetado, etc).
- Inspección del área de procesamiento (controlada). Se prestará especial atención a:
  - Flujo de personal, tejidos y células de partida, productos finales y residuos en el área.
  - Distribución, tamaño y funcionamiento de los vestuarios entre áreas clasificadas.
  - Procedimientos de cambio, vestimenta, lavado de manos, etc.
  - Adecuación de superficies, equipos, etc.
- Observación del procesamiento realizado, si es posible.
- Examen de las etiquetas, incluida la etiqueta del envase final del tejido o célula.
- Examen de los registros de supervisión de la temperatura de almacenamiento.
- Trazabilidad mediante la selección de tejidos y células terminados disponibles para distribución y la solicitud de información sobre:
  - el historial del donante,
  - la fecha y la hora en la que se realizó el procesamiento,
  - la identidad de la persona que lo realizó,
  - qué lotes de reactivos o aditivos se utilizaron y sus fechas de caducidad,
  - qué equipos se utilizaron, y en su caso, su estado de mantenimiento, cualificación,
  - especificaciones para todos los pasos de los procesos,
  - a qué condiciones ambientales se expusieron los tejidos o células (incluidas las ubicaciones de almacenamiento),
  - qué tipo de prueba microbiológica se realizó y cuáles fueron los resultados (incluidos los resultados del control microbiológico de los productos basados en células, tal y como lo estipula la Farmacopea Europea o mediante un control alternativo que la AC considere aceptable),
  - quién puso en circulación el tejido o célula y en qué se basó.
- Examen de la documentación de solicitudes y de los tejidos o células distribuidos.
- Examen de la información incluida en el envase emitida con los tejidos o células.
- Examen de los acuerdos con terceros que distribuyan tejidos o células en nombre del ET.
- Examen de las no conformidades registradas en el ET y las medidas correctoras y preventivas tomadas (mediante muestreo aleatorio).
- Examen de cualquier informe de efectos o reacciones adversos graves y las medidas correctoras asociadas.



### Anexo 3: Evaluación de los procesos de preparación

Los requisitos para la acreditación / designación / autorización de los procesos de preparación de tejidos y células se detallan en el real decreto 1301/2006.

Se recomienda que los procesos de preparación se evalúen de manera paralela a una inspección del ET cuando el proceso en cuestión sea complejo, innovador o exclusivo del ET. En este caso, se deberían evaluar sobre la base de una meticulosa revisión de la documentación antes de una inspección o en paralelo, utilizando un formulario como el Formato Común Propuesto para un Dossier del Proceso de Preparación del Anexo 9. Las conclusiones de dicha revisión se podrán confirmar durante una posterior inspección in-situ. Los procesos sencillos, bien establecidos y de aplicación general, se pueden evaluar correctamente durante una visita de inspección del ET. Los procesos que se enumeran en el Anexo 1 de la Normativa 1394/2007/EC sobre medicamentos terapéuticos avanzados, se excluyen de dicha normativa y están regulados, en su lugar, por las directivas de tejidos y células. Por tanto, estas guías se aplican a la evaluación de dichos procesos. Los procesos son los siguientes (aunque esta lista no es exhaustiva):

- Corte.
- Trituración.
- Moldeo.
- Centrifugación.
- Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
- Esterilización.
- Irradiación.
- Separación, concentración o purificación celular.
- Filtrado.
- Liofilización.
- Congelación.
- Criopreservación.
- Vitrificación.

Los tejidos y células manipulados que precisan procedimientos más complejos y no incluidos en la lista anterior, generalmente se regulan mediante la Normativa sobre medicamentos terapéuticos avanzados (ATMP).

Cuando se considere que un proceso que no esté sujeto a la ATMP es complejo, innovador o exclusivo y, por lo tanto, se deba evaluar por separado a una inspección del ET, se realizará por un mínimo de un asesor o inspector y, a menos que dicho asesor / inspector sea experto técnico en los pasos del proceso en cuestión, uno o más expertos del campo relacionado con el proceso examinado. Los expertos deberán consultar a otros especialistas en caso necesario (véase el apartado 2.6 para los requisitos relativos a la confidencialidad y los conflictos de interés).

Cuando se implante un proceso innovador o una modificación importante de un proceso, el ET deberá enviar un Dossier del proceso de preparación actualizado (o un nuevo anexo al DPP) para que el nuevo proceso sea autorizado.



### **Evaluación de los informes de validación**

Los establecimientos de tejidos deberán demostrar que los procedimientos críticos de procesamiento de tejidos y células han sido validados y que no provocan que los tejidos o células pierdan eficacia clínica ni puedan ser perjudiciales para el receptor / paciente. No se requiere una aprobación centralizada ni estudios que demuestren la eficacia clínica.

Se recuerda que el real decreto 1301/2006 en el Anexo I punto 3 a) 1º permite que los estudios de validación se basen en lo siguiente:

- estudios realizados por el propio establecimiento;
- datos de estudios publicados, o
- en la evaluación de los resultados clínicos de las células y tejidos que han sido distribuidos por el establecimiento.

Si la validación se basa en los estudios realizados por el propio establecimiento, los informes deberán incluir, al menos, los siguientes elementos:

- un plan de validación que especifique los parámetros críticos que se evaluarán y los límites de resultados aceptables para dichos parámetros;
- una metodología documentada;
- todos los resultados obtenidos en un formato claro con la interpretación pertinente;
- una declaración firmada de la aceptación o rechazo de la validación por el Director de Calidad o la Persona Responsable.

Si la validación se basa en datos de estudios publicados, deberán facilitarse las publicaciones para su revisión. En este caso, el ET deberá demostrar que puede reproducir eficazmente los procesos publicados con los mismos resultados en sus instalaciones (validación operativa). Se entregarán copias de los Procedimientos Operativos estandarizados y los resultados de la validación operativa para demostrar que el proceso es equivalente al aplicado en los estudios publicados. Si se han modificado o adaptado pasos concretos, se deberá confirmar mediante una validación aparte que estos cambios no han invalidado el método. Será necesaria una declaración firmada de la aceptación o rechazo de la validación por el Director de Calidad o la Persona Responsable.

Si la validación se basa en la evaluación retrospectiva de los resultados clínicos para los tejidos o células suministrados por el establecimiento (para procedimientos de procesamiento consolidados) se deberán aportar pruebas del número de injertos de tejidos o células implantados tras su procesamiento mediante el método revisado y el periodo de tiempo durante el que tuvieron lugar dichas implantaciones. Se deberá demostrar que, si en ese momento ya está implantado un sistema de vigilancia, los usuarios clínicos estaban informados del procedimiento para comunicar las reacciones adversas. Será necesaria una declaración firmada de la aceptación o rechazo de la validación por el Director de Calidad o la Persona Responsable.

### **Evaluación de los informes de valoración de riesgos**

Si se introduce un nuevo proceso de preparación, habitualmente, se habrán realizado evaluaciones de riesgos dentro del proceso de cambio. Véase el Anexo 4 en el que se detallan las guías acerca de la valoración de riesgos durante la inspección o durante la evaluación del proceso de preparación.



## Anexo 4: Evaluación de los informes de valoración de riesgos

En el real decreto 1301/2006, se recogen varios requisitos legales acerca de la ejecución de una valoración de riesgos al manipular tejidos o células para uso humano. Su trasplante a pacientes humanos implica un riesgo de transmisión de enfermedades que se puede reducir considerablemente adoptando medidas prácticas y científicas en el ET. Esto puede lograrse mediante la aplicación de nuevas técnicas o procedimientos revisados que estén actualizados con las mejores recomendaciones científicas.

Los programas de inspección deberán verificar si un ET o centro extractor cumple su tarea de realizar valoraciones de riesgos para determinar la disposición de los tejidos y células almacenados cuando se introducen nuevos criterios de evaluación o selección de donantes o cualquier paso de procesamiento considerablemente modificado que mejore la calidad o seguridad (Anexo IV, del real decreto 1301/2006). Este planteamiento tiene más importancia cuando en el proceso de inspección se identifican tejidos o células que fueron donados, evaluados y almacenados anteriormente conforme a normativas nacionales y/o prácticas nacionales previas y que es posible que no cumplan las Normativas vigentes. Por ejemplo, es posible que los requisitos de evaluación biológica, las prácticas de cribado de donantes o los sistemas de trazabilidad sean más exigentes en la actualidad que en el pasado. Excepcionalmente, en el caso de una disponibilidad limitada y que se espere un beneficio clínico, se podrá considerar el uso de los tejidos y células almacenados en circunstancias en las que se informe por completo a las partes de su estado y de las opciones terapéuticas alternativas.

Los inspectores deberán verificar si en la valoración de riesgos realizada en un ET se adoptó un enfoque metodológico para la evaluación científica de los elementos relacionados, de modo que se pueda tomar la decisión adecuada. Todos los planes de valoración de riesgos se deberán documentar con los siguientes elementos:

- el ámbito / circunstancias para realizar la evaluación;
- las personas asignadas al programa de trabajo;
- la identificación de los peligros asociados al ámbito / circunstancias;
- un cálculo de su gravedad (repercusiones) y probabilidad de que ocurran;
- el análisis de riesgos, la evaluación y las medidas de control para estos peligros;
- una justificación científica para la aceptación / rechazo de la decisión;
- un motivo para la aceptación del riesgo residual;
- una declaración de aceptación del riesgo residual por parte de la persona / partes responsables.

Asimismo, se podrá aplicar un enfoque similar para otras evaluaciones de riesgos con el fin de evaluar y respaldar las demás actividades del centro y las prácticas / sistemas adoptados para minimizar el riesgo de infección en los pacientes. Por ejemplo, puede resultar interesante para:

- la gestión de las prácticas / protocolos de selección de donantes;
- la recepción de tejidos o células en el ET;
- el almacenamiento intermedio de las donaciones que estén en espera de los resultados de las pruebas biológicas;



- la política de los sistemas de almacenamiento del material sospechoso o del que se tenga la seguridad que da positivo;
- la puesta en circulación formal de los tejidos y células procesados para su almacenamiento o distribución;
- los motivos para el uso en pacientes en casos excepcionales de distribución directa;
- la implantación de procesos nuevos o considerablemente modificados.

El alcance de un plan de gestión debe identificar y describir (por ejemplo, un organigrama) las principales actividades del ET y las circunstancias a las que se aplican las diferentes fases del plan. Todos los elementos del proceso de gestión de riesgos deben estar vinculados a las actividades autorizadas del ET. Los detalles deben especificar los riesgos conocidos y percibidos asociados a los diferentes tipos de células o tejidos. Se pueden incluir en un documento aparte o integrarse dentro del Sistema de Calidad.

En la Normativa para la Gestión de Riesgos a los dispositivos médicos (EN ISO 14971) y la Guía tripártita armonizada para la gestión de los riesgos de calidad (ICHQ9) se ofrecen guías informativas sobre la aplicación y herramientas para la valoración de riesgos.



## **Anexo 5: Importación / exportación – Verificación de los requisitos técnicos.**

### **Importación por los establecimientos de tejidos**

Si un ET importa de países terceros, la inspección de esta actividad deberá estar dirigida a:

- el motivo para decidir la importación;
- la naturaleza del contrato con la parte exportadora, es decir, si se trata de un acuerdo de suministro rutinario o un acuerdo “excepcional”.

#### *Importación rutinaria*

En este caso, la inspección deberá incluir el examen de la documentación relativa a la revisión por parte del ET importador de los sistemas de calidad y seguridad equivalentes en el establecimiento exportador. Deberá incluir lo siguiente:

- Documentación que describa los sistemas de calidad y seguridad generales del establecimiento exportador: organigrama, formación del personal, instalaciones, métodos de procesamiento, estudios de validación, sistema de trazabilidad, licencias y acreditaciones, etc.
- Documentación relativa a la revisión de la seguridad y calidad de cada lote individual de tejidos o células: Confirmación del tipo de evaluaciones realizadas y sus resultados, adecuación del donante, descripción de tejidos o células, contratos de transporte, etc.

#### *Importación “excepcional”*

En este caso, la inspección deberá incluir la inspección de la evaluación documentada del ET importador sobre la seguridad y calidad de los tejidos o células importados.

#### *Inspecciones a terceros países por las autoridades competentes de la UE*

Las Directivas de la UE otorgan responsabilidad a los ET para verificar que los organismos de los que importan tejidos o células funcionan conforme a normas de calidad y seguridad equivalentes a las detalladas en las Directivas. No obstante, en algunos casos, las AC podrán considerar necesario acudir a un proveedor de tejidos o células en un país tercero y realizar una inspección. Los criterios para realizar dicha inspección podrán incluir:

- Si varios ET están importando de un único establecimiento de un tercer país.
- Si se está importando un volumen elevado de tejidos o células de un único establecimiento de un tercer país.
- Si hay pruebas de un funcionamiento incorrecto en un establecimiento de un tercer país que esté importando a un ET de la UE.
- Si se ha asociado un EAG o una RAG a los tejidos o células en cuestión.

Las inspecciones a terceros países deberían realizarse conforme a las guías de la sección general del presente documento. El cuerpo de inspectores del país deberá ser informado de la inspección e invitado a acompañar al inspector, además de recibir una copia del informe.



Si una AC de un EM aprueba la importación desde un establecimiento determinado de un tercer país, se recomienda que el proceso en el que se basó la aprobación y el informe se compartan con otras AC de otros EM.

### **Autorización para importaciones con “Distribución directa”**

La distribución directa se define en el real decreto 1301/2006 e implica la distribución de tejidos o células directamente de un centro de recogida a un centro de trasplantes sin procesar el material. Como no hay ningún ET involucrado, en caso de distribución directa de un tercer país, la AC es la responsable de autorizar la importación y puede aplicar unos criterios más estrictos que los detallados en las directivas. La distribución directa se aplica fundamentalmente a los progenitores hematopoyéticos y, en algunos casos, a los tejidos y células para reproducción asistida. En algunos casos, la solicitud de autorización la realizará el centro clínico que aplicará el material y, en otros, un registro de trasplantes nacional o regional. En estos casos, la revisión por parte del médico que realizará el trasplante o el registro de trasplantes incluirá:

- Los motivos de la importación.
- La documentación del registro o del centro de trasplantes sobre los sistemas de seguridad y calidad equivalentes (incluido cualquier certificado / autorización vigente).
- Si faltase información o no se pudiese demostrar el cumplimiento total del real decreto 1301/2006 pero el centro de trasplantes deseara continuar, se revisará la valoración de riesgos documentada realizada por el centro de trasplantes (o registro).

Por lo general, la importación y entrega al centro de trasplantes o de fertilidad se permitirá en cuarentena y se deberá otorgar la autorización rápidamente, teniendo en cuenta la breve duración y la naturaleza exclusiva de los tejidos o células, así como el estado del receptor al que van dirigidos.

### **Exportación de tejidos y células por los establecimientos de tejidos**

Los requisitos para exportar tejidos y células fuera de la Unión Europea se incluyen en el Artículo 23 del real decreto 1301/2006.

La inspección de un ET que esté exportando tejidos a un tercer país debe incluir la verificación de que sólo se están exportando tejidos o células que cumplen los requisitos para la aplicación en seres humanos en la UE a países fuera de la UE, también para aplicación en seres humanos, a menos que se apliquen circunstancias especiales como la exportación para uso en un ensayo clínico aprobado con unos requisitos de seguridad y calidad específicos diferentes a los incluidos en las directivas de tejidos y células. Se deberá revisar un número representativo de registros para garantizar que se aplican los niveles de seguridad y calidad equivalentes a estos tejidos o células. Si los tejidos o células que no cumplen los requisitos normales se exportan sobre la base de una valoración de riesgos, se deberá hacer una revisión para garantizar que se ha hecho de la manera adecuada y que todas las partes involucradas tenían conocimiento de las deficiencias y aceptaron el riesgo: análisis de beneficios.



## Anexo 6: Formato común propuesto para un “Dossier del Establecimiento de Tejidos”

### Dossier del Establecimiento de Tejidos (DET)

Por favor, cumplimente un dossier para cada centro, si el ET tiene más de un centro.

Sección A – Información general		
Nombre completo del ET		
Dirección de correo del ET		
Número de teléfono		Número de fax
Dirección de correo electrónico:		
Resumen de actividad:	Marque las casillas pertinentes para indicar las actividades realizadas en el centro:	
<b>ACTIVIDAD:</b> Donación Obtención Evaluación Procesamiento Almacenamiento Distribución Importación Exportación	<b>TEJIDOS:</b> Musculoesquelético Cutáneo Cardíaco-valvulas Vascular Ocular Membrana Amniótica  Otros ..... .....  <b>CÉLULAS:</b> Médula ósea Células madre de sangre periférica Cordón umbilical  Otras células ..... .....	<b>PROCESOS (incluidos procesos contratados):</b> Corte. Trituración. Moldeo. Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas. Esterilización. Irradiación. Separación, concentración o purificación celular. Filtrado. Liofilización. Congelación. Criopreservación. Vitrificación. Secado Desmineralización Almacenamiento en medio de cultivo orgánico Almacenamiento a 4 °C Glicerolización (alta concentración) Reducción de volumen Centrifugado Otros ..... .....
Número / código de referencia de la autorización de procesamiento de la AC (si está disponible).		



## Sección B – Detalles de la actividad

Por favor, incluya un organigrama que describa toda la actividad del ET

¿Realiza la obtención el ET?	SÍ/NO (Si no lo hace, indique qué organismos de obtención suministran los tejidos / células al ET).
¿Realiza la evaluación de donantes el ET?	SÍ/NO (Si no lo hace, indique qué organismo realiza la evaluación de los donantes de tejidos / células).
Tipos de tejidos / células recibidos en el ET (de obtenciones propias u obtenciones de otros). (Enumérelos o adjúntelos por separado).	
Número de donantes de los que se han recibido tejidos / células en el ET durante el año anterior.	Vivos alogénicos (no relacionado, no pareja):  Vivos alogénicos (relacionado o pareja):  Vivo autólogo:  Fallecido:
Tipos de tejidos / células procesados por el ET. (Enumérelos o adjúntelos por separado).	



<p>¿Cómo se han validado los métodos de procesamiento aplicados para demostrar que no provocan la pérdida de eficacia clínica de los tejidos ni resultan tóxicos para el receptor? (No es necesario cumplimentar si se utiliza el Dossier del Proceso de Preparación).</p>	<p>a) ¿Mediante estudios realizados en su ET?</p> <hr/> <p>b) ¿Mediante estudios publicados?</p> <hr/> <p>c) ¿Mediante análisis retrospectivo de resultados clínicos?</p> <hr/> <p>d) Otros (especificar):</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>Métodos de evaluación del Control de Calidad aplicado a los tejidos o células</p>	<p>(Enumérelos o adjúntelos por separado)</p>
<p>Tipos de tejidos / células procesados: producto acabado (Enumérelos o adjúntelos por separado).</p>	
<p>¿Recibe el ET tejidos / células procesados / producto acabados de otros ET del mismo Estado miembro de la UE para distribución?</p>	<p>SÍ/NO (En caso afirmativo, indique qué tipo de tejido e incluya el nombre de los ET).</p>
<p>¿Recibe el ET tejidos / células procesados / producto acabado de otros ET de otros Estados Miembros de la UE para distribución?</p>	<p>SÍ/NO (En caso afirmativo, indique qué tipo de tejido / células e indique los países de origen y el nombre de los ET).</p>
<p>¿Importa el ET tejidos / células de fuera de la UE para distribución?</p>	<p>SÍ/NO (En caso afirmativo, indique qué tipo de tejido / células e indique los países de origen y el nombre de los ET).</p>
<p>Número de unidades de tejidos o células (paquetes individuales, bolsas, tubos o viales) distribuidos por el ET para aplicación en seres humanos durante el año anterior.</p>	



<b>Sección C - Personal</b>	
Nombre de la Persona Responsable tal y como se define en el real decreto 1301/2006 (Adjunte un curriculum vitae breve).	
Nombre del Director del ET (si es diferente del anterior). (Adjunte un curriculum vitae breve).	
Nombre del Médico Jefe (si es diferente del anterior). (Adjunte un curriculum vitae breve).	
Nombre del Director del Sistema de Calidad. (Adjunte un curriculum vitae breve).	
Nombre del Director de Procesamiento (en caso aplicable). (Adjunte un curriculum vitae breve).	
Número de empleados.	
Incluya un organigrama que identifique las funciones y la jerarquía (Insértelo en el espacio suministrado o adjúntelo por separado). Indique en el organigrama cuántas personas trabajan en la selección de donantes, la obtención, el procesamiento, el control de calidad, la garantía de calidad, la administración, el almacenamiento y el transporte.	



### Sección D - Instalaciones

Por favor, describa las instalaciones de procesamiento y almacenamiento. Indique el número de salas, sus dimensiones y la clasificación medioambiental, en caso aplicable.

(Adjunte un plano del área, las salas (numeradas), su uso, así como el personal, los tejidos o células, el material y el flujo de residuos).

### Sección E - Equipamiento

Por favor, enumere los equipos críticos de procesamiento y evaluación.

Describa el sistema utilizado para realizar la trazabilidad (en caso aplicable).



### Sección F – Contratos / Acuerdos con otros organismos

<p>¿Realiza algún tercero alguna actividad de la obtención a la distribución?</p>	<p>SÍ/NO (En caso afirmativo, indique los pasos y el nombre del organismo que actúa como tercero). Incluya copias de los acuerdos pertinentes.</p>
---	--

### Sección G – Transporte

<p>Por favor, describa los acuerdos vigentes para el transporte de cada tipo de tejidos o células desde la obtención hasta el ET.</p>	
<p>Por favor, describa los acuerdos vigentes para el transporte de cada tipo de tejidos o células desde el ET hasta el centro / unidad/ entidad responsable para la aplicación en seres humanos.</p>	

### Sección H – Notificación de Efectos y Reacciones Adversas

<p>Por favor, describa los acuerdos en vigor para la notificación y gestión de EAG y RAG.</p>	
---	--





## Anexo 7: Formato opcional propuesto para un “Formulario de conclusiones de inspección”

### FORMULARIO DE CONCLUSIONES DE INSPECCIÓN

AUTORIDAD COMPETENTE	“Nombre de la autoridad competente”
Nombre del inspector jefe	“nombre”
Unidad o departamento adjunto	“Unidad o departamento adjunto”
Nombre de los inspectores	“nombre”
Unidad o departamento adjunto	“Unidad o departamento adjunto”
Nombre del experto técnico (en caso aplicable)	“nombre”
Unidad o departamento adjunto	“Unidad o departamento adjunto”

ET INSPECCIONADO	“Dirección 1” “Dirección 2” “Número de teléfono” “Número de fax”
Nombre y dirección de la persona responsable	“nombre” “Número de teléfono” “Número de fax”
Fecha de la inspección	/_/_/___/___/___/___/___/___/___/___/

Personal

Evaluado durante esta inspección ■

No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios



Instalaciones	
Evaluado durante esta inspección ■	No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios

Materiales y equipamiento	
Evaluado durante esta inspección ■	No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios

Sistema de gestión de la calidad	
Evaluado durante esta inspección ■	No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios



Selección y evaluación de donantes. Obtención de tejidos

Evaluado durante esta inspección ■

No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios

Procesamiento, almacenamiento y distribución

Evaluado durante esta inspección ■

No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios

Control de calidad

Evaluado durante esta inspección ■

No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios



Distribución fuera del EM, importación y exportación

Evaluado durante esta inspección ■

No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios

Trazabilidad

Evaluado durante esta inspección ■

No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios

Acuerdos con terceros

Evaluado durante esta inspección ■

No evaluado durante esta inspección ■

Nº	Observación	Comentarios



Otros

Nº	Observación	Comentarios



## Anexo 8: Formato común propuesto para un “Informe de inspección del establecimiento de tejidos”

### Informe de inspección del establecimiento de tejidos

Cumplimente este formulario sustituyendo el texto en cursiva

Información general	
Nº de referencia del informe:	
Centro(s) inspeccionado(s):	<i>Nombre y dirección completa del centro inspeccionado.</i>
Resumen de actividad:	Marque las casillas pertinentes para indicar las actividades realizadas en el centro:
<b>ACTIVIDAD:</b> Donación Obtención Evaluación Procesamiento Almacenamiento Distribución Importación Exportación	<b>TEJIDOS:</b> Musculoesquelético Cutáneo Cardíaco-valvulas Vasculares Ocular Membrana Amniótica  Otros  ..... ..... <b>CÉLULAS:</b> Médula ósea Células madre de sangre periférica Cordón umbilical  Otras células ..... .....
	<b>PROCESOS (incluidos procesos contratados):</b> Corte. Trituración. Moldeo. Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas. Esterilización. Irradiación. Separación, concentración o purificación celular. Filtrado. Liofilización. Congelación. Criopreservación. Vitrificación. Secado Desmineralización Almacenamiento en medio de cultivo orgánico Almacenamiento a 4 °C Glicerolización (alta concentración) Reducción de volumen Centrifugado Otros  ..... .....
Fechas de la inspección: Inspectores:	<i>Fechas, mes, año</i>  <i>Nombre de los inspectores</i>  <i>Nombres de los expertos / asesores (en caso aplicable)</i>  <i>Nombre de las Autoridades Competentes</i>
Referencia de las Normativas empleadas en la inspección:	



Informe resumido de las actividades de inspección acometidas	
Introducción:	<p><i>Breve descripción del centro de obtención y/o el ET, y las actividades del centro (o referencia a un DET adjunto).</i></p> <p><i>Para inspecciones en países no pertenecientes a la CEE, se deberá indicar si se informó a la Autoridad Competente del país en el que se realizó la inspección acerca de la inspección, y si participó en la misma.</i></p> <p><i>Fecha de la inspección anterior.</i></p> <p><i>Nombre de los inspectores que participaron en la inspección anterior.</i></p> <p><i>Principales cambios desde la inspección anterior.</i></p>
Ámbito de la inspección:	<p><i>Breve descripción de la inspección (inspección relacionada con los procesos y/o inspección del Sistema de Calidad General, referencia a tejidos o células específicos, en su caso).</i></p> <p><i>El motivo de la inspección deberá especificarse (p. ej., aplicación de nuevo proceso, rutina, investigación de defectos en el producto, etc).</i></p>
Áreas / actividades inspeccionadas:	<p><i>Breve descripción de las áreas / actividades, se deberá especificar cada área / actividad.</i></p>
Áreas / actividades no inspeccionadas:	<p><i>En caso necesario, se deberá prestar atención a áreas o actividades que no se inspeccionen en esta ocasión.</i></p>
Personal entrevistado durante la inspección:	<p><i>El nombre y el puesto de los empleados clave entrevistados se deberán especificar aquí o en una lista adjunta.</i></p>
Resumen de conclusiones de la inspección desde la última inspección y medidas correctoras adoptadas	<p><i>Resuma las conclusiones anteriores y las medidas correctoras adoptadas.</i></p>



### Conclusiones del inspector sobre la inspección, incluidas las deficiencias

Esta sección permite vincular las conclusiones a las deficiencias y explicar la clasificación.

Requisitos de obtención y evaluación de donantes, tal y como se detalla en la Directiva 2006/17/EC	
Criterios de selección para donantes de tejidos y/o células, tal y como se indica en los anexos II, y IV del real decreto 1301/2006	<i>Describe las conclusiones para cada tipo de donante (fallecido, vivo, pareja (uso directo o indirecto), no pareja).</i>
Pruebas de laboratorio necesarias para donantes, tal y como se indica en el Anexo III del real decreto 1301/2006	
Procedimiento de donación y obtención de células y/o tejidos.	
Recepción en el ET de tejidos, tal y como se indica en el anexo V del Real decreto 1301/2006	
Requisitos de acreditación, designación o autorización de los establecimientos de tejidos tal y como se indica en el Anexo I del real decreto 1301/2006	
Organización y dirección	
Personal	
Equipo y materiales	
Instalaciones	
Documentación y registros	
Contratos con terceros	
Revisión de la calidad	
Procesamiento	



Almacenamiento y puesta en circulación de los tejidos o células	
Etiquetado final para distribución y etiquetado externo del contenedor de envío	
Transporte	
Distribución y retirada	
Gestión de EAG / RAG	
Información acerca de los datos mínimos del donante / receptor que deben guardarse tal y como lo exige el Anexo VI del real decreto 1301/2006	<i>por los ET y organismos responsables de la aplicación en seres humanos</i>
Sistema de codificación	
Importación / exportación.	
Otras cuestiones específicas identificadas:	<i>p. ej., cambios futuros importantes anunciados por el ET</i>
<b>Conclusiones</b>	
Dossier del Establecimiento de Tejidos:	<i>Evaluación del DET; fecha del DET</i>
Anexos adjuntos:	<i>Lista de los anexos adjuntos</i>
Lista de deficiencias clasificadas en críticas, importantes y otras (véanse las definiciones al final de este formulario):	<i>Se deberán indicar todas las deficiencias y mencionar la legislación nacional pertinente que traslada las Directivas de la UE.  Se deberán incluir todas las deficiencias aunque se hayan tomado medidas correctoras inmediatamente.  Se deberá solicitar al ET que informe al cuerpo de inspectores acerca del calendario propuesto para las correcciones y su</i>



	<p><i>progreso.</i></p> <p><i>Las deficiencias se clasificarán conforme a las definiciones al final de este documento.</i></p>
Recomendaciones:	<p><i>A la Autoridad Competente / de Ejecución del centro inspeccionado.</i></p>
Resumen y conclusiones	<p><i>Los inspectores deberán indicar si, dentro del ámbito de la inspección, el ET funciona de acuerdo con el real decreto 1301/2006, siempre que, en caso aplicable, se apliquen medidas correctoras adecuadas y se mencione cualquier otro elemento para alertar a la autoridad solicitante. Se podrá hacer referencia a las conclusiones registradas en otros documentos, en función de los procedimientos nacionales.</i></p>
Nombres:  Firmas:  Organismos:  Fecha:  Distribución del informe:	<p><i>El informe de inspección deberá ser firmado por los inspectores / asesores que hayan participado en la misma, e incluirá la fecha.</i></p>

#### Definición de deficiencias significativas

##### 1. DEFICIENCIA CRÍTICA

Aquella deficiencia que suponga un riesgo directo importante de causar daños a un receptor, paciente o donante vivo.

##### 2. Deficiencia IMPORTANTE:

Una deficiencia no crítica:

que suponga un riesgo indirecto para la seguridad de un donante o receptor debido a que la obtención y/o distribución de tejidos o células no cumpla con los requisitos de la autorización del ET, de la autorización de procesos o con los procedimientos de calidad y seguridad del propio ET;

o

que suponga una deficiencia importante en virtud del real decreto 1301/2006 o *normativa autonómica* que indique un fallo en la ejecución de los procedimientos adecuados en la validación de disponibilidad para distribución de los tejidos o células o un incumplimiento por parte de la Persona Responsable de sus obligaciones legales;

o



una combinación de varias “otras” deficiencias, que por si solas no sean importantes, pero que en conjunto supongan una deficiencia importante y deban ser explicadas y notificadas como tal;

3. OTRA deficiencia:

Una deficiencia que no pueda ser clasificada como crítica o importante, pero que indique una desviación de las buenas prácticas.



## Anexo 9: Formato Común Propuesto para un Dossier de Procesamiento (DP) Dossier de Procesamiento

### Sección A – Información del establecimiento de tejidos

Nombre completo del ET	
Nombre de la Persona Responsable	
Dirección de correo del ET	
Número de teléfono	Número de fax
Dirección de correo electrónico	

### Sección B – Procesamiento – Información general

Nombre del procesamiento	
Descripción de los tejidos o células a los que se aplicará este procesamiento	
Detalles de cualquier requisito específico adicional de evaluación o selección de donantes que deba aplicarse a los donantes de tejidos o células procesados de esta manera.	
Detalles de cualquier requisito específico de obtención que deban aplicarse para la obtención de tejidos o células procesados de esta manera.	
Realice una breve descripción del procesamiento en cuestión. (Adjunte un organigrama que describa el proceso).	







## Anexo 10: Formato común propuesto para un certificado de autorización.

### Formato común propuesto para un certificado de autorización de establecimiento de tejidos

Datos del establecimiento de tejidos	
Número de registro / autorización	
Nombre del titular del registro / autorización	
Nombre del ET	
Dirección de los centros del ET (Deberán incluirse todos los centros autorizados si no están cubiertos por licencias distintas).	
Domicilio social del titular del registro / autorización	

Ámbito de autorización	
Base legal de autorización	
Fecha de vencimiento del registro / autorización (si fuese aplicable en virtud de las normativas nacionales).	
Actividades autorizadas:	Marque las casillas pertinentes para indicar las actividades que están autorizadas en el centro:
<b>ACTIVIDAD:</b> Obtención Exámenes virológicos mediante serología Exámenes virológicos mediante PCR Examen del control de calidad Procesamiento Almacenamiento Acondicionamiento Validación como disponible para distribución Distribución Importación Exportación Examen del control de calidad (esterilidad)  Examen del control de calidad (no esterilidad) Examen del control de calidad (otros)	<b>TEJIDOS:</b>  Musculoesquelético Cutáneo Cardíaco-valvulas Vasculares Ocular Membrana Amniótica  Otros ..... ..... <b>CÉLULAS:</b> Médula ósea Células madre de sangre periférica Cordón umbilical Células reproductoras  Otras células .....



¿Alguna restricción o nota aclaratoria relativa al ámbito de estas actividades?	
---	--

Nombre del funcionario de la AC	Firma del funcionario de la AC	Fecha	Sello de la AC



## Anexo 11: Documentos consultados para la elaboración de estas guías

### Documentos elaborados por las autoridades reguladoras

Agence de la Biomedecine (ABM), *Guidance on inspection of centres for assisted conception* (borrador).

AFSSAPS, *Guidance for tissue and cell bank inspection (Aide Memoire for the Inspection of Tissue and Cell Banks, 2004; Inspection Guidelines Relative to the Procurement of HSC and Mononuclear Blood Cells; Sub-Guidelines Relative to the Inspection of the Procurement of Cells from Umbilical Cord Blood, 2007.*

Documentos de las Autoridades Competentes belgas:

- *Aide-memoire for tissue bank inspection*, abril de 2006.
- *Site Master File for tissue and cell banks.*

Centro Nacional de Trasplantes, Italia (CNT), *Guidance for tissue bank inspection (Guidelines on the Conduct of Inspections, 2005*, el formulario previo a la inspección y la lista de control de inspección del banco de piel, a modo de ejemplo).

Documentos de orientación para la inspección, BPF de la EMEA, *CoCP (Compilation of Community Procedures) Inspection Conduct (EMEA/INS/GMP/313513/2006) and report writing (EMEA/INS/GMP/313539/2006).*

EN ISO 14971:2007 Dispositivos Médicos. Aplicación de la Gestión de Riesgos a los dispositivos médicos, *FDA Compliance Programme Guidance Manual, 2005.*

Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), Reino Unido – tejidos y células para la reproducción asistida ([www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk)):

- información sobre su sistema
- cuestionario previo a la inspección.

Human Tissue Authority (HTA), Reino Unido, *Inspection Site Visits: Manual for Specialist Assessors (2006)* y *Guidance for Designated Individuals (2006).*

Irish Medicines Board, *Aide Memoire 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.*

Guías ISO para la auditorías de sistemas de gestión de la calidad y ambiental (ISO 19011).



Consejo de Control de Medicamentos, Departamento de Salud, Sudáfrica, *Guidelines for the preparation of Site Master File*.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido, *Consultation on a risk-based inspection programme for good practice inspections*.

RCIF, *Guidance for Blood Establishments*, 2004.

RCIF, *Standard Operating Procedure* (pi 026-1, octubre de 2006) *Qualification and training of inspectors in the field of human blood, tissues and cells*.

Documentos elaborados por Sociedades Profesionales o Proyectos  
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 – Proyecto SANCO) - *Tissue Bank Audit Guidelines*, 2007

JACIE, *Inspection Manual*, 2004

*Tissue Bank Evaluation Guidance*, utilizado por la Agencia Internacional de Energía Atómica en sus análisis de bancos de tejido de todo el mundo respaldados por su programa



## Anexo 12: Abreviaturas y Glosario

AC	Autoridad Competente
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
UE	Unión Europea
BPF	Directiva 2003/94/EC sobre Buenas Prácticas de Fabricación
CMH	Progenitores hematopoyéticos
CIA	Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano
ISCI	Inyección Espermática Intracitoplasmática
ISO	Organización Internacional de Normalización (International Standards Organisation)
IUI	Inseminación Intrauterina
FIV	Fecundación In-Vitro
EM	Estado miembro de la Unión Europea
PCR	Técnica de Amplificación de Ácidos Nucleicos
RCIF	Régimen de Cooperación de la Inspección Farmacéutica
GC	Garantía de Calidad
PR	Persona Responsable
EAG	Efecto Adverso Grave
RAG	Reacción Adversa Grave
POE	Procedimientos Operativos estandarizados
DET	Dossier del Establecimiento de Tejidos

	Definición	Fuente
Auditoría	Análisis documentado de procedimientos, registros, funciones del personal, equipos, materiales, instalaciones y/o proveedores para evaluar el cumplimiento de los POE, las normas o leyes gubernamentales y las normativas, realizado por homólogos de la profesión, auditores internos de sistemas de calidad o auditores de organismos de certificación.	Adaptado del <i>Council of Europe Guide for Safety and Quality Assurance for Organs, Tissue and Cells for Transplantation</i> , 3 <sup>a</sup> ed., Council of Europe Publishing, enero de 2007
Células	las células individuales de origen humano o los grupos celulares de origen humano cuando no estén unidos por ninguna forma de tejido conectivo.	Real Decreto 1301/2006
Crítico	hecho, acción o evento que potencialmente puede tener efecto sobre la calidad y la seguridad de las células y tejidos.	Real Decreto 1301/2006
Distribución	transporte y entrega de tejidos o células destinados a ser aplicados en el ser humano..	Real Decreto 1301/2006



Donación	el hecho de donar tejidos o células humanos destinados a ser aplicados en el ser humano..	Real Decreto 1301/2006
Donante	Toda fuente humana, viva o muerta, de células o tejidos humanos.	Real Decreto 1301/2006
Experto	Persona con la cualificación y experiencia adecuadas para ofrecer asesoramiento técnico a un inspector de la AC.	Grupo de redacción de las guías
Aplicación en el ser humano	cualquier actividad que implique el uso de células o tejidos en un receptor humano y/o en aplicaciones extracorporales (se engloban las actividades de implantar, infundir, injertar, aplicar o trasplantar)..	Real Decreto 1301/2006
Inspección	Evaluación y control in-situ del cumplimiento de las directivas, principios y normativas nacionales sobre tejidos y células de la UE, realizados por funcionarios de las Autoridades Comunitarias Competentes.	Adaptado de la Recopilación de procedimientos comunitarios sobre inspecciones e intercambio de información, publicado en nombre de la Comisión Europea por la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos). Realización de Inspecciones de los Fabricantes Farmacéuticos.
Centro o unidad de implante o aplicación en humanos:	establecimiento sanitario, unidad hospitalaria o cualquier otra institución que lleve a cabo actividades de aplicación de células o tejidos humanos en humanos	Real Decreto 1301/2006
Donación en la pareja	la cesión de células reproductoras de un hombre a una mujer de una misma pareja que declaran mantener una relación física íntima.	Real Decreto 1301/2006
Procesamiento	operación u operaciones que implican la preparación, manipulación, preservación y acondicionamiento de los tejidos y las células destinados a su aplicación en el ser humano.	Real Decreto 1301/2006
Preservación	utilización de agentes químicos, alteración de las condiciones medioambientales o aplicación de otros medios durante el procesamiento de los tejidos o células, a fin de impedir o retrasar el deterioro biológico o físico de los mismos.	Real Decreto 1301/2006
Obtención	proceso por el que se puede disponer de células y/o tejidos humanos con la finalidad a que se refiere este real decreto. .	Real Decreto 1301/2006



Centro o unidad de obtención	Establecimiento sanitario, unidad hospitalaria o cualquier otra institución que lleve a cabo actividades de obtención y extracción de tejidos o células, o que puede posibilitar la recogida y utilización de residuos quirúrgicos con las finalidades que establece esta norma, y que no precise ser autorizado como establecimiento de tejidos	Real Decreto 1301/2006
Sistema de calidad	comprende la estructura orgánica, la definición de responsabilidades, los procedimientos, procesos y recursos, que se destinan a desarrollar la gestión de la calidad. Incluye cualquier actividad que contribuya a la calidad total de forma directa o indirecta.	Real Decreto 1301/2006
Células reproductoras	aquellas células o tejidos que puedan ser utilizados para la reproducción humana asistida..	Real Decreto 1301/2006
Efecto adverso grave	cualquier hecho desfavorable vinculado a la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos que pueda conducir a la transmisión de una enfermedad, a la muerte del paciente, o a estados que hagan peligrar su vida, a minusvalías o incapacidades o que puedan dar lugar a hospitalización o enfermedad o la pueda prolongar	Real Decreto 1301/2006
Reacción adversa grave	respuesta inesperada del donante o del receptor, incluida una enfermedad transmisible, asociada a la obtención o aplicación en el ser humano de tejidos y células, que resulte mortal, potencialmente mortal, discapacitante, que produzca invalidez o incapacidad, o que dé lugar a hospitalización o enfermedad o que las prolongue.	Real Decreto 1301/2006
Procedimientos operativos estandarizados (POE):	instrucciones de trabajo documentadas y autorizadas que describen cómo llevar a cabo actividades o realizar test que habitualmente no se describen en los planes de trabajo o las normas de buenas prácticas.	Real Decreto 1301/2006



	.	
Almacenamiento	mantenimiento de las células o tejidos bajo condiciones controladas y apropiadas hasta su distribución..	Real Decreto 1301/2006
Terceros países	Cualquier país que no sea un Estado Miembro de la UE.	Comisión Europea ec.europa.eu
Tercero	Cualquier organización que preste un servicio a un organismo de obtención o un ET de acuerdo con un contrato o acuerdo escrito. Incluye los laboratorios de evaluación de donantes o tejidos, los esterilizadores contratados y los hospitales usuarios que almacenen tejidos o células pendientes de aplicación en el ser humano.	Grupo de redacción de las guías
Tejido	toda parte constituyente del cuerpo humano formada por células unidas por algún tipo de tejido conectivo.	Real Decreto 1301/2006
Establecimiento de tejidos	banco de tejidos, unidad de un hospital o cualquier otro centro donde se lleven a cabo actividades de procesamiento, preservación, almacenamiento o distribución de células y tejidos humanos después de su obtención y hasta su utilización o aplicación en humanos. El establecimiento de tejidos también puede estar encargado de la obtención y evaluación de tejidos y células.	Real Decreto 1301/2006
Trazabilidad	capacidad para ubicar, localizar e identificar las células y/o tejidos en cualquier paso del proceso desde la donación, la obtención, el procesamiento, la evaluación, el almacenamiento y la distribución hasta llegar al receptor o hasta ser desestimados y/o destruidos, lo que lleva consigo la capacidad de identificar al donante, el establecimiento de tejidos y la instalación que recibe, procesa o almacena los tejidos o células, así como la capacidad de identificar al receptor o receptores en los que se apliquen los tejidos o células. La trazabilidad cubre, asimismo, la capacidad de localizar e identificar cualquier dato relevante de los productos y materiales que van a estar en	Real Decreto 1301/2006



	contacto directo con las células y/o tejidos y que puedan afectar a la calidad y seguridad de los mismos.	
Validación (o “cualificación”, si se trata de equipos o instalaciones)	evidencia documental que prueba, con un elevado nivel de garantía, que un determinado proceso, equipo o parte de un equipo o condición ambiental acaba produciendo, de forma consistente y reproducible, un determinado producto que cumple las especificaciones, cualidades y atributos que se habían predeterminado. Un proceso es validado con vistas a probar su efectividad para un uso determinado.	Real Decreto 1301/2006



## Anexo 13: Grupo de redacción y organismos contribuidores

### Por parte del Eustite

#### Grupo de redacción

Nombre	Organismo
Johann Kurz	Ministerio Federal de Salud, Familia y Juventud de Austria
Thérèse Hornez	Agence de la Biomédecine, Francia
Fewzi Teskrat	Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produit di Santé, Francia
Jan Koller	Hospital Universitario de Bratislava, Eslovaquia
Deirdre Fehily	Centro Nazionale Trapianti, Italia

#### Socios del proyecto

Centro Nazionale Trapianti, Italia
Ministerio Federal de Salud, Familia y Juventud de Austria
Bulgarian Executive Agency for Transplantation
Danish Medicines Agency
Irish Medicines Board
Agence de la Biomédecine, France
Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produit di Santé, Francia
Organización Nacional de Trasplantes, España
Hospital Universitario de Bratislava, Eslovaquia
National Centre for Tissue and Cell Banking, Polonia
Human Fertilisation and Embryology Authority, Reino Unido
Organización Mundial de la Salud, Suiza

#### Organizaciones que han aportado comentarios a los borradores de este documento

Agence de la Biomédecine, Francia
Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produit di Santé, Francia
Centro Nazionale Trapianti, Italia
Danish Medicines Agency
Executive Agency for Transplantation, Bulgaria
Federal Agency for Medicines and Health Products, Bélgica
Human Fertilisation and Embryology Authority, Reino Unido
Human Tissue Authority, Reino Unido
Irish Medicines Board
Latvian Health Statistics and Medical Technologies State Agency
National Institute for Public Health and the Environment, Países Bajos
Swedish National Board of Health and Welfare
Hospital Universitario de Bratislava, Eslovaquia
U.S. FDA CBER, Office of Compliance and Biologics Quality



## Por parte del Grupo de Inspección de la Comisión de Trasplantes

Nombre	Organismo
Marina Alvarez	Organización Nacional de Trasplantes
Pablo Castro	Coordinación Autonómica de Andalucía
M <sup>a</sup> Jesús Félix	OCATT
Gregorio Garrido	Organización Nacional de Trasplantes
Jacinto Sánchez	Coordinación Autonómica de Galicia
Mar Sánchez	Coordinación Autonómica de Castilla la Mancha
Mercedes Terrasa	Coordinación Autonómica de Baleares