

SMĚRNICE KOMISE 2006/17/ES**ze dne 8. února 2006,****kteřou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o určité technické požadavky na darování, opatrování a vyšetřování lidských tkání a buněk****(Text s významem pro EHP)**

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství, a zejména na čl. 152 odst. 4 písm. a) této smlouvy,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/23/EC ze dne 31. března 2004 o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, opatrování, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk⁽¹⁾ a zejména na čl. 28 písm. b), d), e), f) a i) uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Směrnice 2004/23/ES stanoví jakostní a bezpečnostní normy pro darování, opatrování a vyšetřování všech lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a pro vyšetřování přípravků získaných z lidských tkání a buněk určených k použití u člověka s cílem zajistit vysokou úroveň ochrany lidského zdraví.
- (2) S cílem předcházet přenosu nemocí lidskými tkáněmi a buňkami určenými k použití u člověka a zajistit stejnou úroveň jakosti a bezpečnosti vyžaduje směrnice 2004/23/ES, aby byly stanoveny zvláštní technické požadavky pro každou z etap postupu použití lidských tkání a buněk.
- (3) Užití tkání a buněk pro použití v lidském těle může u příjemce znamenat riziko přenosu nemoci a další případné nežádoucí účinky. Toto riziko lze snížit pečlivým výběrem dárce, vyšetřením každého dárce a uplatněním postupů opatrování tkání a buněk, které jsou v souladu s předpisy a postupy stanovenými a aktualizovanými na základě nejlepších dostupných vědeckých poznatků. Proto by všechny tkáně a buňky včetně těch, které jsou použity jako výchozí surovina pro výrobu léčivých přípravků k použití ve Společenství, měly splňovat požadavky na jakost a bezpečnost stanovené v této směrnici.
- (4) Z důvodu specifické povahy použití mají reprodukční buňky zvláštní charakteristiky jakosti a bezpečnosti, které je třeba zohlednit v této směrnici.
- (5) Pokud jde o darování reprodukčních buněk mezi partnery, kteří mají intimní fyzický vztah, je opodstatněné vyžadovat méně přísná biologická vyšetření, neboť v tomto případě je riziko pro příjemce považováno za

menší než u darování od třetí osoby. Ve snaze minimalizovat riziko křížové kontaminace proto budou biologická vyšetření dárce nezbytná pouze v případě, že budou darované buňky zpracovány, kultivovány nebo skladovány.

- (6) Tato směrnice vychází z mezinárodních zkušeností získaných při rozsáhlých konzultacích, Příručky Rady Evropy o bezpečnosti a zabezpečení jakosti orgánů, tkání a buněk, Evropské úmluvy o lidských právech, Úmluvy na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny Rady Evropy, tj. Úmluva o lidských právech a biomedicině (Oviedo, 4.IV.1997), a jejich dalších protokolů a doporučení Světové zdravotnické organizace. Zejména s ohledem na další biologická vyšetření dárců pocházejících z oblastí s vysokým výskytem specifických nemocí nebo dárců, jejichž sexuální partneři nebo rodiče pocházejí z oblastí s vysokým výskytem nemocí, budou členské státy vycházet ze stávajících mezinárodních vědeckých znalostí. Směrnice je v souladu se základními zásadami stanovenými v Evropské chartě základních práv.
- (7) Opatření stanovené touto směrnicí jsou v souladu se stanoviskem výboru zřízeného směrnicí 2004/23/ES,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Definice

Pro účely této směrnice se:

- a) „reprodukčními buňkami“ rozumí všechny tkáně a buňky určené k účelům asistované reprodukce;
- b) „darováním mezi partnery“ rozumí darování reprodukčních buněk mezi mužem a ženou, kteří prohlásí, že mají intimní fyzický vztah;
- c) „přímým použitím“ rozumí jakýkoli postup, při němž jsou buňky darovány a použity bez skladování;
- d) „systémem jakosti“ rozumí organizační struktura, stanovené povinnosti, postupy, procesy a zdroje k provádění řízení jakosti; zahrnuje všechny činnosti, které přímo či nepřímo přispívají k jakosti;

⁽¹⁾ Úř. věst. L 102, 7.4.2004, s. 48.

- e) „standardními pracovními postupy“ (SOP) rozumí písemné pokyny popisující jednotlivé etapy specifického postupu včetně materiálů a metod, které mají být použity, a očekávaný konečný přípravek;
- f) „validací“ (nebo „kvalifikací“ v případě zařízení nebo prostředí) rozumí vytvoření dokumentovaného důkazu, který poskytuje vysokou záruku, že určitý proces, standardní pracovní postup, částí zařízení nebo prostředí konzistentně vytvoří produkt, který splňuje předem stanovené specifikace a atributy jakosti; proces je validován s cílem vyhodnotit výkonnost systému z hlediska jeho účinnosti pro zamýšlené použití;
- g) „sledovatelností“ rozumí schopnost zjistit místo, kde se nachází, a identifikovat tkáň/buňku během každé etapy od opatření, přes zpracování, vyšetřování a skladování až po distribuci příjemci nebo likvidaci, což zahrnuje také schopnost identifikovat dárce a tkáňové zařízení nebo výrobní zařízení, které tkáň/buňky přijímá, zpracovává nebo skladuje, a schopnost identifikovat příjemce ve zdravotnickém zařízení používajícím/zdravotnických zařízeních používajících tkáň/buňky u příjemce/příjemců; sledovatelnost zahrnuje také schopnost najít a identifikovat všechny potřebné údaje týkající se přípravků a materiálů, které přicházejí do kontaktu s těmito tkáněmi/buňkami;
- h) „organizací provádějící opatřování“ rozumí zdravotnické zařízení nebo jednotka nemocnice nebo jiný subjekt, který provozuje opatřování lidských tkání a buněk a který nemusí být akreditován, určen, oprávněn nebo povolen jako tkáňové zařízení.

Článek 2

Požadavky na opatřování lidských tkání a buněk

1. S výjimkou darování reprodukčních buněk k přímému použití mezi partnery zajistí členské státy, aby byla pro opatřování lidských tkání a buněk udělena akreditace, určení, oprávnění nebo povolení pouze v případě splnění požadavků stanovených v odstavcích 2 až 12.
2. Opatřování lidských tkání a buněk provádějí osoby, které úspěšně dokončily vzdělávací program stanovený klinickým týmem specializujícím se na tkáň a buňky, které mají být opatřeny, nebo tkáňové zařízení, které má oprávnění k opatřování.
3. Tkáňové zařízení nebo organizace provádějící opatřování mají písemné dohody se zaměstnanci nebo klinickými týmy odpovědnými za výběr dárce, pokud je nezaměstnává tato orga-

nizace nebo zařízení, přičemž tyto dohody určují postupy, které je třeba dodržovat pro zajištění souladu s kritérii výběru dárců stanovenými v příloze I.

4. Tkáňové zařízení nebo organizace provádějící opatřování mají písemné dohody se zaměstnanci nebo klinickými týmy odpovědnými za opatřování tkání/buněk, pokud je nezaměstnává tato organizace nebo zařízení, přičemž tyto dohody určují typ/typy tkání a/nebo buněk a/nebo vzorků k vyšetření, které mají být zajištěny, a protokoly, které se mají dodržet.

5. Existují standardní pracovní postupy (SOP) pro ověření:

- a) identita dárce;
- b) podrobnosti o souhlasu dárce nebo jeho rodiny;
- c) hodnocení kritérií výběru dárce upřesněných v článku 3;
- d) hodnocení laboratorních vyšetření požadovaných u dárců upřesněných v článku 4.

V souladu s článkem 5 této směrnice rovněž existují standardní pracovní postupy pro opatřování, balení, označování a přepravu tkání a buněk na místo určení v tkáňovém zařízení nebo klinickému týmu odpovědnému za jejich použití v případě přímé distribuce tkání a buněk, nebo do laboratoře k vyšetření v případě vzorků tkání/buněk.

6. V souladu s článkem 5 je opatřování provedeno ve vhodných zařízeních na základě postupů, které minimalizují bakteriální nebo jinou kontaminaci opatřených tkání a buněk.

7. Materiály a vybavení pro opatřování jsou spravovány v souladu s normami a specifikacemi stanovenými v příloze IV oddílu 1.3 s náležitým ohledem na pro ně významné vnitrostátní a mezinárodní předpisy, normy a pokyny pro sterilizaci léčiv a zdravotnických prostředků. K opatřování tkání a buněk se použijí kvalifikované a sterilní nástroje a prostředky.

8. Opatřování tkání a buněk žijících dárců probíhá v prostředí, které zaručuje jejich zdraví, bezpečnost a soukromí.

9. Kde to je třeba, jsou k dispozici zaměstnanci a vybavení nezbytné k rekonstrukci těla zemřelého dárce. Rekonstrukce musí být dokonale dokončena.

10. Postupy opatřování tkání a buněk probíhají v souladu s požadavky stanovenými v článku 5.

11. Během opatrování tkání a buněk nebo v tkáňovém zařízení je dárci, darovaným tkáním a buňkám přidělen jednoznačný identifikační kód, který zajistí řádnou identifikaci dárce a sledovatelnost veškerého darovaného materiálu. Kódované údaje se zanesou do rejstříku, který se k tomuto účelu vede.

12. Dokumentace dárců se vede v souladu s přílohou IV bodem 1.4.

Článek 3

Kritéria výběru dárců tkání a buněk

Příslušný orgán nebo příslušné orgány zajistí, že dárci splňují kritéria výběru stanovená:

- a) v příloze I, pokud jde o dárce tkání a buněk s výjimkou dárců reprodukčních buněk;
- b) v příloze III, pokud jde o dárce reprodukčních buněk.

Článek 4

Laboratorní vyšetření požadovaná u dárců

1. Příslušný orgán nebo příslušné orgány zajistí, že:
 - a) dárci tkání a buněk s výjimkou dárců reprodukčních buněk podstoupí biologická vyšetření stanovená v příloze II bodu 1;
 - b) vyšetření uvedená v písmeni a) jsou provedena v souladu s obecnými požadavky stanovenými v příloze II bodu 2.
2. Příslušný orgán nebo příslušné orgány zajistí, že:
 - a) dárci reprodukčních buněk podstoupí biologická vyšetření stanovená v příloze III bodech 1, 2 a 3;
 - b) vyšetření uvedená v písmeni a) jsou provedena v souladu s obecnými požadavky stanovenými v příloze III bodu 4.

Článek 5

Postupy darování a opatrování tkání a/nebo buněk a jejich příjem v tkáňovém zařízení

Příslušný orgán nebo příslušné orgány zajistí, že postupy darování a opatrování tkání a/nebo buněk a jejich příjem v tkáňovém zařízení jsou v souladu s požadavky stanovenými v příloze IV.

Článek 6

Požadavky na přímou distribuci příjemci specifických tkání a buněk

Příslušný orgán nebo příslušné orgány mohou udělit oprávnění k přímé distribuci specifických tkání a buněk z místa, kde je opatrování provedeno, do zdravotnického zařízení pro účely okamžité transplantace.

Článek 7

Provedení

1. Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 1. listopadu 2006. Neprodleně sdělí Komisi znění těchto předpisů a srovnávací tabulku mezi ustanoveními těchto předpisů a této směrnicí.

Uvedená opatření přijatá členskými státy musejí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

2. Členské státy sdělí Komisi znění hlavních ustanovení vnitrostátních právních předpisů, které přijmou v oblasti působnosti této směrnice.

Článek 8

Vstup v platnost

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Článek 9

Určení

Tato směrnice je určena členskými státním.

V Bruselu dne 8. února 2006.

Za Komisi
Markos KYPRIANOU
člen Komise

PŘÍLOHA I

**KRITÉRIA VÝBĚRU DÁRCŮ TKÁNÍ A/NEBO BUNĚK (S VÝJIMKOU DÁRCŮ REPRODUKČNÍCH BUNĚK)
PODLE ČL. 3 PÍSM. a)**

Kritéria výběru dárců vycházejí z analýzy rizik souvisejících s používáním specifických buněk/tkání. Indikátory takových rizik musí být identifikovány na základě tělesné prohlídky, lékařské anamnézy a anamnézy chování, biologických vyšetření, posmrtné prohlídky (v případě zemřelých dárců) a jakéhokoli dalšího vhodného zkoumání. Pokud není darování odůvodněno na základě dokumentovaného hodnocení rizik schváleného odpovědnou osobou podle článku 17 směrnice 2004/23/ES, musí být dárci vyloučeni z darování, je-li splněno jedno z těchto kritérií:

1. Zemřelí dárci**1.1 Obecná kritéria vyloučení**

1.1.1 Neznámá příčina smrti, s výjimkou případu, kdy pitva objasní příčinu smrti po ošetřování a kdy současně není splněno žádné z obecných kritérií vyloučení stanovených v tomto oddíle.

1.1.2 Anamnéza nemoci neznámé etiologie.

1.1.3 Současná nebo minulé anamnéza zhoubné nemoci s výjimkou primárního bazálního buněčného karcinomu, karcinomu *in situ* děložního čípku a některých primárních nádorů centrálního nervového systému, které je třeba zhodnotit na základě vědeckého důkazu. Dárci se zhoubnými nemocemi mohou být zhodnoceni a vybráni pro darování rohovky s výjimkou dárců s retinoblastomem, maligním hematologickým onemocněním a zhoubnými nádory předního segmentu oka.

1.1.4 Riziko přenosu nemocí způsobených priony. Toto riziko se vztahuje na:

- a) osoby, u kterých byla diagnostikována Creutzfeldt-Jakobova nemoc nebo varianta Creutzfeldt-Jacobovy nemoci nebo v jejichž rodině se vyskytla neiatrogenní Creutzfeldt-Jakobova nemoc;
- b) osoby s anamnézou rychlé progresivní demence nebo degenerativní neurologické nemoci včetně nemocí neznámého původu;
- c) osoby, které braly hormony získané z lidské hypofýzy (např. růstové hormony), a příjemci štěpů rohovky, skléry a lidské dura mater a osoby, které podstoupily nezdokumentovaný neurochirurgický zákrok (při kterém mohla být použita dura mater);
- d) u varianty Creutzfeldt-Jacobovy nemoci mohou být doporučena další preventivní opatření.

1.1.5 Celková infekce, která není v době darování zvládnutá, včetně bakteriálních nemocí, celkové virové, plísňové nebo parazitární infekce nebo významné místní infekce tkání a buněk, které mají být darovány. Dárci s bakteriální septicémií mohou být zhodnoceni a vybráni pro darování oka, avšak pouze pokud jsou rohovky skladovány v orgánové kultuře, díky které lze odhalit jakoukoli bakteriální kontaminaci tkáně.

1.1.6 Anamnéza, klinický důkaz nebo laboratorní důkaz HIV, akutní nebo chronické hepatitidy B (kromě osob s prokázanou imunitou), hepatitidy C a HTLV I/II, riziko přenosu nebo důkaz rizikových faktorů těchto infekcí.

1.1.7 Anamnéza chronické systémové autoimunitní nemoci, která by mohla mít škodlivý vliv na jakost tkáně, která má být ošetřena.

1.1.8 Znamky toho, že výsledky vyšetření krevních vzorků dárci jsou neplatné v důsledku:

- a) výskytu hemodiluce podle specifikace v příloze II oddílu 2, pokud není k dispozici vzorek před transfuzí nebo
- b) léčba imunosupresivními látkami.

- 1.1.9 Důkaz o jakýchkoli jiných rizikových faktorech přenosných nemocí na základě hodnocení rizika, přičemž se zohlední cestování dárce a anamnéza expozice a místní prevalence infekční nemoci.
- 1.1.10 Přítomnost fyzických příznaků na těle dárce, které naznačují riziko přenosné nemoci (přenosných nemocí) uvedených v příloze IV bodu 1.2.3.
- 1.1.11 Požití nebo působení látky (např. kyanid, olovo, rtuť, zlato), která může být přenesena na příjemce v dávce ohrožující jeho zdraví.
- 1.1.12 Nedávné očkování živým oslabeným virem v případě, kdy přichází v úvahu existence rizika přenosu.
- 1.1.13 Transplantace xenogenních štěpů.
- 1.2 *Další kritéria vyloučení dětských zemřelých dárců.*
- 1.2.1 Všechny děti narozené matkám nakaženým virem HIV nebo děti, které splňují jakékoli z kritérií vyloučení popsaných v oddíle 1.1, musí být vyloučeny jako dárce, dokud nebude s určitostí vyloučeno riziko přenosu infekce.
- a) Děti mladší 18 měsíců, jež se narodily matkám nakaženým virem HIV, hepatitidou B, hepatitidou C nebo infekcí HTLV či matkám s rizikem takové infekce a jež matky kojily během předchozích 12 měsíců, nelze považovat za dárce bez ohledu na výsledky analytických vyšetření.
- b) Děti, jež se narodily matkám nakaženým virem HIV, hepatitidou B, hepatitidou C nebo infekcí HTLV či matkám s rizikem takové infekce a jež matky nekojily během předchozích 12 měsíců a u nichž analytická vyšetření, fyzická vyšetření a přezkoumání zdravotní dokumentace nevede k důkazu viru HIV, hepatitidy B, hepatitidy C nebo infekce HTLV, lze přijmout jako dárce.
2. **Žijící dárce**
- 2.1 *Autologní žijící dárce*
- 2.1.1 V případě skladování a kultivace opatřených tkání a buněk se musí provést stejný minimální soubor biologických vyšetření jako u alogenního žijícího dárce. Pozitivní výsledek vyšetření nebude nutně bránit tomu, aby byly tkáně nebo buňky nebo jakýkoli z nich získaný přípravek skladovány, zpracovávány a znovu implantovány, pokud existují vhodné izolované skladovací prostory, v nichž neexistuje žádné riziko křížové kontaminace jiných štěpů a/nebo riziko kontaminace s jinými látkami a/nebo riziko záměn.
- 2.2 *Alogenní žijící dárce*
- 2.2.1 Alogenní žijící dárce musí být vybráni na základě zdravotního stavu a lékařské anamnézy uvedené v dotazníku a na základě pohovoru, který s dárce provede kvalifikovaný a vyskolený odborný zdravotnický pracovník v souladu s bodem 2.2.2. Toto hodnocení musí zahrnovat faktory, které mají význam a mohou pomoci při identifikaci a vyloučení osob, jejichž darování by mohlo představovat zdravotní riziko pro jiné, jako například možnost přenosu nemocí, nebo zdravotní rizika pro ně samotné. Při jakémkoli darování nesmí proces opatřování narušit nebo ohrozit zdraví nebo péči o dárce. V případě darování pupečnickové krve nebo amniotické membrány platí tyto zásady jak pro matku, tak pro dítě.
- 2.2.2 Tkáňové zařízení (a klinický lékař provádějící transplantaci v případě přímé distribuce příjemci) musí stanovit a dokumentovat kritéria výběru alogenních žijících dárců, a to kritéria odpovídající specifické tkáni nebo specifickým buňkám, které mají být darovány, zahrnující fyzický stav dárce, lékařskou anamnézu a anamnézu chování, výsledky klinických vyšetření a laboratorních vyšetření zdravotního stavu dárce.
- 2.2.3 S výjimkou bodu 1.1.1 musí být uplatněna stejná kritéria vyloučení jako u zemřelých dárců. V závislosti na tkáni nebo buňkách, které mají být darovány, je možné doplnit další specifická kritéria vyloučení jako např.:
- a) těhotenství (s výjimkou dárců pupečnickových krevních buněk, amniotické membrány a sourozeneckých dárců krvetvorných progenitorových buněk);
- b) kojení;
- c) možnost přenosu dědičných předpokladů v případě krvetvorných progenitorových buněk.

PŘÍLOHA II

**LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ POŽADOVANÁ U DÁRCŮ (S VÝJIMKOU DÁRCŮ REPRODUKČNÍCH BUNĚK)
PODLE ČL. 4 ODS. 1****1. Biologická vyšetření požadovaná u dárců**

1.1 U všech dárců musí být provedena minimálně tato biologická vyšetření:

HIV 1 a 2	anti-HIV-1,2
hepatitida B	HBsAg anti HBc
hepatitida C	anti-HCV-Ab
syfilis	viz 1.4 (níže)

1.2 Vyšetření na protilátku proti HTLV-I musí být provedena u dárců, kteří žijí v oblastech s vysokou incidencí nemoci nebo z nich pocházejí, nebo u dárců, kteří mají sexuální partnery pocházející z těchto oblastí, či u dárců, jejichž rodiče pocházejí z těchto oblastí.

1.3 Je-li anti-HBc pozitivní a HBsAg je negativní, je třeba další šetření a hodnocení rizika s cílem stanovit způsobilost ke klinickému použití.

1.4 Aby se vyloučila přítomnosti aktivní infekce *Treponema pallidum*, musí se používat validovaný algoritmus vyšetření. Je-li vyšetření nereaktivní, a to specifické nebo nespecifické, nevzniká překážka pro propuštění tkání a buněk. Když se provádí nespecifické vyšetření, není reaktivní výsledek překážkou v opatrování nebo propuštění tkání a buněk, pokud je specifické konfirmační vyšetření na *Treponema* nereaktivní. V případě dárce, jehož vzorek je reaktivní při specifickém vyšetření na *Treponema*, se vyžaduje důkladné hodnocení rizika s cílem stanovit způsobilost ke klinickému použití.

1.5 Za určitých okolností mohou být vyžadována další vyšetření v závislosti na anamnéze dárce a charakteristikách darované tkáně nebo buněk (např. RhD, HLA, malárie, CMV, toxoplasma, EBV, *Trypanosoma cruzi*).

1.6 V případě autologních dárců se použije příloha I bod 2.1.1.

2. Obecné požadavky, které mají být splněny při určování biologických markerů

2.1 Vyšetření musí být prováděna kvalifikovanou laboratoří, která od příslušného orgánu v členském státě obdržela oprávnění působit jako středisko pro vyšetřování a která používá vyšetřovací soupravy s označením CE, kde je to vhodné. Typ použitého vyšetření musí být validován pro daný účel v souladu se současnými vědeckými poznatky.

2.2 Biologická vyšetření se provedou se sérem nebo plazmou dárce. Nesmějí se provádět s jinou tekutinou nebo sekretem, jako jsou tekutina oční komory nebo sklivec, pokud to není výslovně klinicky odůvodněno a při použití validovaného vyšetření pro takovou tekutinu.

2.3 Pokud potenciální dárce ztratili krev a v nedávné době dostali darovanou krev, krevní složky, koloidy nebo krystaloidy, nemusí být krevní zkoušky platné z důvodu hemodiluce vzorku. Pro hodnocení stupně hemodiluce se musí použít algoritmus, a to za těchto okolností:

a) **odběr krevního vzorku před smrtí:** okud byla provedena infuze krve, krevních složek a/nebo koloidů během 48 hodin před odběrem krevního vzorku nebo infuze krystaloidů během hodiny před odběrem krevního vzorku;

b) **odběr krevního vzorku po smrti:** pokud byla provedena infuze krve, krevních složek a/nebo koloidů během 48 hodin před smrtí nebo infuze krystaloidů během hodiny před smrtí;

Tkáňové zařízení může přijmout tkáň a buňky od dárců s dilucí plazmy větší než 50 %, pouze pokud jsou použité postupy vyšetřování validované pro takovou plazmu nebo pokud je k dispozici vzorek odebraný před transfuzí.

- 2.4 V případě zemřelého dárce musí být krevní vzorky odebrány těsně před smrtí nebo, pokud to není možné, co nejdříve po smrti a každopádně do 24 hodin po smrti.
- 2.5 a) V případě žijících dárců (z praktických důvodů s výjimkou alogenních dárců kmenových buněk kostní dřeně a kmenových buněk periferní krve) musí být krevní vzorky odebrány v době darování nebo, pokud to není možné, do 7 dnů po darování (to je „vzorek při darování“).
- b) V případě, že tkáň a buňky alogenních žijících dárců mohou být skladovány dlouhou dobu, je nutné po 180 dnech zopakovat odběr vzorků a vyšetření. Za těchto okolností opakovaného vyšetření může být vzorek při darování odebrán až do 30 dní před a do 7 dní po darování.
- c) V případě, že tkáň a buňky alogenních žijících dárců nemohou být skladovány dlouhou dobu a opakovaný odběr proto není možný, použije se výše uvedený bod 2.5.a).
- 2.6 Jestliže je u žijícího dárce (s výjimkou dárců kmenových buněk kostní dřeně a kmenových buněk periferní krve) „vzorek při darování“ podle výše uvedeného bodu 2.5.a) dodatečně vyšetřen technikou amplifikace nukleových kyselin (NAT) na HIV, HBV HCV, není třeba provádět opakované vyšetření krevního vzorku. Opakované vyšetření není také nutné, jestliže zpracování zahrnuje inaktivační krok validovaný pro viry, kterých se inaktivace týká.
- 2.7 V případě opatrování kmenových buněk kostní dřeně a periferní krve musí být krevní vzorky odebrány pro vyšetření do 30 dnů před darováním.
- 2.8 V případě novorozeneckých dárců mohou být provedena biologická vyšetření matky dárce, a tak se lze vyhnout zbytečným lékařským postupům na dítěti.
-

PŘÍLOHA III

KRITÉRIA VÝBĚRU A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U DÁRCŮ REPRODUKČNÍCH BUNĚK PODLE ČL. 3 PÍSM. b A ČL. 4 ODS. 2**1. Darování mezi partnery k přímému použití**

V případě darování reprodukčních buněk k přímému použití mezi partnery není třeba použít kritéria výběru dárců a laboratorní vyšetření.

2. Darování mezi partnery (není-li k přímému použití)

Zpracované a/nebo skladované reprodukční buňky a reprodukční buňky použité pro kryokonzervaci embryí, musí splňovat tato kritéria:

2.1 Na základě lékařské anamnézy pacienta a terapeutických indikací musí klinický lékař odpovědný za dárce stanovit a doložit odůvodnění pro darování a jeho bezpečnost pro příjemce a jakékoli dítě (dětí), které se může (mohou) narodit.

2.2 Pro vyhodnocení rizika křížové kontaminace musí být provedena tato biologická vyšetření:

HIV 1 a 2	anti-HIV-1,2
hepatitida B	HBsAg anti HBc
hepatitida C	anti-HCV-Ab

Biologická vyšetření nemusí být požadována v případě spermatu, které bylo zpracováno pro nitroděložní oplodnění a nemá být skladováno, a pokud tkáňové zařízení může dokázat, že riziko křížové kontaminace a vystavení zaměstnanců riziku bylo řešeno použitím validovaných postupů.

2.3 Pokud jsou výsledky vyšetření na HIV 1 a 2, hepatitidu B nebo hepatitidu C pozitivní nebo nejsou k dispozici nebo pokud je o dárce známo, že je zdrojem rizika infekce, musí být vytvořen systém odděleného skladování.

2.4 Vyšetření na protilátku proti HTLV-I musí být provedeno u dárců, kteří žijí v oblastech s vysokou incidencí nebo z nich pocházejí, nebo mají sexuální partnery pocházející z těchto oblastí, nebo rodiče dárců pocházejí z těchto oblastí.

2.5 Za určitých okolností mohou být vyžadována další vyšetření v závislosti na cestování dárce a anamnéze expozice a charakteristikách darované tkáně nebo buněk (např. Rh D, malárie, CMV, *T. cruzi*).

2.6 Pozitivní výsledky nemusí být nutně překážkou pro darování mezi partnery v souladu s vnitrostátními předpisy.

3. Jiné darování než mezi partnery

Jiné použití reprodukčních buněk, než je darování mezi partnery musí splňovat tato kritéria:

3.1 Dárci musí být vybráni na základě svého věku, zdravotního stavu a lékařské anamnézy uvedené v dotazníku a na základě osobního pohovoru, který provede kvalifikovaný a vyškolený odborný zdravotnický pracovník. Toto hodnocení musí zahrnovat faktory, které mají význam a mohou pomoci při identifikaci a vyloučení osob, jejichž darování by mohlo představovat zdravotní riziko pro ostatní, jako například možnost přenosu nemocí (např. pohlavně přenosné infekce), nebo zdravotní rizika pro ně samotné (např. superovulace, podání sedativ nebo rizika spojená s postupem odběru vajíček nebo psychologické důsledky dárcovství).

3.2 Vyšetření dárců na HIV 1 a 2, HCV, HBV a syfilis provedené se vzorkem séra nebo plazmy v souladu s přílohou II bodem 1.1 musí být negativní a u dárců spermatu musí být negativní také vyšetření na chlamydie provedené se vzorkem moči technikou amplifikace nukleových kyselin (NAT).

3.3 Vyšetření na protilátku proti HTLV-I musí být provedeno u dárců, kteří žijí v oblastech s vysokou incidencí nebo z nich pocházejí, nebo mají sexuální partnery pocházející z těchto oblastí, nebo rodiče dárců pocházejí z těchto oblastí.

- 3.4 Za určitých okolností mohou být vyžadována další vyšetření v závislosti na anamnéze dárce a charakteristikách darované tkáně nebo buněk (např. RhD, malárie, CMV, *T. cruzi*).
- 3.5 V případě autologních dárců se použije příloha I bod 2.1.1.
- 3.6 Po získání souhlasu musí být provedena genetická screeningová vyšetření na autosomálně recesivní geny, o kterých je podle mezinárodních vědeckých důkazů známo, že se vyskytují v etnickém prostředí dárce, a musí být hodnoceno riziko přenosu dědičných předpokladů, o kterých je známo, že se vyskytují v rodině. V souladu s platnými požadavky členských států musí být poskytnuty úplné informace. Úplné informace o souvisejícím riziku a opatřeních přijatých pro jeho zmírnění musí být sděleny a jasně vysvětleny příjemci.
- 4. Obecné požadavky, které mají být splněny při stanovení biologických markerů**
- 4.1 Vyšetření mají být provedena v souladu s přílohou II body 2.1 a 2.2.
- 4.2 Krevní vzorky musí být odebrány v době darování.
- 4.3 Sperma darované jinak než mezi partnery bude v karanténě nejméně 180 dní, po jejichž uplynutí je požadováno opakované vyšetření. Jestliže je vzorek krve při darování vyšetřen také technikou amplifikace nukleových kyselin (NAT) na HIV, HBV a HCV, není třeba provádět vyšetření opakovaně odebraného krevního vzorku. Vyšetření není také nutné, jestliže zpracování zahrnuje inaktivační krok validovaný pro viry, kterých se týká inaktivace.
-

PŘÍLOHA IV

POSTUPY DAROVÁNÍ A OPATŘOVÁNÍ BUNĚK A/NEBO TKÁNÍ A PŘÍJEM V TKÁŇOVÉM ZAŘÍZENÍ PODLE ČLÁNKU 5

1. **Postupy darování a opatřování**
 - 1.1 *Souhlas a identifikace dárce*
 - 1.1.1 Před opatřováním tkání a buněk musí oprávněná osoba potvrdit a zaznamenat:
 - a) že byl získán souhlas s opatřováním v souladu s článkem 13 směrnice 2004/23/ES a
 - b) jak a kým byl dárce spolehlivě identifikován.
 - 1.1.2 V případě žijících dárců musí odborný zdravotnický pracovník odpovědný za získání zdravotní anamnézy zajistit, že dárce:
 - a) porozuměl poskytnutým informacím;
 - b) měl možnost klást otázky a dostalo se mu uspokojivých odpovědí;
 - c) potvrdil, že všechny poskytnuté informace jsou podle nejlepšího vědomí dárce pravdivé.
 - 1.2 *Hodnocení dárce (Tento oddíl se nevztahuje na darování reprodukčních buněk mezi partnery nebo na autologní dárce)*
 - 1.2.1 Oprávněná osoba musí shromáždit a zaznamenat podstatné zdravotní informace a informace o chování dárce podle požadavků uvedených v oddíle 1.4.
 - 1.2.2 Pro získání příslušných informací se musí použít různé zdroje, včetně alespoň jednoho pohovoru s dárce, v případě žijících dárců, a pokud je to vhodné, tyto zdroje:
 - a) zdravotní dokumentace dárce;
 - b) pohovor s osobou, která dárce dobře znala, v případě zemřelých dárců;
 - c) pohovor s ošetřujícím lékařem;
 - d) pohovor s praktickým lékařem;
 - e) pitevní zpráva.
 - 1.2.3 Kromě toho v případě zemřelého dárce a v případě žijícího dárce, pokud je to odůvodněné, musí být provedeno tělesné vyšetření pro zjištění jakýchkoli příznaků, které mohou být samy o sobě dostačující pro vyloučení dárce nebo které musí být hodnoceny v souvislosti s anamnézou dárce a jeho minulostí.
 - 1.2.4 Úplná dokumentace dárce musí být přezkoumána a vyhodnocena z hlediska jeho vhodnosti a podepsána kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem.
 - 1.3 *Postupy opatřování tkání a buněk*
 - 1.3.1 Postupy opatřování musí být vhodné pro typ dárce a typ darované tkáně/buněk. Musí být zavedeny postupy, které zajistí bezpečnost žijícího dárce.
 - 1.3.2 Postupy opatřování musí chránit ty vlastnosti tkáně/buněk, které jsou nutné pro jejich konečné klinické použití, a současně musí minimalizovat riziko mikrobiologické kontaminace v průběhu procesu, zejména pokud nemohou být tkáně nebo buňky následně sterilizovány.
 - 1.3.3 V případě zemřelých dárců musí být oblast přístupu omezena. Použije se oddělená sterilní část vytvořená pomocí sterilních roušek. Zaměstnanci provádějící opatřování musí mít vhodné oblečení pro příslušný druh opatřování. Obvykle to konkrétně znamená náležitě umytí, použití sterilního oblečení, sterilních rukavic, ochranných štítů a roušek.

- 1.3.4 V případě zemřelého dárce musí být zaznamenáno místo opatřování a musí být uvedena doba, která uplynula od smrti do opatřování, aby bylo zaručeno, že si opatřené tkáně/buňky zachovají požadované biologické a/nebo fyzikální vlastnosti.
- 1.3.5 Po opatřování tkání a buněk z těla zemřelého dárce musí být tělo rekonstruováno tak, aby bylo co nejpodobnější původnímu anatomickému vzhledu.
- 1.3.6 Jakýkoli nežádoucí účinek, který nastane v průběhu opatřování a který vede nebo by mohl vést k poškození žijícího dárce, jakož i výsledek každého šetření ke zjištění příčiny, musí být zaznamenán a přezkoumán.
- 1.3.7 Musí být zavedeny zásady a postupy k minimalizaci rizika kontaminace tkání nebo buněk zaměstnanci, kteří by mohli být infikováni přenosnými nemocemi.
- 1.3.8 Při opatřování tkání a buněk se musí použít sterilní nástroje a prostředky. Nástroje nebo prostředky musí být kvalitní, validované nebo musí mít speciální osvědčení a musí být pravidelně udržovány pro opatřování tkání a buněk.
- 1.3.9 Pokud se musí použít nástroje pro opakované použití, je třeba zavést validovaný postup jejich čištění a sterilizace pro odstranění infekčních agens.
- 1.3.10 Všude, kde je to možné, se musí používat pouze zdravotnické prostředky s označením CE a všichni dotčení zaměstnanci musí být náležitě vyškoleni v používání takových prostředků.
- 1.4 *Dokumentace dárce*
- 1.4.1 Pro každého dárce musí existovat záznamy které obsahují:
- a) identifikaci dárce (jméno, příjmení a datum narození; pokud se darování týká matky a dítěte, uvede se jak jméno a datum narození matky, tak i jméno, pokud je známo, a datum narození dítěte);
 - b) věk, pohlaví, lékařskou anamnézu a anamnézu chování (shromážděné informace musí být dostačující, aby v případě potřeby umožnily použití kritérií pro vyloučení);
 - c) výsledek tělesného vyšetření, kde to je vhodné;
 - d) vzorec hemodiluce, kde to je vhodné;
 - e) formulář souhlasu/oprávnění, kde to je vhodné;
 - f) klinické údaje, výsledky laboratorních vyšetření a výsledky jiných provedených vyšetření;
 - g) pokud byla provedena pitva, musí být výsledky zařazeny do dokumentace (u tkání a buněk, které nelze skladovat delší dobu, musí být zaznamenána předběžná ústní zpráva o pitvě);
 - h) v případě dárců krvetvorných progenitorových buněk musí být doložena vhodnost dárce pro zvoleného příjemce. U nepříbuzenských darování, kde má organizace odpovědná za opatřování omezený přístup k údajům příjemce, musí být organizaci provádějící transplantaci poskytnuty údaje o dárci důležité pro potvrzení jeho vhodnosti.
- 1.4.2 Organizace provádějící opatřování musí vypracovat zprávu, které je předána tkáňovému zařízení. Tato zpráva obsahuje alespoň:
- a) identifikaci, název a adresu tkáňového zařízení, které má přijmout buňky/tkáně;
 - b) údaje pro identifikaci dárce (včetně toho, jak a kdo dárce identifikoval);
 - c) popis a identifikaci opatřených tkání a buněk (včetně vzorků k vyšetření);
 - d) identifikaci osoby, která je odpovědná za provedení opatřování, včetně podpisu;
 - e) datum, čas (případně začátek a konec), místo opatřování a použité postupy (SOP) včetně veškerých událostí, ke kterým došlo; podmínky prostředí v zařízení pro opatřování (popis fyzického prostředí, kde došlo k opatřování), kde to je vhodné;

f) u zemřelých dárců podmínky uchování za chladu (ano, či ne), čas začátku a konce uchování za chladu;

g) identifikační čísla/čísla šarže použitých činidel a přepravních roztoků.

Zpráva musí rovněž obsahovat, pokud je to možné, datum a čas smrti.

Pokud je sperma odebráno doma, musí být tato skutečnost uvedena ve zprávě o opatrování a zpráva obsahuje pouze:

a) název a adresu tkáňového zařízení, které má přijmout buňky/tkáně;

b) identifikaci dárce.

Pokud je to možné, lze uvést i datum a čas opatrování.

1.4.3 Všechny záznamy musí být jasné a čitelné, chráněné před neoprávněnými změnami a musí být uchovány a snadno zpřístupněny v tomto stavu po celou dobu stanoveného období uchování v souladu s právními předpisy na ochranu údajů.

1.4.4 Záznamy o dárcích, které jsou požadovány pro sledovatelnost, musí být uchovávány po dobu nejméně 30 let po klinickém použití nebo po datu doby použitelnosti ve vhodném archivu, který schválí příslušný orgán.

1.5 *Balení*

1.5.1 Po opatrování musí být všechny získané tkáně a buňky zabaleny způsobem, který minimalizuje riziko kontaminace, a musí být skladovány při teplotách, které zachovávají požadované charakteristiky a biologickou funkci buněk/tkání. Balení musí zabránit také kontaminaci osob, které odpovídají za balení a přepravu tkání a buněk.

1.5.2 Zabalené buňky/tkáně musí být přepravovány v kontejneru, který je vhodný pro přepravu biologického materiálu a který zajišťuje bezpečnost a jakost přepravovaných tkání a buněk.

1.5.3 Veškeré přiložené vzorky tkáně nebo krve určené k vyšetření musí být přesně označeny, aby byla zaručena identifikace dárce, a musí obsahovat záznam o čase a místě opatrování vzorku.

1.6 *Označování opatřených tkání/buněk*

V době opatrování musí být každé balení obsahující tkáně a buňky označeno. Na primárním obalu tkání/buněk musí být uvedena identifikace darování nebo kód a typ tkání a buněk. Pokud to rozměr balení umožňuje, musí být dále uvedeny tyto informace:

a) datum (a čas, kde je to možné) darování;

b) výstražné varování;

c) povaha veškerých přísad (pokud jsou použity);

d) v případě autologního darování musí být na štítku uvedeno „pouze pro autologní použití“;

e) v případě darování konkrétnímu příjemci musí štítek identifikovat dotyčného příjemce.

Pokud některé informace podle písmen a) až e) nemohou být uvedeny na štítku primárního obalu, musí být uvedeny na zvláštním listu, který provází primární obal.

1.7 *Označování přepravního kontejneru*

Když přepravuje tkáně/buňky zprostředkovatel, musí být na každém přepravním kontejneru uvedeny alespoň tyto informace:

a) TKÁNĚ A BUŇKY– MANIPULOVAT OPATRNĚ;

b) identifikace zařízení, ze kterého se zásilka přepravuje (adresa a telefonní číslo) a kontaktní osoba pro případ komplikací;

c) identifikace tkáňového zařízení v místě určení (adresa a telefonní číslo) a kontaktní osoba, která kontejner převezme;

- d) datum a čas začátku přepravy;
- e) specifikace přepravních podmínek, které jsou důležité pro jakost a bezpečnost tkání a buněk;
- f) v případě všech buněčných přípravků upozornění: NEOZAŘOVAT a
- g) pokud je známo, že je přípravek pozitivní na významný marker infekční nemoci, upozornění: BIOLOGICKÉ NEBEZPEČÍ;
- h) v případě autologních dárců upozornění: „POUZE PRO AUTOLOGNÍ POUŽITÍ“;
- i) specifikace podmínek skladování (např. NEZMRAZOVAT).

2. Příjem tkání/buněk v tkáňovém zařízení

- 2.1 Při doručení opatřených tkání/buněk do tkáňového zařízení musí být na základě dokumentace ověřeno, že zásilka včetně přepravních podmínek, balení, označení a související dokumentace a vzorků splňuje požadavky této přílohy a specifikací přijímajícího zařízení.
- 2.2 Každé zařízení musí zajistit, že přijaté tkáně a buňky jsou umístěny do karantény, dokud nejsou spolu se svou doprovodnou dokumentací zkontrolovány nebo dokud není jinak ověřeno, že splňují požadavky. Přezkoumání významných informací o dárci/opatrování, a tedy schválení darování musí provést stanovená/oprávněná osoba.
- 2.3 Každé tkáňové zařízení musí mít dokumentovaný postup a specifikace, podle kterých je ověřena každá zásilka tkání a buněk včetně vzorků. Ověření musí zahrnovat technické požadavky a jiná kritéria, která tkáňové zařízení považuje za důležitá pro zachování přijatelné jakosti. Tkáňové zařízení musí mít dokumentované postupy pro řízení a oddělování nevyhovujících zásilek nebo zásilek s neúplnými výsledky vyšetřování, aby zajistilo, že neexistuje riziko kontaminace jiných tkání a buněk, které jsou zpracovávány, konzervovány nebo skladovány.
- 2.4 Údaje, které musí evidovat tkáňové zařízení (s výjimkou dárců reprodukčních buněk určených k darování mezi partnery), obsahují:
 - a) souhlas/oprávnění, včetně účelu (účelů), pro který (které) mohou být tkáně a buňky použity (například k léčebným účelům, k výzkumným účelům, nebo k léčebným i výzkumným účelům), a veškerých specifických pokynů pro odstraňování tkání nebo buněk, které nejsou použity pro účely, pro které byl získán souhlas;
 - b) veškerá požadovaná dokumentace týkající se opatrování tkání/buněk a anamnézy dárce, jak je popsáno v oddílu dokumentace dárce;
 - c) výsledky tělesného vyšetření, laboratorních vyšetření a jiných vyšetření (např. pitevni zpráva, informace v souladu s oddílem 1.2.2., pokud se tak postupovalo);
 - d) v případě alogenních dárců řádně dokumentované přezkoumání úplného hodnocení dárce podle kritérií výběru, které provádí oprávněná a vyškolená osoba;
 - e) v případě buněčných kultur určených k autolognímu použití dokumentace k možným alergiím příjemce na léky (např. antibiotika).
- 2.5 V případě reprodukčních buněk určených k darování mezi partnery obsahují údaje, které musí evidovat tkáňové zařízení:
 - a) souhlas, včetně účelu/účelů, pro který/které mohou být tkáně a buňky použity (například pouze k reprodukčním a/nebo výzkumným účelům), a veškerých specifických pokynů pro odstraňování tkání nebo buněk, které nejsou použity pro účely, pro které byl získán souhlas;
 - b) identifikaci dárce a charakteristiky: typ dárce, věk, pohlaví, přítomnost rizikových faktorů a, v případě zemřelého dárce, příčina úmrtí;
 - c) identifikaci partnera;
 - d) místo opatrování;
 - e) opatřené tkáně a buňky a charakteristiky, které jsou významné.