

QUESTIONNAIRE FOR ADMINISTRATIONS, ASSOCIATIONS AND OTHER ORGANISATIONS

Fields marked with * are mandatory.

QUESTIONNAIRE FOR ADMINISTRATIONS[1], ASSOCIATIONS AND OTHER ORGANISATIONS[2]

GENERAL CONTEXT

The European Commission is conducting a comprehensive evaluation of the Union legislation on blood and on tissues and cells - Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC, respectively ('the Main Directives') and their implementing (technical) Directives ('the Implementing Directives'), examining their functioning across the EU. In particular the evaluation is assessing the extent to which the Directives have met their original objectives and whether they remain fit for purpose, taking into account any relevant changes that have occurred since their adoption. The evaluation is expected to provide a sound evidence base which will be used to consider the need for any changes to the legislation.

The main objective of the Directives was to ensure a high level of human health protection through setting safety and quality standards for blood, tissues and cells for implementation by those providing these services and those overseeing them on behalf of citizens. Specifically, **the legislation aimed:**

- To ensure availability of safe blood, tissues and cells for EU citizens that need them;
- To provide citizens with transparent systems that would enhance public confidence, whether citizens are engaged as potential donors or recipients;
- Define clear lines of accountability for ensuring safety and quality both at service provider and health authority levels.

The specific objectives led to legislation with the following **operational objectives:**

1. To define technical safety and quality requirements for all stages of the chain from donor to recipient;
2. To ensure effective regulatory oversight of the blood, tissues and cells sectors;
3. To achieve a degree of harmonisation of safety and quality at Union level and facilitate EU-wide exchanges;
4. Establish a high level of legal certainty at Union level, i.e., to clarify how does the legislation on blood, tissues and cells relate to other Union legislation;
5. To achieve Union sufficiency through the encouragement of voluntary and unpaid donation and a strong public sector.

To achieve operational objective 1, the intention was to define legally binding minimum requirements for professionals that would address issues such as donor selection, testing, processing, storage and distribution and for blood establishments that would have to meet organisational provisions for personnel, quality management etc. These provisions would be adapted in line with scientific, technological and epidemiological changes, so that the public can support and trust in safety and quality in all steps from donation to application.

To achieve operational objectives 2 and 3, the legislation included provisions for the establishment of national competent authorities for each sector, working in an effective network across the Union. The authorities were tasked to establish programmes of

inspection, authorisation and vigilance that would increase confidence and trust in safety and quality of blood, tissues and cells, including those circulating between Member States and those imported from outside the Union. The Commission would support the network through the organisation of meetings, the collection and publication of data and the provision of shared platforms for information exchanges (rapid alerts). This was to help ensure that risks are mitigated and unsafe activities are prevented.

Specific objective 4 was to be achieved through providing a clear legal scope and definitions of the blood, tissues and cells to be regulated by these sets of legislation.

To achieve operational objective 5, the legislation requires Member States to encourage voluntary and unpaid donation and the achievement of sufficiency through this type of donation. This aimed to increase public support and willingness to donate and reduce dependence on supply from 3rd countries.

The achievement of all 5 objectives would be supported via actions funded by the Public Health Programme.

OBJECTIVE OF THE CURRENT SURVEY

The aim of this targeted consultation is to gather detailed views and opinions to feed into the Evaluation of the blood, tissues and cells legislation. In particular, the survey seeks views and opinions on whether the legislation achieved its original objectives and to what extent it continues to be adequate today, taking into account any relevant technological, epidemiological, organisational or societal changes that have occurred since its adoption. Views and opinions are also sought on the costs and burdens of implementing the legislation at an EU level and whether these have been justified by the results achieved and on the coherence of the Directives with other relevant EU legislation.

This questionnaire is addressed to administrations, associations, tissue and blood establishments, manufacturers of medicinal products using blood, cells or tissues as starting materials, and other organisations. Citizens are asked to fill in a separate non-specialised questionnaire, which can be found here: <https://ec.europa.eu/eusurvey/runner/eulbtc>

[1] For the purpose of this survey, administrations refer to both public administrations and private administrations with public service obligations

[2] For the purpose of this survey, associations and other organisations refer to professional associations, trade associations, professional,, academic and scientific societies and organisations representing the interests of specific stakeholders.

INFORMATION ABOUT THE RESPONDENT

Please provide the following information on your organisation/association/administration.

Select the country where your organisation/association/administration is based:

- Austria
- Belgium
- Bulgaria
- Croatia
- Cyprus
- Czech Republic
- Denmark
- Estonia
- Finland
- France
- Germany
- Greece

- Hungary
- Ireland
- Italy
- Latvia
- Lithuania
- Luxembourg
- Malta
- Netherlands
- Poland
- Portugal
- Romania
- Slovak Republic
- Slovenia
- Spain
- Sweden
- United Kingdom
- Other

Name of your organisation/association/administration:

German Medical Association / Bundesärztekammer

Please indicate whether your organisation/association/administration is listed in the Transparency Register?[3]

[3] In the interest of transparency, organisations and associations have been invited to provide the public with relevant information about themselves by registering in Transparency Register and subscribing to its Code of Conduct. If the organisation or association is not registered, the submission will be published separately from the registered organisations/associations.

- Yes
- No

The name of a contact person (please note that the name will not be made public and is meant for follow-up clarification only):

Dezernat 6, Bundesärztekammer

Please enter your e-mail address (this data will not be made public):

dezernat6@baek.de

Do you consent to the Commission publishing your replies

- Yes (On behalf of my organisation/association/administration I consent to the publication of our replies and any other information provided, apart from my personal information, and declare that none of it is subject to copyright restrictions that prevent publication)
- No (The replies provided by my organisation/association/administration will not be published but may be used internally within the Commission. Note that even if this option is chosen, your contribution may still be subject to 'access to documents' requests.)(As set out in Regulation (EC) No 1049/2001, any EU citizen, natural, or legal person has a right of access to documents of the EU institutions, including those which they receive, subject to the principles, conditions and limits defined in this Regulation).

SECTION I: CHARACTERISATION OF THE RESPONDENT

* 1.1. Main field of work of the responding organisation/association/administration

- a) EU Public administration (Ministry of Health, competent authority etc.)
- b) Blood/Tissue Establishment and or/ Donor recruitment and procurement/collection
- c) Patients
- d) Donors
- e) Healthcare provision (clinical use of blood, tissues, cells or medicinal products derived from these substances)
- f) Manufacturers of downstream products using blood, tissues or cells as a starting material
- g) Equipment or service provision
- h) Academic or scientific research/development
- i) Public administration outside the EU
- j) Ethics
- k) Other

* 1.2. Please specify the geographic coverage of your organisation/association /administration

- a) International/European
- b) National
- c) Regional/local

* 1.3. Are you an organisation/association/administration representing the interests of the stakeholders mentioned in question 1.1?

- Yes
- No

* 1.4. Please specify which sector is of interest for your organisation/association /administration (*one or more answers possible*):

- a) Blood and blood components
- b) Tissues for transplant
- c) Cells for transplant
- d) Tissues or cells for assisted reproduction
- e) Blood and/or blood components for the manufacture of medicinal products
- f) Tissues and/or cells for the manufacture of medicinal products
- g) Other

* 1.4.a. For *Blood and blood components*, please specify which of the following is of most interest (*one or more answers possible*):

- i) Blood and blood components for transfusion
- ii) Other

* 1.4.b. For *Tissues for transplant*, please specify which of the following is of most interest (*one or more answers possible*):

- i) Corneas and other tissues for eye surgery
- ii) Bone and/or soft tissues for reconstructive surgery
- iii) Skin
- iv) Heart valves and other cardiovascular tissues

- v) Other tissues

* 1.4.b.v. If other tissues, please specify:

tissues for assisted reproduction

* 1.4.c. For *Cells for transplant*, please specify which of the following is of most interest (*one or more answers possible*):

- i) Bone marrow and/or peripheral blood stem cells
 ii) Cord blood for allogeneic transplantation
 iii) Cord blood for family or own use
 iv) Other cells

* 1.4.d. For *Tissues or cells for assisted reproduction*, please specify which of the following is of most interest (*one or more answers possible*):

- i) Sperm banking
 ii) In vitro fertilisation
 iii) Fertility preservation
 iv) Other

* 1.5. Please specify the main activity in which you or your organisation is involved (*one or more answers possible*):

- i) Donor recruitment
 ii) Donor evaluation (medical history review)
 iii) Donation/procurement/collection
 iv) Donor testing
 v) Processing
 vi) Storage
 vii) Distribution
 viii) Import
 ix) Other

* 1.5.ix. If other, please specify:

determination of state of science regarding human cells and tissues in national guidelines;
on the basis of its legal mandate determination of the generally accepted state of science and technology for the preparation of blood and blood components and for the use of blood components in national guidelines

IMPORTANT INSTRUCTIONS:

> If you wish to provide answers to this questionnaire for **both** the blood and the tissues & cells sectors, please answer all questions.

> If you wish to provide answers **only for the blood and blood components** sector please reply only to Sections II to VI.

> If you wish to provide answers **only for the tissues and cells** sector, please go immediately to Section VII and answer all questions from Sections VII to XI.

> If you wish to **upload documents** providing evidence that supports your responses, please do so in Section XII at the end of the questionnaire.

SECTION II: QUESTIONS ON EFFECTIVENESS – BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

2.1. In your opinion to what extent has the legislation:

	A. To a great extent	B) To some extent	C) To a limited extent	D) No impact	D) I don't know
a) increased the quality and safety of blood and blood components?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) achieved a high level of human health protection for recipients of these substances	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) achieved a high level of human health protection for donors of these substances?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2.1.1. General comments on Safety and Quality of blood and blood components

Use of only one method for systematic quality assurance for preparation/manufacturing/use of blood, blood components and blood products in EU Directives is essential. Currently, it is almost impossible to follow different instructions and regulations, because there is no conclusive system. Also, uniform and conclusive safety/quality standards in Europe are needed for testing of blood products.

Some (newly developed) methods of treatment are subject to the EU legislation regarding the preparation and use of blood and blood components, e. g. photopheresis. These newly developed methods should not be covered by EU Directives, as the regulations are not suitable for these newly developed methods. Regulations prohibit medical treatment needed by patients.

2.1.2. General comments on Human health protection for recipients or donors of these substances:

2.2. To your knowledge has the legislation led to any unintended effects (positive or negative)?

- Yes
- No

2.2.1. If yes, please describe:

Unprecise or absent definitions and lack of clarification, e. g. Annex III 2004/33/EC:

Different national interpretation of deferral criteria for donors as well as differences in official language version lead to confusion, concerning e. g. "sexual behaviour".

Consistent regulations and official language versions are needed in order to adhere to the principle of legal certainty.

An exception for preparation and use of blood prepared by mechanised auto-transfusion during the same surgical procedure is needed, in analogy to 2004/23/EC, Article 2, "2. This Directive shall not apply to:

(a) tissues and cells used as an autologous graft within the same surgical procedure;".

2.3. In your experience, have there been barriers preventing effective implementation of the legislation?

- Yes
- No

2.4. In your opinion, do the rules on oversight (inspection, authorisation, vigilance) effectively ensure full application of the legislation?

- Yes
- No

2.5. What, if any, are the challenges to maintaining compliance with the legislation?
(more than one can be selected)

- a) Limited Competent Authority resources
- b) Limited resources at Blood Establishment level
- c) Requirements too stringent/detailed
- d) Requirements not specific enough
- e) Lack of clarity regarding scope
- f) Definitions inadequate
- g) Other

2.5.1. If other, please describe:

In general, acceptance with the legislation may rise with a more transparent process and systematic consideration of medical experts in the development of regulations.

2.5.1. For any of the options selected in 2.5., please provide details

Linguistic differences between the official translations, e. g. Commission Directive 2004/33/EC:
EN "high risk" - DE hohes Risiko
EN "risk" - DE hohes Risiko (correct translation would be: Risiko)
)
Thus, it remains unclear in the German translation, what kind of risk is being addressed.

2.6. To what extent, if any, has the legislation impacted on patient access to blood or blood components?

- A) Increased patient access
- B) No impact on access
- C) Reduced patient access
- D) I don't know

2.6.1. General comments on patient access to these substances

SECTION III: QUESTIONS ON RELEVANCE – BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

3.1. To what extent do you think the legislation is sufficiently adapted to:

	A) Fully adapted	B) Minor developments not addressed	C) Significant developments not addressed	D) Not suited to current situation	E) I don't know
a) developments related to donor eligibility (history screening)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) scientific/technical developments related to donor testing for transmissible diseases?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) scientific developments related to blood and blood component processing (preparation and microbial inactivation), storage and distribution?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) epidemiological developments?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.2. Have there been developments to which the legislation is not adequately adapted other than those listed above?

- Yes
- No

3.2.1. If yes, please describe.

As development of EU Directives is a long process, EU Directives are not able to quickly cover e. g. newly developed methods, actual epidemiological developments or new infectious diseases. Therefore, EU-Directives can only be and should only be a legal frame. Detailed regulations for these issues should be reserved for national regulations.

3.3. To what extent do you think the legislation is sufficiently adapted to societal changes in the sector such as commercialisation/internationalisation?

	A) Fully adapted	B) Minor changes not addressed	C) Significant changes not addressed	D) Current situation not reflected by the legislation	E) I don't know
a) Commercialisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Internationalisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.4. Have there been societal changes in the sector **other** than commercialisation or internationalisation which are not adequately reflected or addressed in the legislation?

- Yes
- No

3.5. Are you aware of any gaps in terms of substances of human origin (substances not listed in Section 1 question 1.4) or activities (e.g. research, biobanking or other activities not listed in Section 1 question 1.5) that are not regulated by the Directives or other EU legislation?

- Yes
- No

3.6. Do you consider that there are substances or activities falling within the scope of the Directive 2002/98/EC that should be removed?

- Yes
- No

3.7. General comments on the relevance of the legislation today

Transparency of an expert board to recommend early and expedite measures appears necessary.

SECTION IV: QUESTIONS ON EFFICIENCY – BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

4.1. Did application of the legislation bring costs for you, your organisation or the stakeholders represented by your organisation that would not have been incurred without

EU legislation?

- A) No additional costs
- B) Minor additional costs
- C) Significant additional costs
- D) I don't know

4.1.bc. If you answered B or C to the previous question, do you consider that the costs were justified by the benefits for patients?

- A) Costs fully justified by benefits
- B) Costs partially justified by benefits
- C) Costs not justified by benefits
- D) I don't know

4.1.doc. If you have specific examples of data that support your response, please upload as a separate document in Section XII at the end of the questionnaire.

4.2. Are you aware of particular administrative or other burdens for **specific groups** of operators apart from your organisation or the organisations you represent?

- A) No additional costs
- B) Minor additional costs
- C) Significant additional costs
- D) I don't know

4.2.doc. If you have specific examples of data that support your response, please upload it as a separate document in Section XII at the end of the questionnaire.

4.3. General comments on the costs of implementing the legislation:

SECTION V: QUESTIONS ON COHERENCE – BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

5.1. To what extent do you consider Directives 2002/98/EC, 2004/33/EC, 2005/61/EC and 2005/62/EC to be consistent and coherent within their own provisions?

- A. Full consistency across all blood and blood component Directives
- B. Minor inconsistencies between some of the Directives
- C. Significant inconsistencies between some of the Directives
- D. Major inconsistencies between many of the Directives
- E. I don't know

5.1.bcd. If you answered B, C or D, please explain

There are multiple examples for inconsistencies in definitions, e.g. "retracing", retrievability, between different EU Directives. In order to keep regulations consistent, it is necessary, that all EU Directives use the same definitions.

5.2. To what extent do you consider the legislation on blood and blood components to be consistent and coherent with other legislation on substances of human origin (i.e. on organs and on tissues and cells)?

- A. Full consistency across all blood and blood component Directives
- B. Minor inconsistencies between some of the Directives
- C. Significant inconsistencies between some of the Directives
- D. Major inconsistencies between many of the Directives
- E. I don't know

5.2.bcd. If you answered B, C or D, please explain

see 5.1

5.2.B. In which of the following provisions do you see inconsistencies?

- Scope
- Definitions
- Regulatory borderlines
- Oversight provisions – inspection and authorisation
- Oversight provisions - Vigilance
- Donor selection provisions
- Blood establishment or hospital blood bank provisions
- Other

5.3. To what extent do you consider that the legislation to be coherent and consistent with other relevant Union legislation?

	A. Blood legislation is fully consistent and coherent	B. There are some minor inconsistencies or incoherencies in the blood legislation in relation to the other legislation	C. There are some significant inconsistencies or incoherencies in the blood legislation in relation to the other legislation	E. I don't know
a) Legislation on Communicable Diseases	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Legislation on Medical Devices	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Legislation on Medicinal Products	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5.4. To what extent do you consider that the legislation to be coherent and consistent with other relevant Union legislation regarding EU Charter of Fundamental Rights?

- A. Blood legislation is fully consistent and coherent
- B. There are some minor inconsistencies or incoherencies in the blood legislation in relation to the Charter
- C. There are some significant inconsistencies or incoherencies in the blood legislation in relation to the Charter
- E. I don't know

5.5. To what extent do you consider that Directive 2002/98/EC, together with Directive

2001/83/EC, form an **effective** framework for ensuring the safety and quality of plasma derived medicinal products?

- A. Adequately ensures the safety of the manufactured products
- B. The requirements in the blood legislation need minor modification to ensure safety and quality of manufactured products
- C. The requirements in the blood legislation need significant modification to ensure safety and quality of manufactured products
- D. The requirements in the blood legislation major modification to ensure safety and quality of manufactured products
- E. I don't know

5.6. To what extent do you consider that Directive 2002/98/EC, together with Directive 2001/83/EC, form an **efficient (cost effective)** framework for ensuring the safety and quality of plasma derived medicinal products?

- A. The framework is optimally efficient
- B. The blood legislation introduces minor inefficiencies or unjustified burdens
- C. The blood legislation introduces significant inefficiencies or unjustified burdens
- D. The blood legislation introduces major inefficiencies or unjustified burdens
- E. I don't know

5.6. To your knowledge, is the legislation coherent with other relevant international / third country approaches to the regulation of the quality and safety of blood and blood components?

- Yes
- No

5.6.1. If no, please describe:

There are different international regulations for e. g. export/import/use of blood components from/to other countries - this makes an international exchange difficult.

5.7. General comments on Coherence:

SECTION VI: QUESTIONS ON EU ADDED VALUE – BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

6.1. To what extent has the legislative framework at EU level added value to the regulation of blood and blood components across the EU-28 in a manner that could not have been achieved by measures taken at national or global level?

- A) Only EU legal provisions could have achieved the current safety and quality level
- B) EU legal provisions have greatly improved/accelerated what would have been achieved at national/global level
- C) EU legal provisions have somewhat improved/accelerated what would have been achieved at national/global level to a small extent
- D) The same outcome would have been reached without EU legal provisions
- E) I don't know

6.2. To what extent do stricter national measures pose an obstacle to exchange of supplies between Member States?

- A) No impact on inter-MS supply
- B) Minor negative impact on inter-MS supply
- C) Significant negative impact on inter-MS supply
- D) I don't know

6.3. General comments on EU Added Value:

SECTION VII: QUESTIONS ON EFFECTIVENESS – TISSUES AND CELLS

7.1. In your opinion...

	A. To a great extent	B. To some extent	C. To a limited extent	D. No impact	E. I don't know
To what extent has the legislation increased the quality and safety of tissues and cells?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
To what extent has the legislation achieved a high level of human health protection for recipients of these substances	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
To what extent has the legislation achieved a high level of human health protection for donors of these substances?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7.2. General comments on Safety and Quality of tissues and cells

7.3. General comments on human health protection for recipients or donors of these substances

7.4. To your knowledge has the legislation led to any unintended effects (positive or negative)?

- Yes
- No

7.4.1. If yes, please describe.

Problems arise by the 24-hour-regimen for post mortal blood sampling (see 2006/17/EC, Annex II, 2.4). Due to this regimen, potential tissue donations cannot be realized. According to data from Lions Cornea Bank Baden-Württemberg, in 2011 84 potential donors, in 2012 36 potential donors, in 2013 47 potential donors, in 2014 94 potential donors, in 2015 87 potential donors and in 2016 141 potential donors were lost due to the 24-hour-regimen. Overall, 489 potential donors, which means almost 1000 potential corneal transplants, were lost in the last six years without reason. According to an interview of six German cornea banks (Aachen, Freiburg, Kiel, Köln-Merheim, LMU München, Münster as well as Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG) by Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), more than 3000 potential donors were lost between 2012 and 2016 due to the 24-hour-regimen. Actual data indicate, that blood sampling is possible within 48 h postmortal. Therefore, a correction of 2006/17/EC, Annex II, 2.4 should urgently be taken into consideration and should be revised considering scientific evidence.

7.5. In your experience, have there been barriers preventing effective implementation of the legislation?

- Yes
- No

7.5.1. If yes, please describe.

In Germany, human cells and tissues are considered as "drugs". European legislation was implemented in different laws and regulations, which lead to confusing regulations. Still it is doubtful whether human transplants are "drugs", as there are completely different requirements for drugs on the one hand and for human transplants on the other hand. At least, human reproductive cells were excluded from being "drugs" in German legislation. Furthermore, legislation for haematopoietic stem cells in Germany is different according to their origin. While haematopoietic stem cells received from peripheral blood or cord blood are regulated in drug law, haematopoietic stem cells received from bone marrow are regulated in transplantation law. These different legislations lead to inconsistent regulations in Germany.

7.6. In your opinion, do the rules on oversight (inspection, authorisation, vigilance) effectively ensure full application of the legislation?

- Yes
- No

7.7. What, if any, are the challenges to maintaining compliance with the legislation?

- Competent Authority resources
- Limited resources at Tissue Establishment level
- Requirements too stringent/detailed
- Requirements not specific enough
- Lack of clarity regarding scope
- Definitions inadequate
- Other

7.7.1. If other, please specify.

The systematic of donor and recipient, which is fitting well for all human transplants like cornea and haematopoietic stem cells, does not fit for human reproductive cells. Also, human reproductive cells are not "transplanted" in narrower sense. Therefore, human reproductive cells should especially be excluded from European regulations 2004/23/EG, 2006/17/EG and 2006/86/EG.

7.7.2. For any of the options selected above, please provide details

7.8. To what extent, if any, has the legislation impacted on patient access to tissues and cells?

- A. Increased patient access
- B. No impact on access
- C. Reduced patient access
- D. I don't know

7.9. General comments on patient access to these substances

see answer to 7.4.1; potential tissue donations cannot be realized due to the 24-hour-regimen for post mortal blood sampling (see 2006/17/EC, Annex II, 2.4).

SECTION VIII: QUESTIONS ON RELEVANCE – TISSUES AND CELLS

8.1. To what extent do you think the legislation is sufficiently adapted to:

	A. Fully adapted	B. Minor developments not addressed	C. Significant developments not addressed	D. Not suited to current situation	E. I don't know
a) Developments related to donor eligibility (history screening)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Scientific/technical developments related to donor testing for transmissible diseases?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

c) Scientific developments related to tissue and cell processing (preparation and microbial inactivation), storage and distribution?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Epidemiological developments?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8.1.c. If you answered B, C or D to c), please explain

8.2. Have there been developments to which the legislation is not adequately adapted other than those listed above?

- Yes
- No

8.3. To what extent do you think the legislation is sufficiently adapted to societal changes in the sector such as commercialisation/internationalisation?

	A) Fully adapted	B) Minor changes not addressed	C) Significant changes not addressed	D) Current situation not reflected by the legislation	E) I don't know
a) Commercialisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Internationalisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8.4. Have there been societal changes in the sector **other** than commercialisation or internationalisation which are not adequately reflected or addressed in the legislation?

- Yes
- No

8.5. Do you consider that there are substances or activities falling within the scope of the Directive 2004/23/EC that should be removed?

- Yes
- No

8.5.1. If yes, please describe:

see answers to 7.7.1 and 9.2 - The systematic of donor and recipient, which is fitting well for all human transplants like cornea and haematopoietic stem cells, does not fit for human reproductive cells. Also, human reproductive cells are not "transplanted" in narrower sense. Regulations partially are out of place for human reproductive cells, e.g. 2006/86/EC, Annex II, D. Therefore, human reproductive cells should be excluded from the scope especially of European regulations 2004/23/EG, 2006/17/EG and 2006/86/EG.

8.6. General comments on the relevance of the legislation today

SECTION IX: QUESTIONS ON EFFICIENCY – TISSUES AND CELLS

9.1. Did application of the legislation bring costs for you, your organisation or the stakeholders represented by your organisation that would not have been incurred without EU legislation?

- A) No additional costs
- B) Minor additional costs
- C) Significant additional costs
- D) I don't know

9.1.doc. If you have specific examples of data that support your response, please upload it as a separate document in Section XII at the end of the questionnaire.

9.2. Are you aware of particular administrative or other burdens for **specific groups** of operators apart from your organisation or the organisations you represent?

- A) No additional costs
- B) Minor additional costs
- C) Significant additional costs
- D) I don't know

9.2.bc. If you answered B or C to the previous question, do you consider that the costs were justified by the benefits for patients?

- A) Costs fully justified by benefits
- B) Costs partially justified by benefits
- C) Costs not justified by benefits
- D) I don't know

9.2.bc.bc. If you answered B or C, please explain

Regulations partially are out of place for human reproductive cells, e.g. 2006/86/EC, Annex II, D. For ages, human reproductive techniques in Germany are performed under ambient air without negative side effects. According to 2006/86/EC, Annex II, D, the following applies to human reproductive cells: "Unless otherwise specified in point 4, where tissues or cells are exposed to the environment during processing, without a subsequent microbial inactivation process, an air quality with particle counts and microbial colony counts equivalent to those of Grade A as defined in the current European Guide to Good Manufacturing Practice (GMP), Annex 1 and Directive 2003/94/EC is required with a background environment appropriate for the processing of the tissue/cell concerned but at least equivalent to GMP Grade D in terms of particles and microbial counts." As a consequence, all laboratories working in assisted reproduction need to upgrade e. g. an air condition system, even though there is no valid data that the quality and safety of human reproductive cells can be improved by this action. Therefore, human reproductive cells should be excluded from the scope especially of European regulations 2004/23/EG, 2006/17/EG and 2006/86/EG, but at least from 2006/86/EC, Annex II, D.

9.2.doc. If you have specific examples of data that support your response, please upload it as a separate document in Section XII at the end of the questionnaire.

9.3.General comments on the costs of implementing the legislation:

SECTION X: QUESTIONS ON COHERENCE – TISSUES AND CELLS

10.1. To what extent do you consider Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC, 2006/86/EC and 2015/566/EC to be consistent and coherent within their own provisions?

- A. Full consistency across all tissue and cell Directives
- B. Minor inconsistencies between some of the Directives
- C. Significant inconsistencies between some of the Directives
- D. Major inconsistencies between many of the Directives
- E. I don't know

10.1.bcd. If you answered B, C or D, please explain

see answers to 7.7.1, 8.5.1 and 9.2 - The systematic of donor and recipient, which is fitting well for all human transplants like cornea and haematopoietic stem cells, does not fit for human reproductive cells. Also, human reproductive cells are not "transplanted" in narrower sense. Regulations partially are out of place for human reproductive cells, e.g. 2006/86/EC, Annex II, D. Therefore, human reproductive cells should be excluded from the scope especially of European regulations 2004/23/EG, 2006/17/EG and 2006/86/EG.

10.2. To what extent do you consider the legislation on tissues and cells to be consistent and coherent with other legislation on substances of human origin (i.e. on

organs and on blood)?

- A. Full consistency across blood, tissues and cells and organs Directives
- B. Minor inconsistencies between some of the Directives
- C. Significant inconsistencies between some of the Directives
- D. Major inconsistencies between many of the Directives
- E. I don't know

10.2.C. In which of the following provisions do you see inconsistencies?

- Scope
- Definitions
- Regulatory borderlines
- Oversight provisions – inspection and authorisation
- Oversight provisions - Vigilance
- Donor selection provisions
- Blood establishment or hospital blood bank provisions
- Other

10.2.D. In which of the following provisions do you see inconsistencies?

- Scope
- Definitions
- Regulatory borderlines
- Oversight provisions – inspection and authorisation
- Oversight provisions - Vigilance
- Donor selection provisions
- Blood establishment or hospital blood bank provisions
- Other

10.3. To what extent do you consider that the legislation to be coherent and consistent with other relevant Union legislation?

	A. Tissue and cell legislation is fully consistent and coherent	B. There are some minor inconsistencies or incoherencies in the tissue and cell legislation in relation to the other legislation	C. There are some significant inconsistencies or incoherencies in the tissue and cell legislation in relation to the other legislation	E. I don't know
a) Legislation on Communicable Diseases	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Legislation on Medical Devices	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Legislation on Medicinal Products	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10.4. To what extent do you consider that the legislation to be coherent and consistent with other relevant Union legislation regarding EU Charter of Fundamental Rights?

- A. Tissue and cell legislation is fully consistent and coherent
- B. There are some minor inconsistencies or incoherencies in the tissue and cell legislation in relation to the Charter
- C. There are some significant inconsistencies or incoherencies in the tissue and cell legislation in relation to the Charter
- E. I don't know

10.5. To what extent do you consider that Directive 2004/23/EC, together with Directive 2001/83/EC, form an **effective** framework for ensuring the safety and quality of medicinal products manufactured from tissues and cells?

- A. Adequately ensures the safety of the manufactured products
- B. The requirements in the tissue and cell legislation need minor modification to ensure safety and quality of manufactured products
- C. The requirements in the tissue and cell legislation need significant modification to ensure safety and quality of manufactured products
- D. The requirements in the tissue and cell legislation major modification to ensure safety and quality of manufactured products
- E. I don't know

10.6. To what extent do you consider that Directive 2004/23/EC, together with Directive 2001/83/EC, form an **efficient (cost effective)** framework for ensuring the safety and quality of medicinal products manufactured from tissues and cells?

- A. The framework is optimally efficient
- B. The tissue and cell legislation introduces minor inefficiencies or unjustified burdens
- C. The tissue and cell legislation introduces significant inefficiencies or unjustified burdens
- D. The tissue and cell legislation introduces major inefficiencies or unjustified burdens
- E. I don't know

10.6. To your knowledge, is the legislation coherent with other relevant international / third country approaches to the regulation of the quality and safety of tissues and cells?

- Yes
- No

10.6.1. If no, please describe:

E. g., EU-regulations make import of corneal transplants from the USA difficult.

10.7. General comments on Coherence:

SECTION XI: QUESTIONS ON EU ADDED VALUE – TISSUES AND CELLS

11.1. To what extent has the legislative framework at EU level added value to the regulation of tissues and cells across the EU-28 in a manner that could not have been achieved by measures taken at national or global level?

- A. Only EU legal provisions could have achieved the current safety and quality level

- B. EU legal provisions have greatly improved/accelerated what would have been achieved at national/global level
- C. EU legal provisions have somewhat improved/accelerated what would have been achieved at national/global level to a small extent
- D. The same outcome would have been reached without EU legal provisions
- E. I don't know

11.2. To what extent do stricter national measures pose an obstacle to exchange of supplies between Member States?

- A. No impact on inter-MS supply
- B. Minor negative impact on inter-MS supply
- C. Significant negative impact on inter-MS supply
- D. I don't know

11.3. General comments on EU Added Value:

SECTION XII: Uploading of Documents with Supporting Evidence

Upload documents as pdf files. Please include the Section and Question number in the name of the file along with an abbreviation of your organisation's name.

Please upload your file

Section_IX_question_9.2_B_K.pdf

Please upload your file

Please upload your file

Contact

Deirdre.FEHILY@ec.europa.eu



LEITLINIE ZUM VERANTWORTLICHEN ARBEITEN
IM ART-LABOR
der
Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM)
28.03.2014

Im Rahmen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen kommen im ART-Labor unterschiedliche Techniken und Methoden zur Anwendung, die einer dynamischen Entwicklung unterliegen und kontinuierliche Anpassungen erfordern. Vor dem Hintergrund der EU-Richtlinie 2004/23/EG wurde die „Leitlinie zum verantwortlichen Arbeiten im ART-Labor“ erstellt, um damit Empfehlungen zur Standardisierung von grundlegenden Methoden und von Prozessabläufen zu ermöglichen. Ziel ist es, Methodensicherheit und damit letztlich Patientensicherheit zu erreichen.

Die vorliegende Leitlinie wurde von dem „Arbeitskreis Qualitätsmanagement“ der AGRBM erarbeitet und im Konsens mit dem Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren (BRZ) verabschiedet. Sie steht somit insbesondere im Schnittpunkt des ärztlichen Berufsrechts, des Familienrechts, des Sozialrechts sowie des Embryonenschutzes und des Strafrechts.

Die Leitlinie ist entsprechend dem wissenschaftlichen und methodischen Kenntnisstand und in Anpassung an gesetzliche und berufsrechtliche Vorgaben regelmäßig zu überprüfen und zu aktualisieren. Im Hinblick auf den im Embryonenschutzgesetz normierten Arztvorbehalt und die berufsrechtlichen Regelungen der beteiligten Ärzte durch ärztekammerspezifische „Richtlinien zur Durchführung der Assistierten Reproduktion“ sind Änderungen dieser Leitlinie in interdisziplinärer Abstimmung mit dem BRZ vorzunehmen.

Diese Neufassung der Leitlinie ersetzt die ursprüngliche Version vom 24.11.2006.

Arbeitskreis Qualitätsmanagement

Dipl. Biol. Verona Blumenauer
(Leiterin des AK)
Dipl. Biol. Vera Baukloh
Dr. Annette Bonhoff
Dipl. Biol. Claudia Grewenig
Dr. Dagmar Gutknecht
Dr. Ines Hoppe
Dr. Petra Klusmann
Dipl. Biol. Alexandra Ochsner
Dr. Frank Tetens
Dr. Dorothee Weiss

Vorstand der AGRBM

Dr. Jens Hirchenhain (1. Vorsitzender)
Dr. Verena Nordhoff
Dr. Roland Eid
Dr. Simone Winkler
Dr. Claus Sibold

Vorstand des BRZ

Dr. Ulrich Hilland (1. Vorsitzender)
Dr. Andreas Jantke
Dr. Klaus Fiedler
Najib Nassar



1. Personal

Die Zahl der Mitarbeiter muss sich am Arbeitsaufkommen des IVF-Zentrums und der „Leitlinie zur Einrichtung und Führung eines ART-Labors“ der AGRBM orientieren. Mindestens ein Mitarbeiter, der möglichst als Laborleiter benannt sein sollte, muss die Anforderungen der AGRBM zur Erlangung der Zusatzqualifikation „Fachanerkennung für Reproduktionsbiologie des Menschen“ erfüllen. Für alle neuen Mitarbeiter ist ein Einarbeitungsplan zu erstellen, der sich an den Anforderungskatalogen der AGRBM orientiert. Der Einarbeitungserfolg ist zu dokumentieren.

Die Teilnahme an internen und / oder externen Fortbildungen ist für alle Mitarbeiter zu gewährleisten und zu dokumentieren. Für akademische Mitarbeiter ist der Fortbildungskatalog der AGRBM zu erfüllen.

2. Laboranforderungen

2.1. Umgebungsbedingungen

Das ART-Labor muss Umgebungsbedingungen bieten, die ein einwandfreies Arbeiten sowohl hinsichtlich der Probensicherheit als auch der Personalsicherheit ermöglichen. Der Raumbedarf muss dem Arbeitsaufkommen entsprechen (siehe Leitlinie der AGRBM zur „Einrichtung und Führung eines ART-Labors“ (JRE 2004,1: 240-245.)

Der Umgang mit und die Bearbeitung von Ei- und Spermazellen erfordert keine Reinraumbedingungen. Eine dieser Leitlinie entsprechende qualifizierte Bearbeitung von Keimzellen (und Embryonen) im Sinne der Infektionsvermeidung und der Behandlungsoptimierung für die Patienten ist gegeben, wenn unter keimarmen Kulturbedingungen gearbeitet wird.

Die in § 36 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b) bis d) AMWHV aufgeführten Ausnahmen von den prinzipiell geforderten Umgebungsbedingungen zur Bearbeitung menschlicher Zellen sind vollumfänglich für den Umgang mit menschlichen Keimzellen (und Embryonen) anzuwenden.

Zu Nr. 2 b: Der innerhalb einer laufenden Steril-Werkbank entstehende Luftzug kann zu einer Abkühlung der Keimzellen führen und die Integrität des empfindlichen Zytoskeletts beeinträchtigen. Darüber hinaus besteht die Gefahr des Verdunstens von Kulturmedium, wodurch sich die Osmolarität in der direkten Umgebung der Keimzellen verändert. Beide Umstände können zu irreversiblen Zellschädigungen beitragen.

Zu Nr. 2 c: Die Verwendung menschlicher Keimzellen (und Embryonen) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung ist in keiner Weise mit einer Transplantation vergleichbar, da die Rückführung der bearbeiteten Zellen in den Uterus der immunkompetenten Frau über eine natürliche Körperöffnung erfolgt, die natürlicherweise keimbesiedelt ist. Im Vergleich dazu ist das Risiko einer Verkeimung durch die Umgebungsbedingungen vernachlässigbar. Die Anzahl der übertragenen Zellen ist vergleichsweise gering, so dass die kritische Keimzahl zur Infektionsauslösung nicht erreicht wird. Zudem werden die Zellen unter Einsatz von antibiotikahaltigen Medien aufbereitet und in der Regel unter Öl kultiviert, so dass kein direkter Kontakt zur Umgebungsluft vorhanden ist. Faktisch beinhaltet die Anwendung von Methoden der Assistierte Reproduktion sogar ein weit geringeres Risiko der



Keimübertragung als die natürliche Zeugung. Deshalb werden beispielsweise bei der Kinderwunschtherapie HIV-diskordanter Paaren Methoden der Assistierte Reproduktion explizit empfohlen.

Zu Nr. 2 d: Die Handhabung und Beurteilung menschlicher Keimzellen (und Embryonen) erfordert den Einsatz eines Mikroskops innerhalb eines erwärmten Arbeitsfeldes. Selbst wenn eine Werkbank mit Klasse A-Spezifikation zum Einsatz kommt, bewirkt die gesamte Geräteausstattung innerhalb des Arbeitsbereiches unvermeidliche Luftverwirbelungen, die eine zuverlässige Einhaltung der Klasse A-Bedingungen zunichtemacht.

Die AGRBM schließt sich damit der bereits 2007 von der ESHRE publizierten Auslegung der EU-Richtlinie 2006/86 für den Bereich menschliche Assistierte Reproduktion an (ESHRE position paper on the EU Tissues and Cells Directive EC/ 2004/23; Nov. 2007; Air quality: Commission Directive 2006/86/EC, Annex I.D. Facilities/Premises).

Die Wirksamkeit der im jeweiligen Zentrum getroffenen Maßnahmen ist durch die systematische Erfassung von Infektionsvorfällen während der Kulturphase und von nosokomialen Infektionen nachzuweisen.

Das ART-Labor befindet sich in einem Bereich, der nur für befugtes Personal zugänglich ist. Zugangsregeln für Besucher/Handwerker/Lieferanten sind festgelegt und allen Mitarbeitern bekannt.

Das Labor ist räumlich von anderen Arbeitsbereichen zu trennen. Es sollte sich möglichst in unmittelbarer Nähe zu den Eingriffsräumen für Eizellentnahme und Embryotransfer befinden. Ist dies nicht möglich, sind geregelte Vorkehrungen für den sicheren Transport der Gameten und Embryonen unter kontrollierten Bedingungen (Temperatur, pH, Osmolarität, Transportdauer) zu treffen.

Der Gebrauch von keimzell-/embryotoxischen Stoffen, insbesondere von entsprechenden Reinigungsmitteln, ist innerhalb der Laborräume während der Bearbeitung von Fällen verboten (siehe 2.2.). Radioisotope dürfen sich niemals innerhalb der Räume des ART-Labors befinden.

Die Einhaltung der Raumlufbedingungen (CO_2 , N_2) gemäß der aktuell gültigen Arbeitsstättenverordnung 8 (ArbStättV) ist zu beachten.

Bei Neueinrichtung und Renovierung von Laboratorien sollte zusätzlich auf die Verwendung schadstoffarmer, möglichst inerter und umweltverträglicher Stoffe geachtet werden.

Die Lagerung größerer Mengen von Einwegmaterialien im Labor sollte unterbleiben, um die damit gegebenenfalls verbundene Freisetzung leichtflüchtiger Komponenten zu vermeiden.

2.2. Anforderungen an Hygienemaßnahmen

Es gelten die allgemeinen Richtlinien für Hygiene und Sicherheit. Für jedes ART-Labor ist ein Hygieneplan zu erstellen. Für potentiell infektiöses Material kommt die Leitlinie „Empfehlungen zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der Assistierte Reproduktion“ der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



(DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) zur Anwendung.

Funktionell geeignete Arbeitskleidung ist regelmäßig und bei Bedarf zu wechseln. Die fachgerechte Reinigung der Arbeitskleidung ist zu gewährleisten.

Bei allen Arbeiten mit Primärproben (Follikelflüssigkeit, Ejakulat, Urin, Gewebe) sind Handschuhe zu tragen. Handschuhe im Rahmen des Personalschutzes sollten ungepudert sein, um den Eintrag von Puderpartikeln in die Zellkulturen zu vermeiden.

Reinigungs- und Desinfektionsmittel sind zelltoxisch und stellen deshalb eine Gefahr für die Kultur von Gameten, imprägnierten Eizellen und Embryonen dar. Deshalb werden folgende Ausnahmen/Sonderregelungen von den allgemeinen Hygienerichtlinien für das ART-Labor empfohlen:

- Desinfektionsmittel sollten nicht prophylaktisch, sondern nur bei Kontamination angewendet werden. Eine hygienische Händereinigung (z.B. Wasser, Neutralseife, Einmalhandtücher) soll vor Arbeitsbeginn, bei Verlassen des Arbeitsbereiches und bei Bedarf erfolgen.
- Es dürfen möglichst nur duftstoffarme Körperpflegemittel und Kosmetika Verwendung finden. Der Eintrag von Tabakrauchrückständen in die Arbeitsräume ist zu verhindern.
- Die Flächen- und Bodenreinigung soll möglichst nur mit Wasser und Neutralseife nach Reinigungsplan durchgeführt werden. Eine Desinfektion sollte nur bei Bedarf mit nicht-flüchtigen Desinfektionsmitteln (z.B. quaternäre Ammoniumverbindungen) erfolgen.
- Bei Verdacht auf Kontamination sind Kontrollen der Keimbelastung von Händen, Arbeitsoberflächen und Brutschränken zu veranlassen und zu dokumentieren.

3. Geräte und Materialien

3.1. Gerätetechnische Ausstattung

Die notwendige Mindestausstattung der Laborbereiche ergibt sich aus der „Leitlinie für die Einrichtung und Führung eines ART-Labors“ der AGRBM. Für alle Geräte mit messbaren Funktionen müssen Warn- und Eingriffsgrenzen bezogen auf den jeweiligen Sollwert des kritischen Überwachungsparameters laborintern festgelegt werden. Die Überwachung dieser Geräte erfolgt durch geeignete Prüf- und Messmittel, die gleichfalls regelmäßiger dokumentierter Überwachung unterliegen. Geeignete Zeitintervalle für Funktionsprüfungen und/oder Wartungen werden festgelegt und deren Durchführung dokumentiert.

Eine unterbrechungsfreie Stromversorgung (Notstromaggregat, USV, etc.) ist für alle wesentlichen Geräte sicherzustellen.

Für diese Geräte sollte nach Möglichkeit Ersatz vorhanden sein. Ein Notfall-Management mit einem kooperierenden Zentrum zur gegenseitigen Hilfe in Notfallsituationen wird angeraten.



3.2. Verbrauchsmaterialien

Für die Arbeit mit Gameten und Embryonen sind nach Möglichkeit Einwegmaterialien zu verwenden. Soweit verfügbar sollte embryo-getesteten und / oder CE-gekennzeichneten Produkten der Vorrang gegeben werden.

Die zum Einsatz kommenden qualitätsrelevanten Einwegmaterialien sind für ihren Einsatzzweck zu validieren. Falls der Hersteller über entsprechende Zertifikate verfügt, sollte er diese unaufgefordert zur Verfügung stellen.

Die Chargennummern aller verwendeten qualitätsrelevanten Einwegmaterialien sind so zu dokumentieren, dass die Rückverfolgbarkeit zum jeweiligen Patienten gegeben ist.

3.3. Kulturmedien und Zusätze

Für die in vitro-Kultur von Gameten und Embryonen dürfen nur dafür geeignete Kulturmedien und Zusätze eingesetzt werden. Die vom Hersteller angegebenen Empfehlungen bezüglich der Anwendung, der Lagerung und der Haltbarkeit sind einzuhalten.

Die Chargennummern der verwendeten Medien und Zusätze sind patientenbezogen und rückverfolgbar zu dokumentieren. Die Qualitätsprüfung der Medien und Zusätze ist (z.B. durch Herstellerzertifikate) zu belegen.

4. Handhabung von Gameten und Embryonen

Die Handhabung von Gameten außerhalb des Körpers kann zum Stress der Keimzellen und damit zu einer Beeinträchtigung ihrer Funktionsfähigkeit führen.

Daher sollten die Bedingungen insbesondere für Eizelle und Embryo so gestaltet werden, dass sie den physiologischen Gegebenheiten in vivo möglichst nahe kommen. Die Handhabung sollte so wenig invasiv und die Bearbeitungszeit so kurz wie möglich sein.

Alle eingesetzten Methoden sind in Standardarbeitsanweisungen (SOPs) festzulegen und die zur Anwendung der Methoden berechtigten Personen zu bestimmen.

Durch Auswertung entsprechender Kennzahlen wird die Qualität der Arbeitsschritte bewertet, um gegebenenfalls notwendige Korrekturen durchführen zu können.

Grundsätzlich ist beim Umgang mit den Zellen folgendes zu beachten:

- Konzentriert, kontrolliert und zügig arbeiten
- Bei der Handhabung der Zellen außerhalb der Brutschränke die Parameter Temperatur, Osmolarität, pH-Wert so konstant wie möglich halten
- Regelmäßige Kontrolle der Kulturbedingungen im Brutschrank
- Art des Kulturmediums, Kulturdauer und ggf. Medienwechsel dokumentieren

Die SOPs enthalten mindestens folgende Angaben:

- Kulturbedingungen in den Brutschränken



- Handhabung der Zellen außerhalb der Brutschränke
- Kultursysteme und Kulturmedien
- zu verwendende Pipettiersysteme
- Identifikation der Arbeitsmaterialien (Chargennummern) und Proben
- Zeitschemata der einzelnen Kulturschritte
- Durchführende Person
- Vorgehen bei unerwarteten Ereignissen
- Dokumentationsvorschriften

5. Dokumentation und Probenidentifikation

5.1. Allgemeine Dokumentation

Die Dokumentation aller durchgeführten Arbeitsschritte bei der Handhabung von Gameten, imprägnierten Eizellen und Embryonen hat so zu erfolgen, dass mindestens folgende Angaben stets vorhanden sind:

- Identität und Verbleib der Proben (Gameten, imprägnierte Eizellen, Embryonen)
- Art des / der Arbeitsschritt/e
- Verwendete Materialien / Medien
- Durchführende Person(en)
- Zeit und ggf. Dauer der Durchführung
- Qualität der Gameten / Embryonen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt
- Auftreten unerwarteter Ereignisse und Vorgehensweise

Die Dokumentation erfolgt schriftlich.

Während der gesamten Aufbewahrungsfrist der Dokumente und Aufzeichnungen ist eine Nachverfolgbarkeit von Änderungen zu gewährleisten. Aufzeichnungen sind so zu führen, dass sie lesbar, unauslöschlich und jederzeit auffindbar sind. Sie dürfen handgeschrieben sein oder auf ein anderes System wie ein Computerprogramm oder Mikrofilm übertragen werden.

5.2. Identifikation der Patienten

Besondere Sorgfalt ist an der Schnittstelle Patient / Probenidentifikation nötig. Bei jeder Probenentnahme und vor dem Embryotransfer muss eine aktive Patientenidentifikation durch eine der beteiligten Personen vorgenommen und dokumentiert werden.

5.3. Identifikation der Proben

Alle Probengefäße müssen eindeutig, gut lesbar und dauerhaft beschriftet werden. Beim Zusammenführen von Proben (Insemination/ Injektion) ist eine sichere Probenzuordnung zu gewährleisten.



6. Methodensicherheit

Alle angewendeten kritischen Methoden sollten auf international anerkannten Standardverfahren beruhen. Sie müssen im eigenen Labor vor ihrer Einführung als Routinemethode freigegeben werden und sind darüber hinaus regelmäßig kritisch zu bewerten, um sicherzustellen, dass sie weiterhin die angestrebten Ergebnisse erzielen. Dafür werden die Methoden anhand geeigneter Kennzahlen eingeschätzt.

Die Vergleichbarkeit der Arbeitsqualität aller beteiligten Mitarbeiter wird ebenfalls in geeigneten Intervallen überprüft, gegebenenfalls sind Nachschulungen zu veranlassen. Zur Qualitätssicherung sollten die Möglichkeiten der internen und externen Qualitätskontrollen/ Ringversuche genutzt werden.

7. Andrologie

Alle eingesetzten Methoden sind in Arbeitsanweisungen (SOPs) festzulegen und die zur Durchführung berechtigten Personen zu bestimmen.

Besonderer Wert ist auf die Sicherstellung der Probenzugehörigkeit (Identität des „Spenders“, zugehörige Partnerin) zu legen. Die Bewertung der Ejakulat- und Spermienqualität orientiert sich am aktuellen WHO-Laborhandbuch.

a. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Spermioigrammerstellung
- Annahme und ggf. Weiterleitung von Proben inklusive Transportbedingungen
- Annahme und Aufbereitung operativ gewonnener, frischer und /oder kryokonservierter Spermatozoen/ Hodengewebe
- Aufbereitungsmethoden der Spermien für AIH, AID, IVF, ICSI
- Kryokonservierung von Spermien/ von operativ gewonnenem Material
- Vorgehensweise bei unerwarteten Ereignissen
- Dokumentation der wesentlichen Parameter mit verwendeten Materialien, durchführender Person und Bearbeitungszeit

7.2. Spezielle Dokumentation:

- Probenidentität und Parameter der nativen Probe: Volumen, Viskosität, Konzentration, Motilität, ggf. Morphologie
- Aufbereitungsmethode
- Verbleib der Probe

8. ART- Methoden

8.1. Identifizierung und Bearbeitung der Eizell-Cumulus-Komplexe

Während der Eizellsuche sollte die Möglichkeit zur Kommunikation mit den Personen im



Entnahmeraum bestehen. Die Isolierung der Eizell-Cumulus-Komplexe sollte unter geeigneten Bedingungen so schnell wie möglich nach der Entnahme erfolgen.

8.1.1. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Durchführung der Eizellsuche
- Überführung in das Kultursystem je nach weiterer Verwendung der Eizellen

8.1.2. Spezielle Dokumentation

- Anzahl der Eizell-Cumulus-Komplexe
- Auffälligkeiten

8.2. IVF- Insemination

Die Insemination der Eizellen erfolgt, wenn aufgrund der Merkmale von Eizelle und Spermien eine Fertilisation zu erwarten ist. Insbesondere die Spermienparameter sollten den geforderten Mindestanforderungen genügen. Die Durchführung der Insemination hat in einem geeigneten Zeitfenster mit geeigneter Spermienkonzentration und -motilität zu erfolgen.

8.2.1. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Standards für die Insemination und Kriterien für deren Anwendung
- Durchführung der Insemination

8.2.2. Spezielle Dokumentation:

- Gesamtzahl oder Konzentration der zu den Cumulus-Komplexen zugegebenen motilen Spermien

8.3. ICSI

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist eine Form der extrakorporalen Befruchtung, bei der ein Spermatozoon - nach vorbereitender Präparation (siehe Pkt.7.) - in eine reife Eizelle (Metaphase II) injiziert wird.

8.3.1. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Denudierung der Eizellen
- Durchführung der ICSI

8.3.2. Spezielle Dokumentation:

- Reifegrad der Eizellen
- Anzahl der mit Spermien injizierten Eizellen
- Verbleib der Eizellen
- Auffälligkeiten



8.4. Fertilisationskontrolle/ PN-Grading

In der Regel 16 bis 20 Stunden nach Insemination bzw. Injektion der Eizellen sollte die Fertilisationskontrolle durchgeführt werden.

8.4.1. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Denudierung der Eizellen nach IVF ohne ICSI
- Kriterien der Beurteilung nach einem anerkannten Grading-System (zumindest Anzahl der Vorkerne, ggf. Grading der Vorkerne, ggf. Auffälligkeiten)
- Weiterbehandlung der Zellen (Kultur, Kryokonservierung, Verwerfung)
- Vorgehen bei unzureichendem oder unklarem Befruchtungsergebnis

8.4.2. Spezielle Dokumentation:

- Anzahl der 2 PN / \geq 3PN / 1 PN / 0 PN / unreifen Eizellen/ degenerierten Eizellen
- Verbleib der Zellen
- Auffälligkeiten

8.5. Embryobeurteilung und -grading

Die Beurteilung der morphologischen Qualität der in vitro-kultivierten Embryonen kann wichtige Hinweise auf ihre Entwicklungskompetenz geben.

8.5.1. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Beurteilung nach anerkannten Grading-Systemen
- Weiterbehandlung der Zellen

8.5.2. Spezielle Dokumentation:

- Kulturdauer
- Anzahl der Blastomeren (Entwicklungsgeschwindigkeit)
- Umfang und Verteilung von Fragmenten
- Fakultativ: zytoplasmatische Besonderheiten (Vakuolen, Granulierungen), Vorhandensein und Zahl von multinukleären Blastomeren, Dicke und Besonderheiten der Zona pellucida

8.6. Zusatzmaßnahmen

Zusätzliche Maßnahmen, die entsprechend besonderer Indikationsstellung bei der Bearbeitung von Keimzellen durchgeführt werden, müssen dokumentiert werden. Methoden, die darüber hinaus spezifischen Regelungen durch gesetzliche Vorgaben unterliegen, müssen unter Beachtung dieser Vorgaben ausgeführt werden.

8.6.1. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Kriterien für den Einsatz der Methode

- -



- Durchführung der Zusatzmaßnahme

8.6.2. Spezielle Dokumentation:

- Auffälligkeiten

8.7. Embryotransfer

Das Ziel des Embryotransfers ist das Übertragen der Embryonen in das Cavum uteri.

8.7.1. Spezifische Inhalte der Standardarbeitsanweisungen:

- Aufnehmen der Embryonen in den Transferkatheter und ggf. Durchführung des Transfers

8.7.2. Spezielle Dokumentation:

- Anzahl und Qualität der transferierten Embryonen
- Vorgehen bei Nichtdurchführbarkeit des Embryotransfers zum geplanten Zeitpunkt
- Auffälligkeiten

8.8. Implementierung neuer Methoden

Neue Methoden müssen durch dafür qualifiziertes Personal erarbeitet, validiert und freigegeben werden. Die Vorgehensweise für diesen Prozess der Implementierung ist schriftlich festzulegen.

Vor der Implementierung einer Methode ist eine umfassende Literaturrecherche über bereits vorliegende Erfahrungen und Ergebnisse durchzuführen, dabei sollten kontrollierte Studien die Grundlage bilden. Nach Möglichkeit sollte vorab eine Hospitation in einem Labor, das diese Methode bereits erfolgreich durchführt, erfolgen. Eine Schulung oder ein Kursus bei entsprechenden Spezialisten kann ebenfalls als Vorbereitung dienen.

8.8.1. Material

Vor Einführung einer neuen Methode sollten der Bedarf und der Aufwand geklärt sein. Die Validierungsphase kann auch mit nicht CE-gekennzeichneten Materialien durchgeführt werden, für den späteren Routineeinsatz muss jedoch die Verfügbarkeit geeigneter, möglichst CE-gekennzeichneter Materialien abgeklärt sein.

8.8.2. Geräte und Ausstattung

Die notwendige gerätetechnische Ausstattung muss vor Implementierung einer Methode gesichert sein und ist am erwarteten Bedarf auszurichten. Es muss gesichert sein, dass etwaige Anforderungen an besondere Umgebungsbedingungen erfüllt werden können. Bedeutet die neue Methode einen erheblichen Arbeitsaufwand muss darüber hinaus dafür gesorgt sein, dass der Personalbestand den erwarteten Mehraufwand decken kann.



8.8.3. Arbeitsschritte

Die Validierung einer neuen Methode orientiert sich am PDCA-Zyklus (Plan-Do-Check-Act). Die Planung (Plan) legt verantwortliche Mitarbeiter, Ergebnisanforderung und –ziel, Zeitdauer der Validierung und die Art der Aus- und Bewertung anhand von Kennzahlen fest. Nach Durchlaufen der Versuchsphase (Do) werden die Ergebnisse hinsichtlich der Erwartungen überprüft (Check). Nach Bedarf kann eine erweiterte oder ergänzende Versuchsphase angeschlossen werden (erneutes Plan-Do), aufgrund derer die endgültige Bewertung schriftlich festgehalten wird (Check). Auf dieses Vorgehen gründet sich die abschließende Entscheidung über Ablehnung oder Aufnahme der Methode in das Routineprogramm (Act).

Nach ihrer Implementierung ist die Methode in der ersten Anwendungsphase noch weiter engmaschig anhand mindestens einer geeigneten Kennzahl zu verfolgen und zu bewerten. Das Bewertungsintervall wird im weiteren Verlauf dem der anderen Routinemethoden angeglichen.

8.8.4. Dokumentation

Die Nachweise über die Vorbereitungen, Grundlagen und Schulungen bezüglich der geplanten Methode sind festzuhalten.

Die Validierung der Methode muss nach einem schriftlich zu fixierenden Plan mit Festlegung der zu bearbeitenden Probenzahl und den verantwortlich Durchführenden erfolgen. Die Aufzeichnungen sind zu ergänzen um Messwerte, Beobachtungen und Bewertungen. Die endgültige Freigabe der Methode und damit die Aufnahme in das Spektrum der angebotenen Methoden müssen ebenfalls schriftlich erfolgen und allen Beteiligten und Anwendern zur Kenntnis gebracht werden. Zur Aufnahme in die Routine müssen die Dokumentationsform sowie mindestens eine Kennzahl zur Qualitätsbewertung festgelegt sein. Über den Durchführungsablauf der Methode ist eine SOP zu erstellen.

Die Einarbeitung der Mitarbeiter in die neue Methode muss durch eine Person erfolgen, die bereits praktische Erfahrung sammeln konnte, die Freigabe der eingearbeiteten Mitarbeiter muss dokumentiert werden.

9. Kryokonservierung

In der Regel werden im ART-Bereich Partnerspenden von Gameten gemäß Definition der EU-Richtlinie 2006/17/EG für die Kryokonservierung angenommen, gelagert und mit unterschiedlichen Verfahren bearbeitet.

Bei der Kryokonservierung von Gameten/imprägnierten Eizellen/Embryonen/ Hodengewebe muss im Vorfeld sichergestellt werden, dass alle spenderspezifischen Voraussetzungen von ärztlicher Seite überprüft und dokumentiert wurden.

Die Bestimmungen der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) und AMWHV sind bei der Lagerung von Gameten zur Partnerspende u.a. hinsichtlich durchzuführender serologischer Untersuchungen zu beachten.

Die Benutzung geeigneter Verschluss-Systeme ist empfehlenswert. Die Verwendung von Probengefäßen mit CE-Kennzeichnung ist generell zu bevorzugen. Kryokonservierung und



Auftauen erfolgen nach anerkannten Methoden mit geeigneten Medien, Gefrierschutzmitteln und Geräten.

Die Weiterverarbeitung von Proben, die zum Zeitpunkt der Kryokonservierung mit HIV 1,2, Hepatitis B oder Hepatitis C belastet sind, sollte in dazu speziell ausgestatteten ART-Laboren erfolgen (gemäß der Leitlinie „Empfehlungen zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der Assistierte Reproduktion“).

Bei der Annahme, Lagerung und Verarbeitung von kryokonservierten Gameten nach Drittspende sind die besonderen Anforderungen der TPG-GewV und AMWHV zu erfüllen.

9.1. Standardarbeitsanweisungen

In schriftlichen Arbeitsanweisungen sind alle relevanten Arbeitsschritte zu regeln:

- Identifizierung und Zuordnung von Patient / Spender und Proben
- Kriterien für die Auswahl der Zellen /Gewebe zur Kryokonservierung
- Kennzeichnung der Kryoröhrchen /-straws
- Durchführung der Kryokonservierung
- Überführung in das Kryolager
- Betrieb des Kryolagers einschließlich der Lagerverwaltung
- Entnahme aus dem Lagersystem
- Auftauen der Proben
- Versand von Kryoproben in andere Einrichtungen
- Annahme von Kryoproben aus anderen Einrichtungen
- Behandlung von Aufträgen zur Auflösung eines Kryo-Depots
- Festlegung der Vorgehensweise bei Unauffindbarkeit der Proben

9.2. Kennzeichnung von Kryoproben

Besondere Sorgfalt ist auf eine eindeutige Kennzeichnung aller einzufrierenden Proben zu verwenden. Die Nachverfolgbarkeit aller Proben muss zu jeder Zeit gewährleistet sein.

Dies ist über die Beschriftung der Kryoröhrchen und entsprechende Aufzeichnungen zu gewährleisten.

Die Beschriftung der Behältnisse sollte mit einem maschinellen System direkt oder auf kryotauglichen Etiketten erfolgen.

9.2.1. Kennzeichnung der Kryoröhrchen /-straws:

- Patientenidentität (Name, Vorname, Geburtsdatum, ggf. einrichtungsinterne ID), auch in codierter Form
- Einfrierdatum
- Art des Einfriergutes (Spermien, Eizellen, PN-Zellen, Embryonen, Gewebe)
- ID des Röhrchens/ Straws

9.2.2. Dokumentation:

- Patientenidentität (Name, Vorname, Geburtsdatum)



- Bei Partnerspende: Partneridentität (Name, Vorname, Geburtsdatum)
- Einrichtungsinterne ID-Nr. von Patient und ggf. Partner
- Name der kryokonservierenden Einrichtung (ggf. ID der Einrichtung),
- Identität der die Kryokonservierung durchführenden Person mit Unterschrift
- Beschreibung und Identifizierung der kryokonservierten Zellen / Hodengewebe, ggf. zur Vorbehandlung benutzte Kulturmedien
- Ausgangsspermiogramm und ggf. Aufbereitungsergebnis bei Spermien
- Anzahl und Reifestadium bei Eizellen
- Anzahl und ggf. Scoring bei 2 PN-Zellen
- Anzahl und Entwicklungsstadium und ggf. Grading bei Embryonen
- Art und Vorbereitung bei Hodengewebe
- Datum und verwendetes Einfrierverfahren
- Verwendete Reagenzien und Medien (insbesondere Kryoprotektiva)
- Kurzbeschreibung des Kryo-Programms

9.3. Versand von Kryoproben

Zum Transport verwendete Behälter müssen dafür geeignet sein und die gesetzlichen Sicherheitsbestimmungen erfüllen.

Transportbehälter müssen mit folgenden Beschriftungen versehen und sicher verschlossen sein:

- Identifizierung der versendenden Einrichtung mit Adresse und Telefonnr.
- Identifizierung der empfangenden Einrichtung mit Adresse und Telefonnr.
- Hinweis: „Vorsicht menschliche Zellen / Gewebe“, „Nicht bestrahlen“, „Aufrecht stellen“, „Nicht öffnen“, „Nicht erwärmen“

9.3.1. Dokumentation

Zusätzlich zur oben genannten Dokumentation sind beim Versand von Kryoproben Name und Telefonnummer der Kontaktpersonen in Herkunfts- und Zieleinrichtung der Kryoproben anzugeben. In einem Begleitbrief sind aufzuführen Angaben zu:

- dem/den Gametenspender(n) mit Name, Vorname, Geburtsdatum und Wohnort
- dem Datum der Kryokonservierung
- dem verwendeten Kryoprotektivum
- Verwendungszweck der Spende
- der Anzahl versandter Straws/Vials
- durchgeführten serologischen Untersuchungen mit Datum und Ergebnis