



COMMISSION EUROPÉENNE
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ ET DES CONSOMMATEURS
Santé publique et évaluation des risques
Législation en matière de santé et questions internationales

**INSPECTION DES SITES DE PRÉLEVEMENT DE TISSUS
ET DE CELLULES AINSI QUE
DES ÉTABLISSEMENTS DE TISSUS**

Lignes directrices à l'intention des autorités compétentes

Version 1.0

Les présentes lignes directrices, à l'intention des autorités compétentes, ont été proposées pour information. Elles n'ont été ni adoptées ni approuvées par la Commission européenne et ne sont donc pas juridiquement contraignantes.

TABLE DES MATIÈRES

		Page
1.0	Introduction	
2.0	Responsabilités des inspecteurs	
3.0	Qualifications et formation	
	3.1 Éducation et expérience	
	3.2 Qualités personnelles	
	3.3 Formation lors de la prise de fonction	
	3.4 Formations particulières spécialisées	
	3.5 Formation continue	
	3.6 Autorisation	
4.0	Types d'inspection	
5.0	Programmation des inspections	
	5.1 Priorisation des inspections de routine	
	5.2 Inspections inopinées	
6.0	Procédures d'inspection	
	6.1 Procédures d'inspection — Avant l'inspection	
	6.2 Procédures d'inspection — Durant l'inspection	
	6.2.1 Réunion initiale	
	6.2.2 Inspection des installations	
	6.2.3 Examen des documents	
	6.2.4 Réunion de clôture	
	6.2.5 Notes d'inspection	
	6.3 Procédures d'inspection — Après l'inspection	
	6.3.1 Rapport d'inspection et actions correctives	
	6.3.2 Accréditation, certification, autorisation ou agrément des établissements de tissus	

7.0	Système de management de la qualité des inspections	
	7.1 Performances du système	
	7.2 Performances de l'inspecteur	
	7.3 Compétences de l'inspecteur	
Annexe 1	Prélèvements et qualification du donneur	
Annexe 2	Réception, transformation, stockage et distribution	
Annexe 3	Évaluation des procédés de préparation	
Annexe 4	Examen des rapports d'évaluation des risques	
Annexe 5	Importation/exportation — Vérification des exigences techniques	
Annexe 6	Modèle de dossier de l'établissement de tissus (DET)	
Annexe 7	Formulaire-type d'inspection	
Annexe 8	Modèle de rapport d'inspection d'un établissement de tissus	
Annexe 9	Modèle de dossier de procédé de préparation (DPP)	
Annexe 10	Modèle de certificat d'autorisation d'un établissement de tissus	
Annexe 11	Documents consultés pour la rédaction des présentes lignes directrices	
Annexe 12	Abréviations et glossaire	

1.0 Introduction

L'article 7 de la directive 2004/23/CE¹ établit la nécessité d'organiser des inspections et d'adopter des mesures de contrôle. Le paragraphe 5 précise que «des règles directrices relatives aux modalités des inspections et des mesures de contrôle ainsi qu'en matière de formation et de qualification des agents participant à ces activités sont instaurées, conformément à la procédure de "comitologie", afin d'obtenir un niveau de compétence et d'efficacité homogène».

Les présentes lignes directrices ont pour but d'aider les États membres (EM) de l'UE à mettre en œuvre une série de tâches réglementaires en vue de se conformer aux directives 2004/23/CE, 2006/17/CE² et 2006/86/CE³. Elles couvrent :

- l'inspection, l'accréditation, la certification, l'autorisation ou l'agrément des établissements de tissus (ET),
- l'inspection et l'autorisation des conditions de prélèvement de tissus et de cellules,
- l'inspection et l'autorisation des procédés de préparation des tissus et des cellules,
- l'inspection et l'autorisation des activités d'importation et d'exportation.

Ces lignes directrices sont destinées à aider les États membres qui établissent de tels systèmes réglementaires pour la première fois. Elles ont également pour but de promouvoir l'harmonisation des systèmes réglementaires qui sont déjà bien établis au sein de l'Union européenne.

Les présentes lignes directrices couvrent les trois directives connexes concernant la qualité et la sécurité des tissus et des cellules d'origine humaine utilisés pour la transplantation ou l'assistance médicale à la procréation.

¹ Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (JO L 102 du 7.4.2008, p. 48)

² Directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 mettant en œuvre la directive 2004/23/CE concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine (JO L 38 du 9.2.2006, p. 40)

³ Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 mettant en œuvre la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les exigences de traçabilité, la notification des réactions et événements indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine (JO L 294 du 25.10.2006, p. 32)

Certaines parties des présentes lignes directrices concernent les tissus et les cellules d'origine humaine qui sont utilisés, par exemple, en tant que matières de départ pour la fabrication de médicaments de thérapie innovante (MTI) (autrement dit, qui sont destinés à la thérapie génique, à la thérapie cellulaire somatique ou au génie tissulaire). Ces cas sont régis par les prescriptions des directives susmentionnées applicables aux dons, aux prélèvements et aux contrôles. Le règlement 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante⁴ est entré en vigueur le 30 décembre 2008. Il est rappelé aux États membres qu'ils sont tenus de mettre en place un système intégré de gestion de leurs responsabilités réglementaires à l'interface entre le secteur des tissus/cellules et le secteur des médicaments (incluant donc le statut du site, les pratiques d'inspection, la procédure d'accréditation, de certification, d'autorisation ou d'agrément, la traçabilité des matériaux entrant en contact avec les tissus et cellules et un système de codification).

2.0 Responsabilités des inspecteurs

L'inspecteur devrait être clairement mandaté par écrit par l'autorité compétente pour la réalisation de la mission concernée et disposer d'une pièce d'identité officielle. Il devrait recueillir des informations détaillées à présenter à l'autorité compétente, conformément au contenu de la lettre de mission d'inspection spécifique.

Une inspection est une opération d'échantillonnage puisque lors de celle-ci, les inspecteurs n'ont pas la possibilité d'examiner l'ensemble des zones et des documents. Un inspecteur ne devrait pas être tenu pour responsable des insuffisances qui n'ont pu être détectées lors d'une inspection en raison de la durée ou de la portée limitée de celle-ci ou encore du fait que certains processus n'ont pu être observés lors de l'inspection.

3.0 Qualifications et formation

3.1 Éducation et expérience

Les inspecteurs devraient au moins:

a) être titulaires d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'État membre concerné, dans le domaine des sciences médicales ou biologiques

et

⁴ Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121)

b) posséder une expérience pratique dans les domaines d'intervention concernés, acquise dans un établissement de tissus, de cellules ou de sang. Toute autre expérience professionnelle antérieure peut également entrer en ligne de compte.

Dans des cas exceptionnels, les autorités compétentes peuvent envisager de dispenser une personne du respect de l'exigence fixée au point a), eu égard à l'importance et à la pertinence de son expérience.

Les inspecteurs devraient disposer d'une expérience pratique acquise après des études dans les domaines pertinents au sein d'un établissement de tissus, de cellules ou de sang. Les autres expériences antérieures qui peuvent également être jugées pertinentes sont notamment une expérience adéquate dans l'industrie pharmaceutique, une expérience dans le domaine des soins de santé ou une expérience de la réglementation du travail acquise auprès d'une autorité compétente (AC) chargée de l'inspection des établissements du sang ou de transfusion sanguine, des établissements de tissus ou de cellules, des centres d'assistance médicale à la procréation ou des établissements pharmaceutiques.

3.2 Qualités personnelles

Les inspecteurs devraient posséder de bonnes compétences relationnelles, avoir le sens de la communication, être capable de discuter et négocier efficacement, être à même de comprendre rapidement des questions complexes et de faire preuve de fermeté dans l'action ainsi que de tact tout en maintenant un comportement professionnel adéquat.

Les inspecteurs devraient avoir un niveau élevé d'intégrité personnelle et de maturité, être ouverts à de nouvelles idées, être capables de comprendre des questions complexes, de faire preuve de discernement, de fermeté, d'esprit d'analyse et de ténacité et avoir la capacité de percevoir des situations d'une manière réaliste.

3.3 Formation lors de la prise de fonction

Pour obtenir un poste au sein d'un service d'inspection, les nouveaux inspecteurs doivent démontrer qu'ils possèdent les qualifications et/ou l'expérience requises pour remplir les fonctions qu'on entend leur confier. En outre, il doit être admis que les aptitudes requises d'un inspecteur dans le domaine des tissus et cellules sont spécialisées. La formation lors de la prise de fonction sera dès lors fournie par le service d'inspection, indépendamment des qualifications ou de l'expérience antérieure.

La formation lors de la prise de fonction devrait porter au moins sur les sujets suivants:

- les activités de l'établissement de tissus (don, obtention, contrôle, transformation, conservation, stockage et distribution),
- les systèmes d'agrément, de désignation, d'autorisation ou d'agrément en vigueur dans l'État membre,
- les directives de l'UE relatives aux tissus et aux cellules,
- les techniques et procédures d'inspection, y compris des exercices pratiques,
- les systèmes internationaux de management de la qualité (ISO et EN),
- les systèmes nationaux de santé et les structures organisationnelles concernant les tissus et les cellules dans l'État membre concerné,
- la législation nationale en vigueur dans l'État membre,
- l'organisation des autorités de réglementation nationales,
- les outils d'inspection internationaux.

Les inspecteurs devraient également recevoir une formation continue sur les sujets ci-dessus afin d'être tenus régulièrement informés de tous les changements techniques et réglementaires qui interviennent.

3.4 Formation spécialisée

Comme indiqué ci-dessus, les inspecteurs auront en général un large éventail de compétences acquises par leur formation, leurs qualifications et leurs expériences professionnelles antérieures et/ou des formations complémentaires. Il est cependant improbable que les inspecteurs disposent du même niveau de connaissance pour l'ensemble des questions en rapport avec les tissus et les cellules. Une procédure d'analyse des besoins en formation des nouveaux employés et du personnel actuel devrait être prévue pour garantir que les inspecteurs soient en mesure d'exécuter des inspections conformément aux procédures d'inspections mises en place par l'autorité compétente.

Les sujets importants pour lesquels les inspecteurs peuvent avoir besoin d'une formation particulière sont notamment les suivants:

- les principes généraux de la transplantation de tissus et de cellules,
- la connaissance de base des procédés et équipements utilisés dans les établissements de tissus,
- les principes de base des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP),
- la réglementation de base applicable aux dispositifs médicaux,
- la législation pharmaceutique de base (en particulier des textes concernant les MTI),
- la conception, la validation et la maintenance des environnements et équipements critiques,
- les systèmes de traitement et de protection des données,
- la communication effective, y compris la gestion de conflit,
- l'hygiène en général,
- l'identification des activités illégales ou frauduleuses ou la lutte contre celles-ci,
- les techniques de laboratoire, les tests de diagnostic *in vitro* (tests de dépistage et techniques d'amplification de l'acide nucléique),
- la gestion du risque,
- les directives/précriptions nationales spécifiques,
- les maladies transmissibles,
- la vigilance et la surveillance.

Les inspecteurs devraient également recevoir une formation continue sur ces sujets de façon à être en mesure de suivre tous les changements techniques et juridiques.

3.5 Formation continue

Le programme de formation continue devrait comprendre un certain nombre d'inspections contrôlées (à définir par le service d'inspection). Les inspecteurs stagiaires devraient, dans un premier temps, observer un inspecteur qualifié dans l'exécution de plusieurs inspections, puis participer eux-mêmes à des inspections et enfin mener plusieurs inspections sous la supervision d'un inspecteur qualifié

3.6 Autorisation

Avant que les stagiaires ne soient autorisés à mener seuls des inspections, leur compétence doit être vérifiée et attestée par l'AC.

La qualification et la compétence des inspecteurs devraient être évaluées périodiquement à la lumière des exigences du système de management de la qualité appliqué par l'autorité compétente/le service d'inspection compétent.

4.0 Types d'inspection

Différents types d'inspections peuvent être effectués en fonction des activités de l'ET et des tiers impliqués. Il peut s'agir d'inspections sur place ou d'inspections sur pièces. Elles peuvent couvrir tout le système ou se concentrer sur un ou plusieurs aspects spécifiques (système de management de la qualité, transformation de tissus ou de cellules spécifiques, procédés de préparation spécifiques, problème particulier, etc.).

Les **inspections générales orientées sur les systèmes** devraient être effectuées sur place et couvrir l'ensemble des procédés et activités, notamment la structure organisationnelle, les politiques, les responsabilités, la gestion de la qualité, le personnel, la documentation, les installations, l'équipement, les contrats, les plaintes, les rappels, les audits, etc.

- Elles devraient être effectuées au minimum une fois tous les quatre ans.
- Elles devraient avoir lieu avant qu'un établissement de tissus ne soit accrédité, certifié, autorisé ou agréé (l'accréditation, la certification, l'autorisation ou l'accréditation peuvent nécessiter un examen de documents).
- Elles peuvent être nécessaires en cas de changement important par rapport au statut initial de l'accréditation, de la certification, de l'autorisation ou de l'accréditation (par exemple, changement au niveau de l'activité ou des procédés de préparation).
- Elles peuvent également être nécessaires en cas de problèmes antérieurs (par exemple, événements ou réactions indésirables graves).

Les **inspections thématiques** devraient être effectuées sur place et couvrir un ou plusieurs thèmes spécifiques comme, par exemple, les systèmes de management de la qualité, la transformation de tissus ou cellules spécifiques, les procédés de préparation spécifiques, etc.

Elles devraient être menées:

- lors d'une évaluation intermédiaire entre deux inspections générales orientées sur les systèmes,
- lorsque les procédés de préparation sont nouveaux, complexes, innovateurs ou propres à un établissement de tissus,
- chaque fois qu'une modification substantielle est déclarée dans l'un des thèmes spécifiques,
- le cas échéant en cas de problèmes antérieurs spécifiques (par exemple, événements ou réactions indésirables graves).

L'examen de la documentation n'a pas lieu sur place, mais au bureau. Il peut couvrir toutes les procédures et activités ou se concentrer sur un ou plusieurs thèmes spécifiques.

Il est basé sur un dossier d'établissement de tissus (DET) actualisé. Ce dernier peut être utilisé dans les situations suivantes:

- pour une évaluation initiale des activités de l'établissement de tissus,
- en préparation d'inspections sur place,
- au moment d'une évaluation intermédiaire entre deux inspections générales orientées sur les systèmes, s'il n'y a pas eu de changement important.

De **nouvelles inspections** peuvent être nécessaires pour le suivi ou la réévaluation des mesures correctives requises à la suite d'une précédente inspection.

D'autres inspections plus particulières peuvent également être effectuées:

Inspections de laboratoires chargés du contrôle des donneurs: en principe, l'évaluation sur place du respect des bonnes pratiques de laboratoire en matière de contrôle de qualité fait partie de ces inspections. Celles-ci peuvent être exécutées par une autre AC que l'AC responsable de l'inspection de l'ET, en fonction de la situation qui prévaut dans chaque État membre. Mais elles pourraient aussi s'inscrire dans le cadre d'une inspection générale orientée sur les systèmes ou d'une inspection thématique si le laboratoire de contrôle fait partie d'un établissement de tissus.

Inspections de tiers: les autorités compétentes devraient effectuer des inspections de tiers sur place, en particulier lorsqu'une évaluation de risque indique que cela s'impose. Des inspections de tiers devraient notamment être envisagées :

- lorsque des tiers fournissent des services essentiels à un nombre important d'établissements de tissus, par exemple, des équipements de transformation des tissus, un organisme centralisé de sélection et/ou de prélèvement de donneurs de tissus ou une entreprise de stérilisation de matériels travaillant en sous-traitance;
- lorsque des tiers fournissent des services essentiels à un seul établissement de tissus, et que celui-ci distribue une grande quantité de tissus ou de cellules;
- lorsque l'inspection de l'établissement de tissus révèle un niveau élevé de non-respect de la convention signée avec une tierce partie.

Inspections conjointes: des circonstances particulières, comme un défaut de ressources ou de compétences, peuvent amener un État membre à demander à une autre autorité compétente de l'UE d'accompagner des inspections sur son territoire en collaboration avec ses agents.

5.0 Programmation des inspections

Il est recommandé aux autorités compétentes de planifier les inspections. Elles devraient élaborer un programme et veiller à ce que la fréquence d'inspection de chaque

établissement de tissus puisse être conforme aux prévisions. Des ressources suffisantes devraient dégagées pour permettre l'exécution convenable du programme d'inspection.

La directive 2004/23/CE dispose que les inspections des établissements de tissus doivent être organisées au minimum une fois tous les deux ans. Elle recommande qu'une inspection générale orientée sur les systèmes, couvrant tous les domaines d'activité, soit effectuée au minimum tous les quatre ans. Entre deux inspections générales, il est recommandé d'organiser une inspection thématique portant sur un thème ou une procédure en particulier (éventuellement en rapport avec des insuffisances précédemment notifiées ou avec de nouvelles activités). Autrement, dans la mesure où aucun changement important n'est survenu depuis la dernière inspection sur place, l'inspection peut consister en un contrôle sur pièces.

5.1 Priorisation des inspections

Les inspections devraient être programmées conformément à des critères fondés sur l'évaluation du risque. Pour les inspections de routine, les critères de programmation devraient être liés aux indicateurs suivants:

- complexité des opérations du site,
- respect de la réglementation existante (telle qu'indiquée dans le DET complété),
- antécédents de problèmes ou difficultés (par exemple, insuffisances détectées au cours d'une inspection antérieure),
- nombre d'événements et/ou de réactions indésirables notifiés ou de rappels de produits,
- volume d'activité, y compris les changements importants.

5.2 Inspections inopinées

Des inspections peuvent être organisées sans que l'établissement de tissus concerné en soit préalablement informé lorsque des faits, des risques ou des informations le justifient. Il peut s'agir de suspicion d'activité illégale ou frauduleuse ou d'infractions sévères aux prescriptions réglementaires, faisant courir un risque aux donneurs ou aux receveurs ou un événement indésirable grave ou mortel, ou un rappel à grande échelle du produit, etc.

6.0 Procédures d'inspection

Cette partie décrit les grandes lignes de chaque type d'inspection. Les annexes 1 à 5 fournissent des indications techniques sur la façon de procéder pour s'assurer du respect des conditions techniques spécifiques au prélèvement de tissus et de cellules ainsi qu'à l'examen du donneur (annexe 1), et à la réception, à la transformation, au stockage et à la distribution (annexe 2), à l'évaluation des procédés de préparation (annexe 3), aux rapports d'évaluation du risque (annexe 4), aux importations et exportations (annexe 5).

6.1 Procédures d'inspection – Avant l'inspection

Il est recommandé de composer l'équipe d'inspection en fonction du type d'inspection envisagé.

Un inspecteur seul peut faire les inspections si les évaluations du risque effectuées par les autorités compétentes préalablement à l'inspection ont conclu qu'une seule personne est suffisante. D'une manière générale cependant, il convient d'éviter les inspections par un seul inspecteur.

Si les ressources le permettent, l'équipe devrait être pluridisciplinaire. L'un des inspecteurs au moins devrait disposer du niveau de compétence/connaissances requis par l'article 17 de la directive 2004/23/CE pour la personne responsable de l'établissement de tissus ou avoir la formation et l'expérience nécessaires pour être en mesure d'inspecter le site.

Le cas échéant, pour des inspections spécifiques, les inspecteurs peuvent se faire accompagner d'un expert (par exemple, en technologie des cellules souches, en assistance médicale à la procréation), juridique ou médical. Celui-ci doit connaître le domaine couvert par l'inspection. Il a pour mission non pas d'inspecter mais de conseiller les inspecteurs sur des points spécifiques. Le rôle des experts doit être clairement défini par écrit, notamment en ce qui concerne l'obligation de confidentialité et l'absence de conflit d'intérêts. Les experts doivent être informés de la politique du service concernant la conduite des inspections.

Avant l'inspection, l'équipe devrait se renseigner sur l'organisme à inspecter. Cette démarche devrait inclure au moins:

- l'examen du dossier d'établissement de tissus (DET) pour en apprécier les éléments par rapport aux exigences des directives de l'UE ainsi que de toute réglementation nationale concernant les tissus et cellules ,
- l'examen du dossier des procédés de préparation (DPP),
- un examen des rapports des inspections antérieures, s'il y en a,
- un examen des modifications d'autorisation, s'il y en a eu,
- les exigences spécifiques vestimentaires ou de vaccination pour entrer dans l'établissement,
- un examen, s'il y a lieu, du suivi des conclusions des inspections antérieures,
- un examen des rappels de tissus ou de cellules effectués depuis l'inspection précédente, s'il y en a eu,
- un examen des événements ou réactions indésirables graves notifiés depuis la précédente inspection, s'il y en a eu,
- un examen des normes ou directives nationales applicables au site à inspecter,
- les volume d'activités, y compris les variations importantes.

Un plan peut être préparé spécifiquement pour l'inspection à exécuter. Il doit prendre en compte toutes les questions découlant de l'examen préalable à l'inspection qui nécessitent une investigation spécifique durant l'inspection et devrait faire ressortir tout point pertinent observé durant l'examen du DET afin de s'assurer qu'il est examiné et évalué durant l'inspection.

Il est recommandé d'informer préalablement l'établissement à inspecter:

- des objectifs et de l'objet de l'inspection à la lumière des inspections précédentes, notamment de l'inspection des établissements de prélèvement, le cas échéant,

- des personnes dont la présence est requise durant l'inspection; si des procédés particuliers doivent être inspectés, les personnes directement responsables de ceux-ci devraient être présentes,
- de l'identité des membres de l'équipe d'inspection et de leurs rôles respectifs,
- de la date et de l'endroit où l'inspection doit être menée (date, heure et lieu),
- des unités de l'établissement à inspecter,
- de l'heure et de la durée estimées pour chaque grande activité d'inspection (locaux, procédures, etc.),
- des principaux documents qui doivent être préparés en vue de leur examen durant l'inspection,
- du calendrier des réunions d'ouverture et de clôture,
- de la date approximative à laquelle le rapport d'inspection écrit sera transmis,
- de la possibilité que les résultats de l'inspection puissent, le cas échéant, être partagés avec d'autres autorités de contrôle au sein de la même AC ou d'une autre AC.

6.2 Procédures d'inspection – Durant l'inspection

Les inspecteurs doivent s'efforcer de créer une ambiance de travail constructive durant l'inspection. Ils doivent être conscients de leur influence sur les procédures de prise de décision. Ils doivent répondre aux questions, mais éviter de jouer le rôle d'un consultant. La tâche de l'inspecteur ne se limite cependant pas à détecter les fautes, les insuffisances et les divergences. C'est pourquoi il devrait assortir ses observations de commentaires constructifs et encourageants.

Les inspections peuvent perturber le schéma de fonctionnement normal de l'établissement inspecté. Aussi est-il essentiel que les inspecteurs travaillent avec ordre et méthode en veillant à ne pas mettre en péril la qualité des tissus ou des cellules.

Les inspecteurs auront accès à des informations confidentielles. Il est donc essentiel, pour garantir la protection de la santé publique, qu'ils les traitent avec intégrité et circonspection, dans le respect des exigences imposées par la législation sur la protection et la divulgation des données confidentielles.

Dans certains cas, les inspecteurs pourront emmener des copies de documents dont ils pourront se servir pour rédiger leur rapport d'inspection initial ou étayer des observations particulières. Dans certains États membres, les inspecteurs sont autorisés à photographier ou à filmer afin d'obtenir des preuves sur place pour autant qu'ils n'interfèrent pas avec le procédé ou la qualité et la sécurité des tissus ou des cellules.

6.2.1 Réunion initiale

Les inspections devraient débiter par une réunion initiale au cours de laquelle l'équipe d'inspection rencontrerait la direction et les principaux membres du personnel et notamment la personne responsable (PR). Cette réunion a pour but de présenter l'équipe et tout agent ou spécialiste l'accompagnant et de discuter du plan d'inspection (qui peut subir des changements imprévus).

Pendant la réunion initiale, l'équipe d'inspection devrait:

- présenter dans les grandes lignes l'objectif et le champ d'application de l'inspection,
- vérifier l'organigramme,

- bien que tous les documents doivent être disponibles à ce stade, repérer ceux qui pourraient être nécessaires en cours d'inspection en fonction des activités ou domaines sur lesquels les inspecteurs choisissent de se concentrer,
- confirmer que les informations seront traitées en toute confidentialité,
- préciser si les insuffisances seront notifiées lors de leur découverte, lors de réunions de fin de journée destinées à faire le point sur les constats de l'inspection, ou seulement lors de la réunion de clôture.

Sur demande, l'équipe de l'établissement de tissus devrait être en mesure:

- de décrire le système de gestion de la qualité,
- d'expliquer l'organisation et les modes opératoires,
- d'expliquer chaque étape, de l'obtention à la distribution en passant par la transformation,
- d'expliquer les changements importants au niveau des installations, des équipements, des procédures et du personnel depuis la dernière inspection,
- d'expliquer comment il a été remédié aux insuffisances lorsque cette information n'a pas déjà été transmise à l'AC,
- de désigner les personnes chargées d'accompagner l'équipe durant l'inspection,
- d'attribuer un local aux inspecteurs, le cas échéant; si l'inspection est conduite par une équipe, il sera nécessaire de prévoir une pièce distincte dans laquelle l'équipe pourra se réunir pour le débriefing.

Une visite rapide du site immédiatement après la réunion d'ouverture pourrait être utile pour permettre aux inspecteurs de se familiariser avec les lieux et d'apprécier les changements importants survenus depuis l'inspection précédente. Cette visite rapide ne devrait pas remplacer la visite approfondie des installations prévue à un stade ultérieur de l'inspection. Dans certains cas, il pourra être nécessaire, lors de cette première visite, d'observer certaines activités qui ne se feront pas au moment de la visite suivante.

6.2.2 Inspection des installations

Cette inspection devrait comporter une visite détaillée permettant de déterminer si l'agencement et la conception des installations et de l'équipement tels qu'ils sont décrits dans le DET sont conformes et si la façon dont ils sont utilisés convient aux opérations prévues. Tous les changements survenus depuis la dernière inspection devraient être passés en revue. Les inspecteurs suivront en principe le flux des activités pour lesquelles l'établissement de tissus est ou sera autorisé en tenant compte des dispositions détaillées des directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE. Dans certains cas, il peut apparaître judicieux de se concentrer sur une partie de l'établissement lorsque des problèmes ou des exigences spécifiques sont identifiés. Les environnements pertinents, tels que les systèmes d'approvisionnement en eau, de vaporisation ou de ventilation et le soutien technique, devraient être pris en considération.

Lors de la visite des installations, les inspecteurs devraient toujours discuter des observations au fur et à mesure qu'elles se présentent avec les principaux membres du personnel, les contrôleurs et les opérateurs afin d'établir les faits, d'indiquer les points de préoccupation et d'évaluer les connaissances et les compétences du personnel.

6.2.3 Examen des documents

Le système de documentation, notamment les procédures, les procédés de préparation, les instructions de transport et d'emballage, les spécifications et les registres couvrant les différents procédés, le contrôle de qualité et les opérations de distribution devraient être contrôlés en examinant des exemples sélectionnés en cours d'utilisation et après compilation des dossiers complets.

Une **inspection générale orientée sur les systèmes** comprendra en principe un examen sur pièces du système de gestion de la qualité pour les activités correspondant à une autorisation ou à une demande, et notamment celles de la liste indicative suivante:

- descriptions de poste, organigramme, rôle de la personne responsable et du médecin coordonnateur⁵,
- formation du personnel, notamment formation initiale/à la prise de fonction, plans de recyclage, formation continue et évaluation des compétences,
- contrôle des documents, y compris la maintenance (par exemple, contrôle des modifications ou des remplacements) des modes opératoires normalisés (MON),
- validation (procédures) et qualification (équipements et installations),
- programmes de maintenance préventive (équipements et installations),
- suivi et tendances des conditions d'analyse de la stérilité et de la qualité d'air,
- critères de sélection des fournisseurs, s'il y a lieu,
- contrats passés avec des tiers et des fournisseurs,
- système d'audit interne, auto-inspection et actions correctives et préventives,
- gestion du refus, du stockage et de la destruction du matériel du donneur lorsqu'il ne convient pas à l'application humaine,
- gestion des plaintes, des non-conformités, des réactions indésirables graves (RIG), des événements indésirables graves (IIG), des rappels et des plans d'urgence en cas d'arrêt des activités,
- traçabilité, traitement des données et confidentialité,
- importation/exportation,
- tenue des livres: rapport annuel sur les activités et rapport annuel sur la vigilance.

La personne responsable devrait être interrogée et son rôle devrait faire l'objet d'une évaluation critique.

Les opérations sous-traitées et les responsabilités des différents interlocuteurs devraient être clairement identifiées. Les contrats devraient être examinés afin que l'on puisse s'assurer du respect des réglementations nationales transposant les directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE.

La procédure d'enregistrement et d'examen des événements et des réactions indésirables graves et le système de rappel des tissus et cellules distribués au niveau national ou international devraient être examinés durant l'inspection. Toute notification d'évènement ou de réaction indésirable grave devrait être examinée et discutée.

⁵ Chaque établissement de tissus doit pouvoir compter sur le concours d'un médecin désigné apte à fournir des conseils sur les activités médicales de l'établissement telles que la sélection du donneur, l'examen des résultats cliniques des tissus ou cellules appliqués ou l'interaction, le cas échéant, avec des utilisateurs cliniques et à les passer en revue.

Le système de contrôle des auto-inspections de l'établissement concerné devrait être examiné. Bien qu'en principe les inspecteurs ne lisent pas eux-mêmes les rapports, un examen du programme des audits/auto-inspections de l'année précédente peut se révéler utile pour confirmer leur bonne exécution. Cet examen peut comprendre l'analyse des documents de suivi des actions correctives et préventives entreprises au moment où les audits ou auto-inspections ont été effectués afin de s'assurer qu'une action adéquate a été engagée.

Les procédures de contrôle des importations ou exportations de tissus et de cellules (le cas échéant) devraient être examinées et les documents se rapportant à des cas individuels devraient être passés en revue. Les lignes directrices techniques concernant l'inspection des importations et des exportations figurent à l'annexe 5.

Les **inspections thématiques** incluront l'examen des documents associés au thème donné.

Lorsqu'elles concernent les procédés, les inspections incluront les documents spécifiques se rapportant à un ou plusieurs des procédés, achevés ou non, de préparation des tissus ou cellules spécifiés, notamment:

- la conformité avec le dossier des procédés de préparation (voir annexe 9),
- la traçabilité et le suivi (notamment le système en place pour la codification du donneur et des tissus/cellules),
- la validation du procédé,
- les instructions (MON) et les dossiers de transformation,
- les procédures de libération,
- les spécifications et les données de contrôle de qualité pour le matériel de départ, les intermédiaires et les tissus et cellules préparés, les autres matériels, les réactifs et les dispositifs techniques,
- l'emballage et l'étiquetage,
- la distribution.

6.2.4 Réunion de clôture

Une fois l'inspection terminée, les inspecteurs devraient faire la synthèse des résultats lors de la réunion de clôture organisée avec les représentants de l'établissement, la personne responsable (normalement), la personne chargée du système de gestion de la qualité (le cas échéant) et tout membre du personnel invité par la PR. La réunion finale est un élément important de l'inspection. Les insuffisances observées au cours de l'inspection devraient être clairement décrites et, si les modes opératoires normalisés de l'autorité centrale le requièrent, notifiées par écrit à l'établissement.

Une proposition de modèle type se trouve à l'annexe 7.

Une indication orale de la gravité des insuffisances constatées devrait être faite. Les faits et les preuves objectives à l'appui des observations, notamment en ce qui concerne les constatations majeures ou essentielles, devraient être énoncés au cours de cette réunion. S'il le souhaite, l'établissement peut discuter des premières propositions de mesures correctives. Dans la mesure du possible, toutes les observations pertinentes devraient être formulées au cours de cette réunion de façon à permettre à l'établissement d'engager dès que possible les mesures correctives nécessaires. Les insuffisances devraient être signalées en référence aux réglementations nationales transposant les trois directives de

l'UE concernant les tissus et les cellules. En cas d'insuffisances graves présentant un risque immédiat pour la santé et la sécurité des donneurs et des receveurs de tissus et de cellules, le service d'inspection doit autoriser les inspecteurs à exiger la quarantaine immédiate et/ou la cessation de l'approvisionnement et, le cas échéant, le rappel des tissus ou cellules humains en cause. Les modes opératoires des autorités compétentes concernées doivent être suivis dans ces cas particuliers.

6.2.5 Notes d'inspection

Les rapports d'inspection devraient être basés sur des notes prises en cours d'inspection. Ces notes doivent être gérées conformément aux pratiques précisées par l'AC. Un formulaire de constats d'inspection, qui peut être utilisé pour enregistrer les observations, est fourni à l'annexe 7.

6.3 Procédures d'inspection – Après l'inspection

6.3.1 Rapport d'inspection et action corrective

Le rapport d'inspection doit comprendre des informations générales sur l'établissement de tissus, une description de l'inspection et les observations et conclusions en découlant. Le rapport doit également comprendre une référence au dossier d'établissement de tissus (DET) et indiquer toutes les corrections à apporter au DET relevées lors de l'inspection.

Une proposition de modèle type de rapport se trouve à l'annexe 8. Elle comporte une classification normalisée des insuffisances. Les résultats de l'inspection peuvent être extraits de ce rapport et transmis à l'établissement de tissus dans une lettre, ou bien le rapport peut être transmis dans sa totalité à l'établissement de tissus, suivant les procédures internes de l'autorité compétente.

Les conclusions du rapport devraient clairement identifier les insuffisances en les répartissant dans les catégories «critiques», «majeures» ou «autres» (conformément aux définitions données à l'annexe 8). Ceci s'effectue généralement au niveau du service d'inspection de façon à garantir la cohérence avec d'autres inspections. Une date à laquelle l'établissement de tissus devrait soumettre des propositions assorties d'un calendrier pour remédier aux insuffisances exposées dans le rapport (plan d'action) devrait être fixée. Les inspecteurs devraient évaluer le plan d'action proposé et, sur cette base, faire une recommandation à l'autorité compétente responsable de l'autorisation conformément au mandat d'inspection spécifique en indiquant clairement si l'établissement de tissus respecte ou non la législation nationale transposant les directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE.

L'établissement de tissus devrait être informé de la décision par écrit.

Dans certains cas, l'équipe d'inspection peut estimer nécessaire d'effectuer une seconde visite sur place ou de demander des informations complémentaires sur une action corrective avant de formuler une recommandation. La mesure prise par l'autorité compétente dépendra de la nature et de la gravité des insuffisances ainsi que de l'adéquation du plan d'action corrective à la lumière des directives de l'UE et du niveau élevé de connaissances des pratiques existantes en rapport avec tout type d'établissement de tissus dont dispose l'autorité compétente.

6.3.2 Accréditation, certification, autorisation ou agrément des établissements de tissus

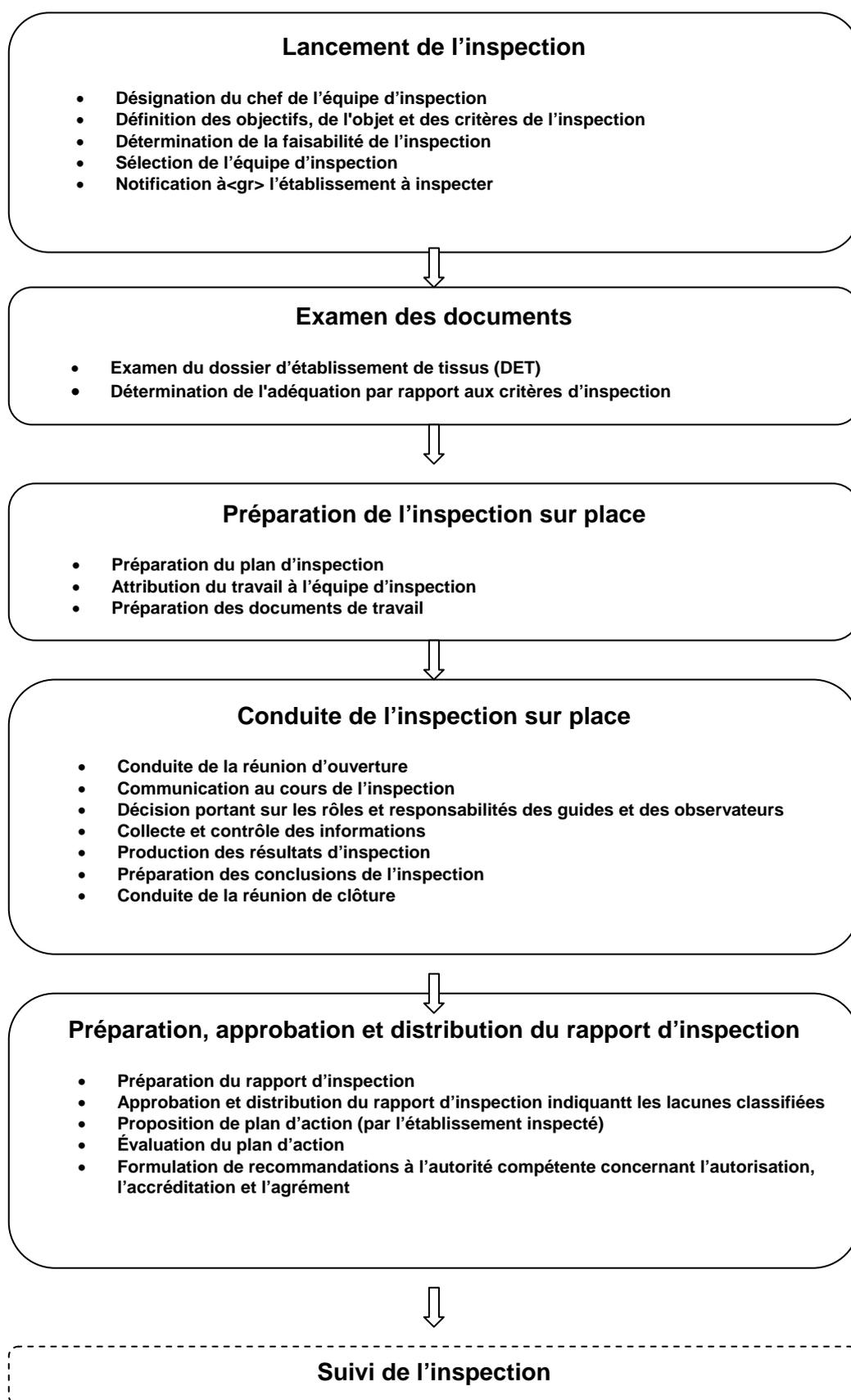
L'article 6 de la directive 2004/23/CE précise que les établissements de tissus doivent être accrédités, certifiés ou autorisés par une autorité compétente pour les activités qu'ils exécutent.

Un modèle de certificat d'autorisation fondé sur les dispositions des directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE est proposé à l'annexe 10. Ce modèle pourrait faciliter l'établissement par les autorités compétentes du registre des établissements de tissus requis par la directive 2004/23/CE (article 10) et la mise en place d'un réseau réunissant les registres des établissements de tissus nationaux comme le requiert l'article 10, paragraphe 3. Le modèle proposé ne contient que les informations minimales qui devraient toujours figurer dans le certificat et le registre des établissements de tissus autorisés de l'autorité compétente. D'autres informations pourraient être ajoutées afin de répondre aux exigences propres de l'autorité compétente. Elles ne seraient pas publiées mais feraient partie du registre national tenu par l'autorité compétente.

Ce modèle peut être utilisé indépendamment de la question de savoir si l'autorité compétente fonde ou non l'accréditation, la certification, l'autorisation ou l'agrément sur des inspections sur place.

Toute autorité compétente doit, à la demande d'une autre autorité compétente, fournir une copie du certificat d'autorisation d'un établissement de tissus.

Figure 1: procédure d'inspection



7.0 Système de management de la qualité du service d'inspection

Toutes les autorités compétentes devraient disposer d'un système de management de la qualité comprenant des modes opératoires normalisés adéquats et un système approprié d'audit interne. Elles devraient procéder régulièrement à une évaluation de leur système d'inspection à la lumière de leurs procédures propres. Les informations qui pourraient être utiles au développement du système de gestion de la qualité sont citées ci-dessous.

7.1 Performances du système

Chaque autorité compétente doit établir sa propre liste indicative. Il faudrait au moins évaluer les indicateurs de performance suivants:

- nombre de visites d'inspection effectuées par an,
- nombre de centres accrédités/certifiés/autorisés/agrés par an,
- délai moyen entre la date de l'inspection et l'envoi du rapport final,
- nombre de procédés évalués par an,
- nombre de procédés autorisés par an,
- délai moyen entre la date de la demande d'autorisation du procédé et celle du rapport final,
- comparaison des résultats des inspections dans le temps.

7.2 Performances des inspecteurs

L'efficacité des inspecteurs et des experts qui interviennent doivent faire l'objet d'un examen annuel comprenant l'identification des besoins de formation. Pourraient figurer parmi les indicateurs de performance clés à examiner régulièrement:

- le nombre d'inspections annuelles effectuées par chaque inspecteur,
- le nombre de centres accrédités/certifiés/autorisés/agrés annuellement par chaque inspecteur (le cas échéant),
- le temps moyen pris par chaque inspecteur entre l'inspection et le rapport final,
- le nombre de procédés évalués annuellement (le cas échéant) par chaque inspecteur,
- le nombre de procédés autorisés annuellement (le cas échéant) par chaque inspecteur.

7.3 Compétences de l'inspecteur

Le système devrait inclure une évaluation périodique, par exemple, par des inspecteurs principaux ou spécialisés observant des visites d'inspection afin d'évaluer les compétences de l'inspecteur dans les domaines suivants:

- approfondissement et qualité de l'inspection,
- capacité à reconnaître les insuffisances,
- évaluation de la gravité des insuffisances,
- action recommandée,
- efficacité avec laquelle l'action décidée est exécutée.

Remarque: ces indicateurs devraient être adaptés au type, à la taille et à la complexité des établissements de tissus inspectés.

Annexe 1: prélèvement et qualification du donneur

Prélèvement

Les inspecteurs doivent vérifier si l'établissement de prélèvement respecte les exigences fixées dans la directive 2006/17/CE et les mesures de mise en œuvre applicables dans l'État membre.

Les pratiques en matière de don et de prélèvement peuvent être vérifiées:

- soit indirectement en contrôlant ces services au niveau de l'établissement de tissus,
- soit directement par une inspection spécifique sur place dans l'établissement où ces activités ont lieu.

Les méthodes suivantes sont recommandées pour le contrôle de la conformité :

Examen des documents

- Organigramme: descriptions de poste, qualifications et compétences du médecin désigné et qualifications et formation du personnel
- Autorisation et accréditation des conditions de prélèvement (si l'autorité compétente n'est pas chargée de l'autorisation)
- Données relatives aux donneurs: modes opératoires normalisés et registres
- Procédure de prélèvement : procédures et registres
- Procédures de vérification de l'identité du donneur
- Procédures d'évaluation des critères de sélection applicables aux donneurs décédés (cœur battant et cœur non battant) et aux donneurs vivants
- Procédures d'obtention des échantillons de sang en vue des examens sérologiques et/ou des tests d'amplification de l'acide nucléique des donneurs, identification et traitement des échantillons et validation et évaluation des tests de laboratoire
- Procédures d'emballage, d'étiquetage et de transport, le cas échéant
- Système de traçabilité (par exemple, codification des tissus ou cellules obtenus)
- Documents accompagnant les tissus ou les cellules jusqu'à l'établissement de tissus
- Procédures pour la gestion des événements et des réactions indésirables graves

Entretiens avec le personnel

- Entretiens avec des membres du personnel choisis en vue de l'évaluation de leur connaissance et de leur compréhension des procédures ainsi que de l'adéquation de la formation fournie.

Observations et examens

- Les inspecteurs devraient s'assurer que la sélection et l'évaluation du donneur ont été effectuées par un personnel formé conformément aux procédures et consignées avec précision. Les dossiers sélection et tests des donneurs devraient être contrôlés par les inspecteurs qui pourront ainsi s'assurer du respect des exigences concernant l'identité du donneur, le consentement, les informations communiquées, les antécédents médicaux, l'évaluation des critères de sélection et des comportements à risque, l'examen médical détaillé et l'évaluation des résultats des essais de laboratoire.
- Les inspecteurs devraient tenter d'obtenir la preuve que, dans le cas de donneurs vivants, les entretiens en tête-à-tête se déroulent comme prévu à l'annexe I de la directive 2006/17/CE.
- Les inspecteurs devraient vérifier que, dans le cas de donneurs décédés, la cause, l'heure et les circonstances du décès sont enregistrées. Ils devraient également confirmer que les exigences nationales et locales de confirmation du décès ont été respectées avant que ne débute le prélèvement des tissus.
- Les inspecteurs devraient choisir au hasard des dossiers de donneurs afin de confirmer que l'établissement de tissus respecte les critères d'exclusion du donneur qui sont arrêtés à l'annexe I de la directive 2006/17/CE. Cet examen doit confirmer que les antécédents personnels du donneur (qui présentent un intérêt pour le risque accru de transmission de maladie) ont été contrôlés. Une attention particulière devrait être accordée aux tumeurs, aux infections et aux facteurs de risque de maladies transmissibles.
- Les inspecteurs devraient vérifier que tous les examens biologiques obligatoires ont été exécutés conformément à la législation en vigueur. Dans le cas de donneurs décédés, les échantillons de sang doivent avoir été prélevés avant le décès ou, en cas d'impossibilité, dans les 24 heures suivant le décès. Dans le cas de donneurs vivants, les échantillons de sang doivent être obtenus au moment du don ou, si ce n'est pas possible, dans les sept jours suivant le don.
- Les inspecteurs devraient vérifier que les échantillons de sang utilisés pour les analyses ne sont pas dilués par des transfusions ou perfusions préalables qui invalideraient les résultats des analyses.
- Conditions de prélèvement: les inspecteurs devraient vérifier que l'obtention de tissus et de cellules est effectuée dans des locaux adéquats par du personnel formé et que les équipements et méthodes spécialisés décrits dans les procédures sont utilisés. Les installations devraient être équipées d'une zone réservée aux donneurs décédés. Les inspecteurs devraient vérifier que des procédures appropriées et des techniques aseptiques sont suivies pour la décontamination et le nettoyage afin d'éviter la contamination croisée ou un niveau accru de contamination. Des instruments stériles à usage unique devraient être utilisés chaque fois que cela est possible. Les équipements et instruments utilisés devraient être spécialisés et stérilisés entre deux prélèvements conformément à une méthode validée.
- Dans le cas de donneurs vivants, les prélèvements doivent se faire dans un environnement qui garantit leur santé, leur sécurité et leur intimité.
- Transport: les inspecteurs devraient examiner si l'endroit où les tissus ou les cellules sont temporairement stockés avant l'expédition et le transport vers l'établissement de tissus convient (notamment en ce qui concerne la régulation de

la température). Ils devraient examiner quelques « containers » d'emballage et leurs étiquettes et s'assurer qu'ils conviennent. Ils devraient vérifier s'il existe des preuves de la stérilité de l'emballage primaire au moment de l'utilisation ainsi que l'intégrité des tissus ou des cellules et le respect des conditions imposées pour leur stockage et/ou leur transport

- Si l'inspection de l'établissement de tissus où les tissus ou cellules sont transformés ou distribués a eu lieu avant celle de l'établissement ou de l'organisme de prélèvement, les inspecteurs peuvent procéder à une contre-vérification aléatoire des données cliniques et biologiques ou de toutes autres données pertinentes sur les donneurs par rapport aux données relatives aux donneurs présents dans l'établissement de tissus.

Données relatives aux donneurs

Un dossier doit être établi pour chaque donneur et contenir les informations suivantes:

a) le nom, le prénom et la date de naissance du donneur; si une mère et un enfant interviennent dans le don (par exemple, sang de cordon ombilical ou placenta), les nom et date de naissance de la mère ainsi que, s'il est connu, le nom de l'enfant, ;

b) l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et personnels (les informations recueillies doivent être suffisantes pour pouvoir appliquer les critères d'exclusion, le cas échéant);

c) le résultat de l'examen corporel, le cas échéant;

d) la formule d'hémodilution, le cas échéant;

e) le formulaire de consentement/d'autorisation, le cas échéant;

f) les données cliniques et les résultats des examens de laboratoire et autres analyses effectués;

g) si une autopsie a été exécutée sur un donneur décédé, les résultats doivent être versés au dossier (pour les tissus et les cellules qui ne peuvent être stockés pendant de longues périodes, un rapport verbal d'autopsie préliminaire doit être enregistré);

h) dans le cas de donneurs de cellules progénitrices hématopoïétiques, la compatibilité entre le donneur et le receveur choisi doit être documentée. Dans le cas de dons en faveur de personnes qui ne sont pas génétiquement liées au donneur, lorsque l'établissement responsable du prélèvement dispose d'un accès limité aux données relatives au receveur, l'établissement chargé de la transplantation doit recevoir les informations relatives au donneur permettant de confirmer la compatibilité;

i) dans le cas de dons de gamètes de non-partenaires, le dépistage génétique des gènes récessifs autosomiques prévalents dans le contexte ethnique du donneur selon les connaissances scientifiques internationales et l'évaluation du risque de transmission des facteurs héréditaires présents dans la famille doivent être effectués. Le donneur doit consentir à tous ces contrôles;

j) dans le cas de donneurs vivants, une évaluation de tous les risques de santé potentiels qui pourraient se présenter pour eux (par exemple, aptitude d'un donneur de moelle osseuse à subir une anesthésie générale, superovulation, sédation ou risques liés au prélèvement d'ovules dans les cas d'une donneuse d'ovocytes).

Les dossiers doivent être établis conformément à la législation en matière de protection des données, lisibles et permanents. Des mesures de protection des données et de confidentialité doivent être instaurées conformément à l'article 14 de la directive 2004/23/CE.

Rapport de prélèvement

Pour chaque prélèvement de tissus ou de cellules, un rapport doit être transmis à l'établissement de tissus. Ce rapport doit contenir au minimum les informations suivantes:

- a) le nom et l'adresse de l'établissement de tissus destinataire,
- b) les données permettant l'identification du donneur (indiquant notamment comment et par qui le donneur a été identifié) conformément à la législation applicable en matière de protection des données,
- c) la description et l'identification des tissus et cellules prélevés (y compris des échantillons à des fins d'examen, le cas échéant),
- d) l'identité de la personne responsable du prélèvement, y compris sa signature,
- e) le lieu, la date, l'heure (le cas échéant, du début et de la fin) du prélèvement ainsi que le mode opératoire suivi, y compris tout incident survenu; le cas échéant, les conditions environnementales régnant dans l'installation pour le prélèvement (description de l'espace physique où le prélèvement a eu lieu) ;
- f) la date et l'heure du prélèvement d'échantillons pour des analyses biologiques, et la personne qui l'a effectué;
- g) dans le cas de donneurs décédés, les conditions dans lesquelles le corps est conservé: réfrigéré (ou non), et l'heure du début et de la fin de la réfrigération,
- h) les données d'identification/numéros de lots des réactifs et des solutions utilisées pour le transport (le cas échéant),
- i) dans le cas des donneurs décédés, le rapport doit également mentionner la date et l'heure du décès.

Lorsque le sperme est obtenu à domicile, le rapport de prélèvement doit le préciser et ne contenir que:

- a) le nom et l'adresse de l'établissement de tissus destinataire,
- b) l'identité du donneur (le cas échéant),

c) une signature du donneur confirmant que le sperme est le sien.

Qualification du donneur

Il convient de vérifier le respect des exigences en matière d'analyse fixées dans la directive 2006/17/CE:

- soit par des inspections des laboratoires de contrôle des donneurs:

lorsque l'analyse de contrôle s'effectue en dehors de l'établissement de tissus ou de l'établissement préleveur et que l'AC n'est pas compétente pour inspecter un tel laboratoire, les inspecteurs devraient, au cours d'une inspection générale orientée sur les systèmes, demander des preuves que le laboratoire externe a bien été accrédité, certifié, autorisé ou agréé par l'AC ou les autorités appropriées pour effectuer ces contrôles. Les inspecteurs contrôlant des établissements de tissus devraient:

- demander une copie du certificat d'autorisation ou vérifier auprès de l'autre AC que l'autorisation adéquate pour le dépistage du donneur de tissus et de cellules a bien été donnée;
 - demander aux établissements de tissus de préciser comment ils s'assurent que les laboratoires d'analyse se conforment aux exigences;
 - demander aux établissements de tissus de préciser comment ils s'assurent que les exigences sont toujours respectées. Les moyens permettant d'obtenir cette confirmation devraient être contrôlés durant l'inspection des établissements de tissus;
- soit dans le cadre de l'inspection générale orientée sur les systèmes de l'établissement de tissus/l'établissement préleveur :

lorsque le laboratoire fait partie d'un établissement de tissus, l'inspecteur devrait:

- vérifier si les contrôles décrits dans les procédures sont conformes aux exigences de la réglementation nationale transposant la directive 2006/17/CE;
- examiner les contrôles effectués dans la pratique et rechercher un nombre représentatif de fichiers afin de vérifier qu'ils sont conformes à la réglementation nationale transposant la directive 2006/17/CE;
- passer en revue les modes opératoires normalisés.

Annexe 2: réception, transformation, stockage et distribution

Réception: vérification du contrôle des tissus et cellules entrants

Les inspecteurs doivent s'assurer que l'établissement de tissus vérifie que les tissus et cellules entrants sont conformes aux exigences fixées dans la directive 2006/17/CE et aux mesures de mise en œuvre dans l'État membre.

Il faut contrôler tout le système en accordant une attention particulière aux aspects ci-dessous.

Il est recommandé d'appliquer les méthodes suivantes pour s'assurer du respect de ces exigences:

Examen des documents

- consentement ou autorisation du donneur ou de la famille,
- documents relatifs aux antécédents médicaux et personnels du donneur,
- examen du donneur,
- identification du donneur et examen corporel,
- examen des antécédents du donneur et acceptation ou refus,
- documentation concernant le prélèvement,
- étiquetage, emballage et transport des tissus ou cellules prélevés,
- procédure de prélèvement des tissus et cellules,
- procédure d'orientation des donneurs potentiels,
- système permettant de garantir la traçabilité tout en protégeant la confidentialité.

Entretiens avec le personnel

Un entretien doit être mené avec la personne responsable de la sélection du donneur. S'il ne s'agit pas du médecin agréé désigné, ce dernier devrait idéalement aussi être présent. Si un établissement distinct joue un rôle important (par exemple, un bureau de coordination des greffes), il devrait également être invité à participer.

Observations et examens

Dans certains cas, il peut être utile que les inspecteurs procèdent parallèlement à une vérification croisée des informations relatives au prélèvement recueillies lors de l'inspection auprès d'un établissement de tissus par une inspection sur place auprès d'un établissement préleveur.

Transformation

Les inspecteurs doivent vérifier si l'établissement de tissus respecte les prescriptions de l'annexe II de la directive 2006/86/CE et les mesures de mise en œuvre dans l'État membre.

Les inspecteurs doivent vérifier si les informations fournies dans le DET et le DPP sont exactes et si les procédés appliqués sont compatibles avec les équipements et installations utilisés par l'établissement de tissus.

Pour s'assurer de la conformité avec ces exigences, il est recommandé de vérifier les points suivants:

Examen des documents

- modes opératoires normalisés (MON),
- dossiers de transformation,
- résultats de la classification des aires de transformation (notamment un examen des preuves documentées étayant la classification notifiée),
- procédures et données destinées à garantir et démontrer la conformité continue avec la classification (notamment le comptage de particules, l'échantillonnage microbien environnemental et les procédures d'entrée dans la zone, notamment les procédures vestimentaires),
- procédures destinées à éviter la contamination croisée,
- procédures destinées à garantir l'accès restreint approprié et la protection des données confidentielles,
- procédures de notification des événements ou réactions indésirables graves.

Entretiens avec le personnel

Entretiens avec des membres du personnel afin d'évaluer leur connaissance et leur compréhension des procédures

Observations et examens

- Inspection de la zone de transformation (contrôlée). Une attention particulière devrait être accordée aux éléments suivants:
 - mouvements du personnel, des tissus et cellules entrants, des produits finis et des déchets dans la zone,
 - aménagement, taille et exploitation des vestiaires entre zones classifiées,
 - procédures de déshabillage, d'habillage, de lavage des mains, etc.;
 - adéquation des surfaces, des équipements, etc.
- Observation d'une transformation en cours, si possible
- Examen de toutes les notifications d'événements ou de réactions indésirables graves en rapport avec la transformation ou l'action corrective associée.

Stockage et distribution

Les inspecteurs doivent vérifier si l'établissement de tissus se conforme aux exigences de l'annexe II de la directive 2006/86/CE et aux mesures de mise en œuvre adoptées par l'État membre.

Les inspecteurs devraient vérifier si les informations fournies dans le DET sont exactes.

Pour s'assurer du respect de ces exigences, il est recommandé d'appliquer les méthodes suivantes:

Examen des documents

- MON concernant le stockage,
- MON concernant la distribution,
- MON concernant la traçabilité,
- MON concernant le rappel,
- MON concernant l'étiquetage (direct et en conteneur),
- accord avec des tiers autorisés à distribuer des tissus ou des cellules au nom de l'établissement de tissus.

Entretiens avec le personnel

Entretiens avec des membres du personnel , responsables du stockage et de la distribution

Observations et examens

- Inspection de la zone de stockage. Une attention particulière devrait être accordée aux points suivants:
 - contrôle des conditions physiques pertinentes (par exemple, température et humidité),
 - séparation claire entre les tissus ou cellules en quarantaine et les tissus ou cellules «libérés en vue de leur distribution»,
 - système d'autorisation et d'exécution du transfert des cellules ou des tissus du stade de la quarantaine vers celui de «libérés en vue de leur distribution»,
 - système utilisé pour l'identification et la traçabilité des tissus et des cellules à chaque stade de la procédure (par exemple, codification, étiquetage et système informatique),
 - déchets présentant un risque biologique (zone restreinte, sécurité, manutention, emballage et étiquetage, etc.)
- Examen des étiquettes, notamment de l'étiquette sur l'emballage final du tissu ou de la cellule
- Examen des enregistrements de la température de stockage
- Examen de la traçabilité en sélectionnant les tissus et cellules finis disponibles en vue de leur distribution et en demandant les informations suivantes:
 - antécédents du donneur,
 - date et heure de la transformation,
 - identité de la personne qui a effectué la transformation,
 - lots/numéros des lots des réactifs ou des additifs utilisés, y compris leur date d'expiration,
 - type d'équipement utilisé et, le cas échéant, son état de maintenance et statut de qualification,
 - spécifications pour chaque étape des procédures,
 - conditions environnementales auxquelles les tissus ou cellules ont été exposés (y compris les lieux de stockage),

- type de contrôle microbiologique effectué et résultats (notamment les résultats du contrôle microbiologique des produits cellulaires prescrit par la Pharmacopée européenne ou d'autres contrôles acceptables pour l'AC),
 - identité de la personne qui a libéré les tissus ou les cellules et base sur laquelle elle l'a fait
- Examen des documents relatifs à des demandes particulières de tissus et des cellules et des tissus ou cellules distribués
- Examen des informations figurant sur l'étiquette de l'emballage accompagnant les tissus ou les cellules
- Examen de toute notification d'événements ou de réactions indésirables graves et de l'action corrective associée
- Examen d'au moins un dossier de maintenance et de calibrage pour un élément d'équipement de stockage essentiel sélectionné par l'équipe d'inspection
- Examen d'un exemple de document confirmant l'autorisation de transfert des tissus ou des cellules du stade de la quarantaine vers celui de la distribution
- Examen par les inspecteurs d'exemples représentatifs de documents des donneurs concernant les tissus ou les cellules disponibles pour leur distribution ou distribués au cours de l'année précédente ainsi que les tissus et cellules en quarantaine ou qui ont été importés/exportés. Dans la mesure du possible, les dossiers devraient être sélectionnés par l'équipe d'inspection et inclure des dossiers concernant des tissus observés dans le stock de l'établissement de tissus. À certaines occasions, il pourrait être nécessaire d'examiner des dossiers pour des tissus ou des cellules dont la date d'expiration est dépassée.

Annexe 3: évaluation des procédés de préparation

Les inspecteurs doivent vérifier si l'établissement de tissus respecte les exigences de l'annexe II de la directive 2006/86/CE et les mesures de mise en œuvre de l'EM.

Des procédés simples, bien établis et appliqués à grande échelle, peuvent être évalués adéquatement lors d'une inspection générale orientée sur les systèmes (voir annexe 2).

Il est recommandé d'évaluer les procédés de préparation séparément au cours d'une inspection thématique du procédé de préparation si celui-ci est complexe, innovant ou propre à un établissement de tissus particulier.

Avant l'inspection

- L'établissement de tissus devrait soumettre un dossier de procédé de préparation (DPP - voir annexe 9) révisé (ou un nouvel addendum au DPP) en vue d'obtenir l'autorisation du nouveau procédé.
- Le DPP devrait être évalué sur la base d'un examen approfondi des documents avant ou après une inspection. Les constatations faites lors de ces examens peuvent être confirmées au cours d'une inspection sur place subséquente.

Pendant l'inspection

L'inspection devrait être effectuée par au moins un expert ou un inspecteur et de préférence, sauf si l'expert ou l'inspecteur est un expert technique des étapes du procédé concerné, par un ou plusieurs experts du domaine dont relève le procédé considéré. Les experts devraient consulter d'autres spécialistes en tant que de besoin (voir le point 6.1).

Les aspects suivants devraient être vérifiés durant cette inspection:

1. Évaluation des rapports de validation

Les établissements de tissus doivent apporter la preuve que les procédés essentiels de transformation des tissus et des cellules ont été validés et ne rendent pas les tissus ou cellules cliniquement inefficaces ou nocifs pour le receveur/patient. Il n'existe aucune obligation d'autorisation centralisée pour un procédé particulier de transformation ou pour des études démontrant son efficacité clinique.

Conformément à la directive 2006/86/CE, les études de validation peuvent être basées sur l'un ou l'autre des éléments suivants:

Études réalisées par l'établissement lui-même

Les rapports devraient inclure au minimum:

- un plan de validation qui précise les paramètres essentiels à évaluer et les limites acceptables,
- une méthodologie documentée,

- tous les résultats obtenus sous une forme claire avec une interprétation pertinente,
- une déclaration d'acceptation ou de refus de validation signée par le gestionnaire de qualité ou la personne responsable.

Données provenant d'études publiées

Les publications devraient être mises à disposition en vue de leur examen. Dans ce cas, les établissements de tissus devraient démontrer qu'ils peuvent effectivement reproduire le procédé publié en obtenant les mêmes résultats dans leurs installations (validation opérationnelle). Des exemplaires des modes opératoires normalisés pertinents et des résultats de la validation opérationnelle devraient être fournis afin de démontrer que le procédé est équivalent à celui qui est appliqué dans l'étude publiée. Lorsque des étapes spécifiques ont été modifiées ou adaptées, une validation distincte devrait confirmer que ces changements n'ont pas invalidé la méthode. Une déclaration d'acceptation ou de refus de validation signée par le gestionnaire de qualité ou la personne responsable devrait être incluse.

Dans le cas de procédés de transformation bien établis, une évaluation rétrospective des résultats cliniques pour les tissus et cellules fournis par les établissements peut être utilisée.

Des preuves du nombre de greffons de tissus ou de cellules implantés à la suite d'une transformation par la méthode considérée et de la période au cours de laquelle ces implantations ont eu lieu devraient être fournies. Si un système de vigilance existait déjà à l'époque, il y a lieu de démontrer que les utilisateurs cliniques avaient connaissance de la procédure de notification des réactions indésirables. Une déclaration signée d'acceptation ou de refus de validation par la personne responsable doit être incluse.

2. Évaluation des rapports d'évaluation des risques

Lorsque de nouveaux procédés de préparation sont adoptés, des évaluations du risque auront généralement été effectuées dans le cadre de la procédure de changement. Voir l'annexe 4 pour connaître les lignes directrices applicables à l'examen des évaluations des risques durant l'inspection ou l'évaluation des procédés de préparation.

Médicaments de thérapie innovante

Des tissus et cellules substantiellement manipulés qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur que chez le donneur, sont considérés comme des tissus et cellules «issus de l'ingénierie tissulaire» et relèvent du règlement relatif aux médicaments de thérapie innovante (MTI)⁶.

⁶ Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121)

Les procédés figurant sur la liste de l'annexe I du règlement MTI sont considérés comme n'étant pas «substantiellement manipulés» et sont couverts par les directives régissant les tissus et cellules. Ces procédés sont le découpage, le broyage, le façonnage, la centrifugation, le trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, concentration ou purification de cellules, la filtration, la lyophilisation, la congélation, la cryoconservation et la vitrification.

Cette liste n'est pas exhaustive; les procédés utilisés dans les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ne sont pas considérés comme «substantiellement manipulés».

Les limites entre les MTI et les tissus et cellules risquent de ne pas être claires dans certains cas. À cet égard, l'article 17 du règlement 1394/2007 permet aux personnes ayant mis au point un produit à base de gènes, de cellules ou de tissus de demander à l'Agence⁷ une expertise scientifique visant à déterminer si le produit concerné répond, d'un point de vue scientifique, à la définition de médicament de thérapie innovante.

(Pour plus d'informations et une évaluation, voir AdvancedTherapies@ema.europa.eu).

Lorsqu'un avis a été rendu sur ce point, que ce soit par le comité des thérapies innovantes (CAT) ou par les autorités compétentes dans l'État membre, il y a lieu de le conserver avec le dossier d'établissement de tissus ou le dossier du procédé de préparation.

⁷ Agence européenne des médicaments

Annexe 4: examen des rapports d'évaluation des risques

Les directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE fixent plusieurs exigences légales pour l'exécution d'une évaluation des risques lors de la gestion de tissus ou cellules à usage humain. La transplantation sur des patients humains s'assortit d'un risque de transmission de maladies qui peut être considérablement réduit en adoptant des mesures pratiques et scientifiques au niveau de l'établissement de tissus. Ceci peut se faire en appliquant de nouvelles techniques ou des procédures révisées qui sont actualisées conformément au meilleur conseil scientifique.

Les programmes d'inspection devraient vérifier que chaque établissement de tissus s'acquitte de sa mission d'exécution des évaluations du risque de façon à déterminer le sort des tissus et des cellules stockés lors de l'introduction d'une nouvelle sélection de donneurs ou de critères d'appréciation ou encore d'une étape de transformation considérablement modifiée qui améliore la qualité ou la sécurité (annexe II, point C.5 de la directive 2006/86/CE). Cette démarche revêt encore davantage d'importance lorsque le processus d'inspection identifie des tissus ou cellules qui ont été donnés, testés ou stockés antérieurement conformément à une réglementation nationale et/ou à des pratiques professionnelles préexistantes qui pourraient ne pas être tout à fait conformes à la réglementation existante. Par exemple, les prescriptions applicables aux analyses biologiques, les pratiques de dépistage auxquelles sont soumis les donneurs ou les systèmes de traçabilité pourraient être plus stricts actuellement que dans le passé. En cas de disponibilité limitée et si un bénéfice clinique est escompté, il peut être envisagé exceptionnellement d'utiliser les tissus et cellules stockés à condition que les intéressés soient pleinement informés de leur statut et des autres options thérapeutiques.

L'annexe I de la directive 2006/17/CE de la Commission exige une évaluation documentée du risque, réalisée avec l'assentiment de la personne responsable au sens de l'article 17 de la directive 2004/23/CE pour justifier l'acceptation d'un don, alors même que l'un des critères d'exclusion cités s'applique. Elle exige également l'évaluation du risque lorsque les antécédents de voyage ou d'exposition du donneur impliquent un risque de maladie infectieuse qui n'est en principe pas dépistée.

L'annexe II de ladite directive exige une évaluation documentée du risque pour justifier l'utilisation clinique de tissus ou de cellules de donneurs, lorsque l'anti-HBc est positif et le HBsAg négatif ou lorsqu'ils réagissent à un examen spécifique à *Treponema*.

Les inspecteurs devraient vérifier qu'une évaluation du risque appliquant une approche méthodologique pour l'évaluation scientifique des aspects associés a été menée au niveau de l'établissement de tissus concerné afin de permettre l'adoption d'une décision appropriée. Tous les plans d'évaluation des risques devraient comprendre une documentation sur:

- le champ d'application de l'évaluation et les circonstances justifiant son exécution,
- les personnes affectées au programme de travail,
- l'identification des dangers associés au champ d'application ou aux circonstances,

- une estimation de leur gravité (impact) et de la probabilité de leur occurrence (vraisemblance),
- l'analyse du risque, son évaluation et les mesures de contrôle de ces dangers,
- les raisons scientifiques de l'acceptation/du refus de la décision,
- une justification de l'acceptabilité du risque résiduel,
- une déclaration d'acceptation établie par la PR/les parties concernant le risque résiduel.

Une démarche similaire peut aussi être suivie pour d'autres évaluations des risques visant à déterminer et soutenir les activités de prélèvement/de tiers et les pratiques/systèmes adoptés en vue de réduire au minimum le risque d'infection pour les patients. Par exemple, elle peut être pertinente pour:

- la gestion des pratiques/protocoles de sélection des donneurs,
- la réception de tissus ou cellules dans l'établissement de tissus,
- le stockage intermédiaire des dons en attendant les résultats des essais biologiques,
- la politique en matière de systèmes de stockage des tissus et cellules suspectés d'être positifs ou dont on sait qu'ils le sont,
- la libération officielle de tissus et cellules transformés en vue de leur stockage ou de leur distribution,
- une justification de leur utilisation chez le patient dans des cas exceptionnels de distribution directe,
- la mise en œuvre de nouveaux procédés ou de procédés considérablement modifiés.

Les plans de gestion devraient identifier et décrire les principales activités de l'établissement de tissus (par exemple, au moyen d'un diagramme) et les circonstances dans lesquelles les différentes phases du plan s'appliquent. Tous les composants de la procédure de gestion du risque devraient être liés aux activités autorisées/enregistrées de l'établissement de tissus. Son degré de détail devrait être lié aux risques connus ou perçus qui sont associés aux différents types de tissus ou de cellules. Il devrait être intégré dans le système de qualité.

Des conseils informatifs sur l'application de l'évaluation des risques et des outils y relatifs se trouvent dans la norme EN ISO 14971 «Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux» (*International Standard on Application of Risk Management to Medical Devices*, EN ISO 14971) et à l'annexe 20 des BPF concernant la gestion des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et vétérinaire (BPF, annexe 20)⁸.

⁸ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008_02_12_gmp_annex20_en.pdf

Annexe 5: importation/exportation — Vérification des exigences techniques

Des informations plus détaillées peuvent être trouvées à l'article 9 de la directive 2004/23/CE.

1. Importations de tissus et de cellules par des établissements de tissus

Seuls les établissements de tissus autorisés à cette fin peuvent agir en qualité d'importateurs de tissus et de cellules en provenance de pays tiers. L'inspection de cette activité doit traiter:

- la raison pour laquelle il a été décidé d'importer,
- la nature de l'accord passé avec la partie exportatrice, autrement dit s'il s'agit d'un accord de fourniture de routine ou d'un arrangement «unique».

Importation de routine

L'inspection devrait inclure un examen des documents se rapportant à l'examen par l'établissement de tissus importateur de l'équivalence des systèmes de qualité et de sécurité dans l'établissement exportateur. Cet examen devrait couvrir à la fois:

- les documents décrivant le système général de qualité et de sécurité dans l'établissement exportateur: organigramme, formation du personnel, installations, méthodes de transformation, études de validation, système de traçabilité, agrément et accréditation, etc. et
- les documents se rapportant à l'examen de la sécurité et de la qualité des différents envois de tissus ou de cellules: confirmation du type de contrôles effectués et de leurs résultats, compatibilité du donneur, description des tissus ou des cellules, dispositions en matière de transport, etc.

Importation «unique»

Dans ce cas, l'inspection devrait inclure l'examen de l'évaluation documentée de la sécurité et la qualité des tissus ou des cellules importés par l'établissement de tissus importateur.

Inspections d'établissements de pays tiers par les autorités compétentes de l'UE

Les directives de l'UE attribuent aux établissements de tissus la responsabilité de vérifier que les organismes auprès desquels elles importent des tissus ou des cellules appliquent des normes de qualité et de sécurité équivalentes à celles qui sont spécifiées dans les directives. Dans certains cas cependant, les autorités compétentes peuvent estimer nécessaire de se rendre auprès d'un fournisseur de tissus ou de cellules dans un pays tiers et d'y effectuer une inspection. Les raisons justifiant l'exécution de telles inspections pourraient inclure:

- l'importation par plusieurs établissements de tissus provenant d'un seul établissement de pays tiers,
- l'importation d'un volume élevé de tissus ou de cellules provenant d'un seul établissement de pays tiers,
- l'existence de preuves de mauvais résultats d'un établissement situé dans un pays tiers exportant vers un établissement de tissus de l'UE,
- l'association d'un évènement indésirable grave aux tissus ou cellules concernés,
- l'utilisation des tissus et de cellules comme matériel de départ pour la fabrication d'un médicament pour thérapie innovante ou la demande par l'Agence européenne des médicaments d'exécution d'une inspection ou d'une visite sur place aux autorités compétentes pour les tissus et cellules en rapport avec une demande d'autorisation de mise sur le marché ou une certification des données précliniques ou de qualité.

Procédures d'inspection

Les inspections dans les pays tiers devraient être conduites en suivant les orientations données dans la partie générale du présent document.

Le service d'inspection du pays concerné devrait être informé de l'inspection, être invité à accompagner l'inspecteur et recevoir également une copie du rapport.

Lorsqu'un État membre est incapable de réunir suffisamment d'expertise pour exécuter des inspections dans des pays tiers et/ou lorsque l'établissement de tissus du pays tiers à inspecter distribue des tissus et/ou des cellules à plusieurs États membres, des inspections conjointes pourraient être organisées entre EM.

Partage d'informations

Lorsqu'une autorité compétente d'un État membre approuve l'importation en provenance d'un établissement de pays tiers particulier, il est recommandé que le processus sur lequel l'approbation reposait ainsi que le rapport soient partagés avec les autorités compétentes des autres États membres (en particulier si un établissement de tissus dans d'autres États membres importe des tissus et des cellules provenant dudit établissement situé dans le pays tiers spécifique).

Dans le cas des inspections ou des visites sur place menées à la demande de l'Agence européenne des médicaments, le rapport devrait être fourni à l'Agence qui le mettra à la disposition des autorités compétentes d'autres États membres sur demande.

2. Exportations de tissus et de cellules par les établissements de tissus

Seuls les établissements de tissus autorisés à cette fin peuvent exporter vers des pays tiers. Les inspections de cette activité devraient traiter les points suivants:

- vérification que les exportations portent exclusivement sur des tissus ou cellules qui répondent aux exigences relatives à l'application humaine dans l'UE en vue de leur application humaine en dehors de l'UE, hormis dans certains cas

particuliers tels que l'exportation en vue d'une utilisation dans le cadre d'un essai clinique approuvé avec des critères de sécurité et de qualité bien définis qui diffèrent de ceux fixés dans les directives régissant les tissus et les cellules;

- il faudrait examiner un nombre représentatif de dossiers de donneurs et de prélèvement afin de garantir que des normes de sécurité et de qualité équivalentes s'appliquent aux tissus ou aux cellules concernés;
- lorsque des tissus ou cellules ne remplissant pas les exigences normales sont exportés sur la base d'une évaluation du risque, celle-ci devrait être examinée de façon à garantir qu'elle s'est déroulée de manière adéquate et que toutes les parties pertinentes impliquées étaient au courant d'éventuelles insuffisances et ont approuvé l'analyse du rapport risque/bénéfice. Pour plus d'informations sur la gestion de l'évaluation des risques, voir l'annexe 4.

3. Autorisation d'importations/exportations impliquant la distribution directe

La directive 2004/23/CE prévoit, en cas d'urgence, la «distribution directe» d'un centre de collecte à un centre clinique. Aucun établissement de tissus n'étant normalement impliqué, dans le cas de la distribution directe depuis un pays tiers, il incombe à l'autorité compétente d'autoriser l'importation ou l'exportation et elle peut appliquer des critères plus stricts que ceux précisés dans les directives.

La distribution directe s'applique essentiellement aux cellules souches hématopoïétiques et, dans certains cas, aux tissus et cellules destinés à la procréation médicalement assistée.

D'une manière générale, l'importation/exportation et la fourniture au centre clinique devraient être permises pendant la période de quarantaine et une autorisation devrait être délivrée rapidement compte tenu de la courte vie et de la nature unique des tissus ou des cellules et de l'état du receveur prévu. Ceci ne devrait pas empêcher les autorités compétentes de prendre les mesures appropriées pour garantir que les importations et exportations directes de tissus et de cellules répondent à des normes de qualité et de sécurité équivalentes à celles qui sont arrêtées dans les directives.

La demande d'autorisation sera introduite par le centre clinique qui appliquera le matériel et, dans certains cas, par un registre national ou régional de transplantation. Les inspecteurs doivent vérifier que l'examen mené par le médecin ou le registre national ou régional de transplantation inclut:

- les raisons de l'importation/exportation;
- des documents provenant du registre ou du centre clinique concernant l'équivalence de la sécurité et de la qualité (y compris tous certificats et/ou autorisations octroyés);

Lorsqu'il manque des informations ou lorsque la pleine conformité avec les directives de l'UE ne peut être démontrée, mais que le centre clinique souhaite poursuivre, l'évaluation du risque documentée effectuée par le centre clinique (ou le registre) devrait être examinée.

Annexe 6: modèle de dossier d'établissement de tissus

Dossier d'établissement de tissus

(DET)

Veillez remplir un dossier par site si l'établissement de tissus compte plusieurs sites.

Partie A — Informations générales

**Dénomination
complète de l'ET:**

**Nom de la personne
responsable
conformément à la
directive 2004/23/CE**

**(prière d'annexer un
curriculum vitae):**

**Nom du responsable du
système de qualité (le
cas échéant)**

**(prière d'annexer un
curriculum vitae):**

**Adresse postale de
l'ET:**

Téléphone:

Télécopieur:

Adresse électronique:

Synthèse des activités

Type de tissu ou de cellule	Activité prescrite (AP) [Veuillez introduire le(s) code(s) de l'AP conformément à la légende ci-dessous].	Procédés de préparation (PP) appliqués (Veuillez indiquer le(s) code(s) des PP conformément à la légende ci-dessous).
Squelettique	<input type="checkbox"/>	
Cutané	<input type="checkbox"/>	
Vasculaire	<input type="checkbox"/>	
Ophthalmique	<input type="checkbox"/>	
Membrane amniotique	<input type="checkbox"/>	
Ovarien	<input type="checkbox"/>	
Testiculaire	<input type="checkbox"/>	
Autre tissu	<input type="checkbox"/>	
.....		
Moelle osseuse	<input type="checkbox"/>	
CSSP	<input type="checkbox"/>	

Sang de cordon	<input type="checkbox"/>		
Ovocytes	<input type="checkbox"/>		
Spermatozoïdes	<input type="checkbox"/>		
Autres cellules	<input type="checkbox"/>		
.....			
Embryons	<input type="checkbox"/>		
Zygotes	<input type="checkbox"/>		
Autres	<input type="checkbox"/>		
.....			

CODES DES ACTIVITÉS PRESCRITES			
Don: AP1	Obtention: AP2	Contrôle: AP3	Transformation: AP4
Stockage: AP5	Distribution: AP6	Importation: AP7	Exportation: AP8

CODES DES PROCÉDÉS DE PRÉPARATION			
Découpage/Broyage/Façonnage	PP1	Déminéralisation	PP13
Centrifugation	PP2	Stockage dans un milieu de culture organique	PP14
Trempe dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes	PP3	Stockage à 4 °C	PP15
Stérilisation (autrement que par irradiation)	PP4	Glycérolisation (forte concentration)	PP16
Stérilisation par irradiation	PP5	Décongélation	PP17
Séparation, concentration ou purification de cellules	PP6	Fécondation <i>in vitro</i> sans micro injection (FIV)	PP18
Filtration	PP7	Injection intracytoplasmique de sperme (IICSI)	PP19
Lyophilisation (cryodessiccation)	PP8	Préparation du sperme en vue d'assistance médicale à la procréation	PP20
Congélation	PP9	Écllosion assistée des embryons	PP21

Cryoconservation	PP10	Culture prolongée des embryons	PP22
Vitrification	PP11	Maturation <i>in vitro</i> des ovocytes (MIV)	PP23
Séchage	PP12	Biopsie du globule polaire	PP24

Numéro/code de référence de l'autorisation de transformation délivrée par l'autorité compétente (si disponible):	
--	--

Partie B — Activité — Détails

Veillez joindre un diagramme illustrant l'activité complète de l'ET.

L'ET pratique-t-il le prélèvement?

OUI/NON

L'ET acquiert-il des tissus et des cellules auprès d'établissements préleveurs externes?

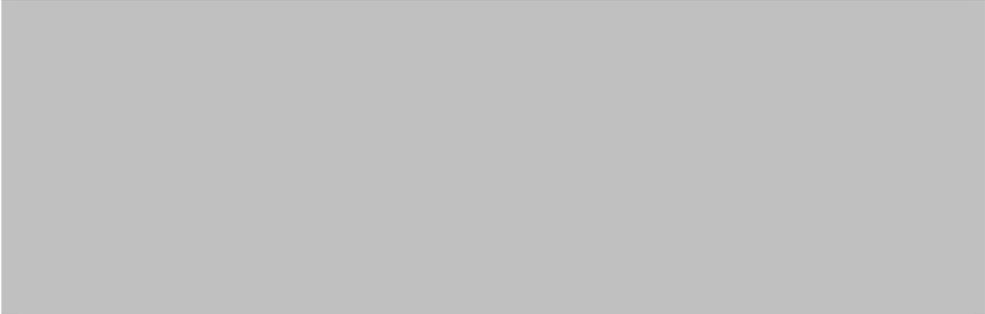
OUI/NON

Dans l'affirmative, veuillez fournir les coordonnées des organismes préleveurs:

L'ET pratique-t-il l'examen du donneur?

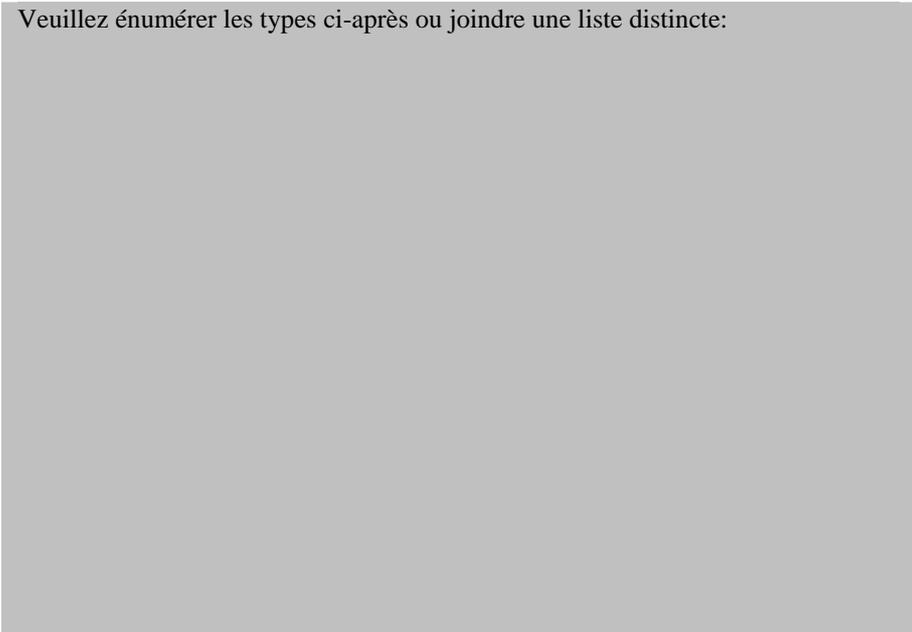
OUI/NON

Si non, veuillez fournir les coordonnées de l'organisme ou des organismes qui effectuent l'examen des donneurs de tissus/cellules:



Types de tissu/cellule/substance d'origine humaine reçus par l'ET (à partir de sa propre activité de prélèvement ou de l'activité de prélèvement de tiers):

Veillez énumérer les types ci-après ou joindre une liste distincte:



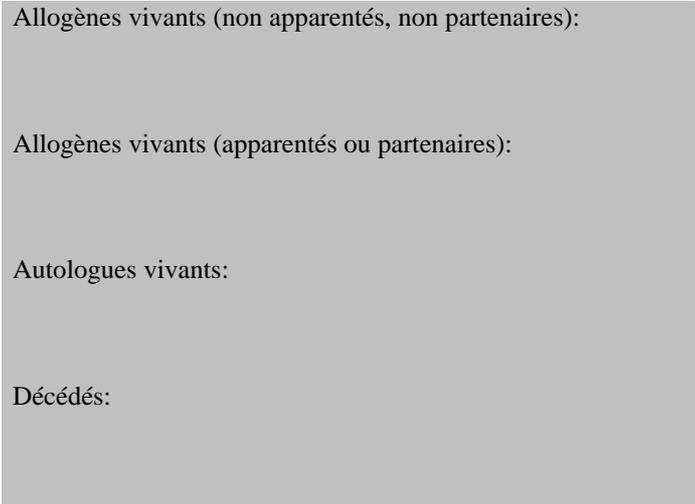
Nombre de donneurs auprès desquels des tissus/cellules ont été prélevés dans l'ET au cours de l'année précédente (doit être égal au nombre déclaré dans le rapport annuel):

Allogènes vivants (non apparentés, non partenaires):

Allogènes vivants (apparentés ou partenaires):

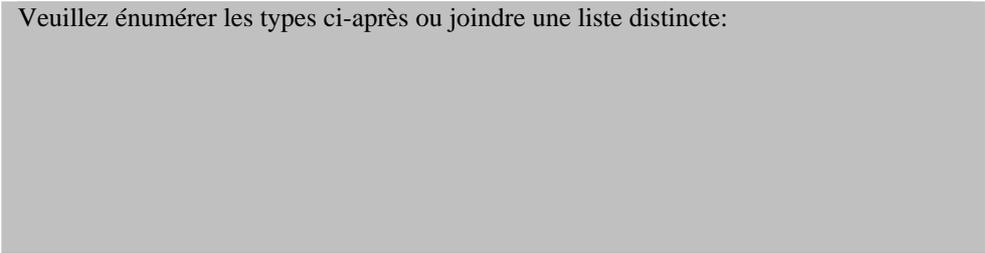
Autologues vivants:

Décédés:



Types de tissu/cellule transformés par l'ET:

Veillez énumérer les types ci-après ou joindre une liste distincte:



Comment les méthodes de transformation sont-elles validées (afin de prouver qu'elles ne rendent pas les tissus/cellules cliniquement inefficaces ou nocifs pour le receveur)?

(Cette partie ne doit pas être complétée si un dossier des procédés de préparation est utilisé.)

- a) Par des études menées auprès de votre ET?

- b) Par des études publiées?

- c) Par une analyse rétrospective des résultats cliniques?

- d) Autres (précisez):
.....
.....

Méthodes d'essai en cours de procédé et dans le cadre du contrôle de qualité final appliquées aux tissus ou aux cellules:

Veillez les énumérer ci-après ou joindre une liste distincte:

Types de tissu/cellule/substance fini(e) d'origine humaine distribués par l'ET:

Veillez les énumérer ci-après ou joindre une liste distincte:

L'ET reçoit-il des tissus finis/cellules finies provenant d'autres ET situés dans le même État membre de l'UE en vue de leur distribution?

OUI/NON

Dans l'affirmative, précisez le type de tissu et la dénomination de l'ET ou des ET:

L'ET reçoit-il des tissus finis/cellules finies provenant d'autres ET situés dans un autre État membre de l'UE en vue de leur distribution?

OUI/NON

Dans l'affirmative, précisez le type de tissu/cellule et indiquez le(s) pays d'origine et la dénomination de l'ET ou des ET:

L'ET importe-t-il des tissus/cellules en provenance de pays tiers en vue de leur distribution?

OUI/NON

Dans l'affirmative, précisez le type de tissu/cellule et indiquez le(s) pays d'origine et la dénomination de l'ET ou des ET:

Nombre d'unités de tissu ou de cellule (paquets individuels, sachets, paille, fioles) distribuées par l'ET en vue de l'application humaine au cours de l'année précédente (doit être égal au nombre déclaré dans le rapport annuel)

Partie C — Personnel

Nom du directeur de l'ET

(s'il ne s'agit pas de la personne responsable)

(Prière d'annexer un bref curriculum vitae):

Nom du directeur médical

(s'il ne s'agit pas de la personne ci-dessus)

(Prière d'annexer un bref curriculum vitae):



Nom du directeur de la transformation (le cas échéant)



(Prière d'annexer un bref curriculum vitae):

Total des effectifs:



Veillez fournir un organigramme indiquant les rôles et les rapports hiérarchiques (dans l'espace prévu à cet effet ou dans une annexe distincte).

Veillez préciser dans l'organigramme le nombre de personnes actives respectivement dans la sélection du donneur, l'obtention, la transformation, le contrôle de qualité, l'assurance de qualité, l'administration, le stockage et le transport.



Partie D — Installations

Veillez fournir une description des installations de transformation et de stockage. Veuillez indiquer le nombre de pièces, leurs dimensions et leur classification environnementale, le cas échéant.

(Veillez joindre un plan de situation en fournissant des informations détaillées sur les pièces (numérotées), leur affectation et le personnel y travaillant, sur les tissus et les cellules ainsi que sur les mouvements du personnel, des matériaux et des déchets.)



Partie E — Équipements

Veillez fournir une liste des équipements critiques utilisés pour la transformation et les contrôles.





Veillez décrire le système utilisé pour faciliter la traçabilité (le cas échéant).



Partie F — Contrats/accords passés avec d'autres organismes

Des activités prescrites sont-elles exécutées par un tiers (de l'obtention à la distribution)?

OUI/NON

Si oui, veuillez préciser ces activités et indiquer le nom de l'organisme qui agit en tant que tierce partie. Veuillez fournir des copies des accords pertinents.



Partie G — Transport et distribution

Veillez décrire les accords en place pour assurer le transport de chaque type de tissu ou cellule, du lieu de prélèvement vers l'ET.



Veillez décrire les accords en place pour assurer le transport de chaque type de tissu ou cellule, de l'ET vers l'organisme responsable de l'application humaine.



Partie H — Notification des événements indésirables et des réactions indésirables graves

Veillez décrire les accords en place pour la notification et la gestion des EIG et des RIG.



Partie I — Système de gestion de la qualité

Veillez fournir une brève description du système de qualité appliqué dans l'ET.

Veillez joindre une liste des MON instaurés.



L'ET a-t-il été certifié par un organisme ou une société

OUI/NON

professionnelle externe?

Si oui, veuillez préciser quand et par qui et **ajouter le numéro de certification.**

Partie J — Signature et date

Signature de la
personne responsable:

Date:

Partie K — Instructions pour la soumission du présent formulaire

Le présent formulaire doit être soumis en tant que demande initiale d'accréditation, de certification, d'autorisation ou d'agrément par l'autorité compétente pour les tissus et les cellules. Il doit être à nouveau soumis avant une inspection à la demande du service d'inspection et chaque fois que des changements importants surviennent au niveau de l'activité, du personnel ou des procédés appliqués ou que des changements importants sont apportés dans l'un des documents annexés.

Les changements considérés importants sont notamment:

- le changement de personne responsable,
- le changement au niveau des activités,
- l'utilisation d'un nouvel équipement pour un procédé autorisé,
- la signature d'un nouveau contrat avec de nouveaux sous-traitants ou d'un nouvel accord avec un centre de collecte,
- le transfert d'une ou de plusieurs des activités vers de nouveaux locaux,
- la cessation d'activité ou la fermeture du site,
- l'introduction d'un nouveau système informatique.

Chaque AC devrait insérer les instructions pertinentes pour la soumission.

Annexe 7: modèle de formulaire de constats d'inspection

FORMULAIRE DE CONSTATATIONS D'INSPECTION

AUTORITE COMPETENTE:	«Dénomination de l'autorité compétente»
Nom de l'inspecteur principal: Service ou département auquel il est attaché:	«Nom» «Service ou département auquel il est attaché»
Nom de l'inspecteur: Service ou département auquel il est attaché:	«Nom(s)» «Service ou département auquel il est attaché»
Nom de l'expert (le cas échéant): Service ou département auquel il est attaché:	«Nom» «Service ou département auquel il est attaché»

ET INSPECTÉ:	«Adresse 1» «Adresse 2» «Téléphone» «Télécopieur»
Nom et adresse de la personne responsable:	«Nom» «Téléphone» «Télécopieur»
Date de l'inspection:	/ / // // // // // //

Personnel	
Évalué durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalué durant cette inspection <input type="checkbox"/>

N°	Observations	Commentaires
----	--------------	--------------

--	--	--

Installations/Locaux

Évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>
--	--

N°	Observations	Commentaires

Matériel et équipement nécessaires

Évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>
--	--

N°	Observations	Commentaires

Système de gestion de la qualité	
Évalué durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalué durant cette inspection <input type="checkbox"/>

N°	Observations	Commentaires

Sélection du donneur, contrôle du donneur et obtention	
Évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>

N°	Observations	Commentaires

Transformation, stockage et distribution	
Évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>

N°	Observations	Commentaires

Contrôle de la qualité	
Évalué durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalué durant cette inspection <input type="checkbox"/>

N°	Observations	Commentaires

Distribution en dehors de l'EM, importation et exportation

Évaluées durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évaluées durant cette inspection <input type="checkbox"/>
---	---

N°	Observations	Commentaires

Traçabilité

Évaluée durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évaluée durant cette inspection <input type="checkbox"/>
--	--

N°	Observations	Commentaires

Accords avec des tiers	
Évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>	Non évalués durant cette inspection <input type="checkbox"/>

N°	Observations	Commentaires

Autres

N°	Observations	Commentaires

Annexe 8: modèle de rapport d'inspection d'un établissement de tissus

RAPPORT D'INSPECTION D'UN ETABLISSEMENT DE TISSUS

Veillez compléter ce formulaire en remplaçant le texte en italique.

Informations générales		
Numéro de référence du rapport:		
Site(s) inspecté(s):	<i>Dénomination et adresse complète du site inspecté</i>	
Résumé des activités:		
Type de tissu ou cellule	Activité prescrite (AP) (Veillez introduire le(s) code(s) de l'AP conformément à la légende ci-dessous).	Procédés de préparation (PP) appliqués (Veillez indiquer le(s) code(s) des PP conformément à la légende ci-dessous).
Squelettique <input type="checkbox"/>		
Cutané <input type="checkbox"/>		
Vasculaire <input type="checkbox"/>		
Ophtalmique <input type="checkbox"/>		
Membrane amniotique <input type="checkbox"/>		
Ovarien <input type="checkbox"/>		
Testiculaire <input type="checkbox"/>		

Autre tissu <input type="checkbox"/>		
.....		
Moelle osseuse <input type="checkbox"/>		
CSSP <input type="checkbox"/>		
Sang de cordon <input type="checkbox"/>		
Ovocytes <input type="checkbox"/>		
Spermatozoïdes <input type="checkbox"/>		
Autres cellules <input type="checkbox"/>		
.		
Embryons <input type="checkbox"/>		
Zygotes <input type="checkbox"/>		
Autres <input type="checkbox"/>		
.....		

CODES DES ACTIVITÉS PRESCRITES

Don: AP1 **Obtention: AP2** **Contrôle: AP3** **Transformation: AP4**
Stockage: AP5 **Distribution: AP6** **Importation: AP7** **Exportation: AP8**

CODES DES PROCÉDÉS DE PRÉPARATION

Découpage/Broyage/Façonnage	PP1	Déminéralisation	PP13
-----------------------------	------------	------------------	-------------

Centrifugation	PP2	Stockage dans un milieu de culture organique	PP14
Trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes	PP3	Stockage à 4 °C	PP15
Stérilisation (autrement que par irradiation)	PP4	Glycérolisation (forte concentration)	PP16
Stérilisation par irradiation	PP5	Décongélation	PP17
Séparation, concentration ou purification de cellules	PP6	Fécondation <i>in vitro</i> sans micro injection (FIV)	PP18
Filtrage	PP7	Injection intracytoplasmique de sperme (IICSI)	PP19
Lyophilisation (cryodessiccation)	PP8	Préparation du sperme en vue d'AMP	PP20
Congélation	PP9	Éclosion assistée des embryons	PP21
Cryoconservation	PP10	Culture prolongée	PP22
Vitrification	PP11	Maturation <i>in vitro</i> des ovocytes(MIV)	PP23
Séchage	PP12	Biopsie du globule polaire	PP24

Date d'inspection:	<i>Jour(s), mois, année</i>
Inspecteur(s):	<i>Nom(s) de l'inspecteur/des inspecteurs:</i>
	<i>Nom(s) de l'expert/des experts (le cas échéant)</i>
	<i>Nom de l'autorité compétente/des autorités compétentes</i>
	<i>Adresse de messagerie électronique</i>
Réglementation sur laquelle a reposé l'inspection:	

Rapport succinct sur les activités d'inspection entreprises

Introduction:	<p><i>Brève description du site de prélèvement et/ou de l'ET et des activités exécutées sur le site (ou référence à un DET annexé).</i></p> <p><i>Pour les inspections effectuées dans des pays non membres de l'EEE, veuillez indiquer si l'autorité compétente du pays où l'inspection a eu lieu a été informée de cette inspection et y a participé.</i></p> <p><i>Date de la précédente inspection</i></p> <p><i>Nom(s) de l'inspecteur ou des inspecteurs ayant participé à la précédente inspection</i></p> <p><i>Changements majeurs depuis la précédente inspection</i></p>
Champ d'application de l'inspection:	<p><i>Brève description de l'inspection (inspection liée au procédé et/ou inspection générale du système de qualité, avec référence à des tissus ou des cellules spécifiques, le cas échéant).</i></p> <p><i>La raison de l'inspection doit être précisée (par exemple, demande introduite dans le cadre d'un nouveau procédé, inspection de routine, examen d'un défaut du produit, etc.).</i></p>
Domaines/activités inspecté(e)s:	<p><i>Brève description du domaine/des activités. Veuillez préciser chaque domaine/activité inspecté(e).</i></p>
Domaines/activités non inspecté(e)s:	<p><i>Le cas échéant, veuillez préciser les domaines ou activités non inspectés à cette occasion.</i></p>
Personnel interrogé durant l'inspection:	<p><i>Veuillez préciser ci-après ou dans une liste annexée les noms et les fonctions des principaux membres du personnel rencontrés.</i></p>
Présentation générale des constatations faites lors de la dernière inspection et de l'action corrective adoptée:	<p><i>Veuillez résumer les principales constatations et l'action corrective adoptée.</i></p>

Constats faits par l'inspecteur, y compris les insuffisances

Cette partie peut relier les constats aux insuffisances et être utilisée pour expliquer la classification.

Prescriptions applicables à l'obtention et au contrôle du donneur conformément à la directive 2006/17/CE

Critères de sélection des donneurs de tissus et/ou de cellules:	<i>Veillez décrire les constatations pour chaque type de donneur (décédé, vivant, partenaire (utilisation directe ou indirecte) ou non partenaire).</i>
Tests de laboratoire requis pour les donneurs:	
Procédures de don et de prélèvement de cellules et/ou tissus:	
Données relatives au donneur:	
Rapport de prélèvement:	
Réception à l'ET:	

Critères applicables à l'accréditation, la certification, l'autorisation ou l'enregistrement des établissements de tissus conformément à la directive 2006/86/CE

Organisation et direction:	
Personnel:	
Équipement et matériel:	
Installations/locaux:	
Documents et dossiers:	
Contrats avec des tierces parties:	
Examen de la qualité:	
Transformation:	

Stockage et libération de tissus ou de cellules:	
Étiquetage final pour la distribution et étiquetage externe du conteneur d'expédition:	
Transport:	
Distribution et rappel:	
Gestion des EIG/RIG:	
Informations sur les données minimales concernant le donneur/receveur , devant être conservées par les ET et les organismes responsables de l'application humaine:	
Système de codification:	
Importation/exportation:	
Autres points spécifiques identifiés:	<i>Par exemple, futurs changements pertinents annoncés par l'ET</i>
Conclusions	
Dossier d'établissement de tissus:	<i>Évaluation et date du DET</i>
Annexes jointes:	<i>Veillez énumérer toutes pièces jointes.</i>

<p>Liste des insuffisances classifiées en critiques, majeures et autres (voir les définitions à la fin de ce formulaire):</p>	<p><i>Toutes les insuffisances doivent être citées en faisant référence aux législations nationales pertinentes transposant les directives de l'UE.</i></p> <p><i>Toutes les insuffisances observées doivent être citées même si une action corrective a immédiatement été adoptée.</i></p> <p><i>L'ET doit être invité à informer le service d'inspection du calendrier proposé pour les corrections et de l'état d'avancement.</i></p> <p><i>Les insuffisances doivent être classifiées sur la base des définitions données à la fin de ce document.</i></p>
<p>Recommandations à l'autorité compétente/l'autorité répressive concernant le site inspecté:</p>	
<p>Résumé et conclusions:</p>	<p><i>L'inspecteur ou les inspecteurs sont invités à déclarer si en cours d'inspection, l'ET respectait la législation nationale transposant les directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE, pour autant, le cas échéant, qu'une action corrective adéquate ait été entreprise, et devraient aussi mentionner tout autre point sur lequel l'attention de l'autorité demandeuse doit être attirée. Il convient d'accorder une attention au libellé utilisé. Il serait préférable d'utiliser le conditionnel lorsque l'ET doit remplir des exigences critiques avant d'obtenir l'approbation finale du service d'inspection. Il peut être fait référence aux conclusions enregistrées dans d'autres documents tels que la lettre de clôture suivant les procédures nationales.</i></p>
<p>Nom(s):</p> <p>Signature(s):</p> <p>Organisation(s):</p> <p>Date:</p> <p>Distribution du rapport:</p>	<p><i>Le rapport d'inspection devrait être signé et daté par les inspecteur(s)/expert(s) qui ont participé à l'inspection.</i></p>

Des adaptations à l'usage local peuvent être requises dans certains États membres où l'évaluation des lacunes ne fait pas partie du rapport d'inspection.

Définition des insuffisances

1. INSUFFISANCE CRITIQUE:

Insuffisance présentant un risque direct important de nuire à un patient receveur ou à un donneur vivant.

2. INSUFFISANCE MAJEURE:

Une insuffisance non critique:

qui présente un risque indirect pour la sécurité d'un donneur ou d'un receveur suite à l'obtention et/ou la distribution de tissus ou de cellules qui ne sont pas conformes à l'autorisation de l'ET, l'autorisation du procédé ou les propres procédures de sécurité et de qualité de l'ET;

ou

qui révèle une lacune majeure au sens des directives 2004/23/CE, 2006/17/CE et 2006/86/CE ou de toute réglementation nationale pertinente;

ou

qui révèle une incapacité à exécuter des procédures satisfaisantes pour la libération des tissus ou des cellules ou une incapacité dans le chef de la PR à s'acquitter de ses obligations légales;

ou

une combinaison de plusieurs «autres» insuffisances dont aucune n'est majeure en soi, mais qui, cumulées, pourraient constituer une lacune majeure et devraient être justifiées et notifiées comme telles.

3. AUTRE INSUFFISANCE:

Insuffisance ne pouvant être classée comme critique ou majeure, mais révélant un écart par rapport aux bonnes pratiques.

Annexe 9: proposition de modèle commun de dossier de procédé de préparation (DPP)

**Dossier de procédé de préparation
(DPP)**

Partie A — Informations concernant l'établissement de tissus

Dénomination complète de l'ET:			
Nom de la personne responsable:			
Adresse postale de l'ET:			
Téléphone:		Télécopieur:	
Adresse électronique:			

Partie B — Procédé de préparation — Informations générales

Nom du procédé de préparation:	
---------------------------------------	--

Description des tissus ou cellules auxquels ce processus de préparation	
--	--

est appliqué:	
----------------------	--

Veillez fournir des détails sur tout critère spécifique supplémentaire de sélection ou de contrôle devant être appliqué aux donneurs de tissus ou de cellules ainsi transformés.	
---	--

Veillez fournir des détails sur tout critère spécifique de prélèvement de tissus ou de cellules ainsi transformés.	
---	--

Veillez fournir une brève description du procédé de préparation concerné. (Veillez joindre un diagramme illustrant le processus.)	
--	--

Partie C — Matériels et équipements

Veillez fournir la liste de l'ensemble des matériels et équipements utilisés dans ce processus en indiquant chaque fois les coordonnées du fournisseur.

Réactifs ou matériels entrant en contact avec les tissus/cellules	Spécifications	Fournisseur

Partie E — Validation du procédé

<p>Comment a-t-on validé les méthodes de transformation appliquées afin de démontrer qu'elles ne rendent pas les tissus cliniquement inefficaces ou nocifs pour le receveur?</p>	<p>a) Par des études menées auprès de votre ET? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si oui, veuillez joindre une copie du rapport de validation.</p> <p>b) Par des études publiées par des tiers? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si oui, veuillez joindre des copies des publications les plus pertinentes.</p> <p>c) Par une analyse rétrospective des résultats cliniques? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si oui, veuillez joindre une synthèse des données collectées.</p> <p>d) Autres (veuillez préciser):</p>
	<p>e)</p>

<p>Si le procédé est couvert par une demande de brevet, veuillez indiquer le numéro de brevet.</p>	
---	--

Si le procédé inclut une étape de stérilisation ou d'inactivation virale, veuillez fournir une brève description de la validation et des copies des études d'inactivation de virus sur lesquelles se fonde la validation.

Veuillez joindre une copie du rapport de validation.

Partie F — Étiquetage final et fiche informative d'accompagnement

Veuillez joindre à cet endroit une copie de l'étiquette finale apposée sur l'emballage primaire de tissus ou cellules qui ont été transformés par cette méthode.

Veuillez joindre une copie de la fiche informative d'accompagnement qui est fournie aux utilisateurs cliniques en même temps que les tissus ou cellules.

Instructions de soumission devant être insérées par chaque AC

Annexe 10: modèle de certificat d'autorisation

PROPOSITION DE MODÈLE COMMUN D'AUTORISATION D'ÉTABLISSEMENT DE TISSUS

Coordonnées de l'établissement de tissus	
Numéro d'enregistrement/autorisation:	
Nom du titulaire de l'enregistrement/de l'autorisation:	
Dénomination de l'ET:	
Adresse(s) du/des site(s) de l'ET (tous les sites autorisés doivent être cités s'ils ne sont pas couverts par des agréments distincts):	
Adresse légale enregistrée du titulaire de l'enregistrement/autorisation:	

Portée de l'autorisation	
Base légale de l'autorisation:	
Date d'expiration de l'enregistrement/de l'autorisation (si applicable en vertu de la réglementation nationale):	
Activités autorisées	
Type de tissu ou de cellule	Activité prescrite (AP) (Veuillez introduire le(s) code(s) de l'AP conformément à la légende ci-dessous).
Squelettique <input type="checkbox"/>	

Cutané <input type="checkbox"/>	
Vasculaire <input type="checkbox"/>	
Ophthalmique <input type="checkbox"/>	
Membrane amniotique <input type="checkbox"/>	
Ovarien <input type="checkbox"/>	
Testiculaire <input type="checkbox"/>	
Autre tissu <input type="checkbox"/>	
Moelle osseuse <input type="checkbox"/>	
CSSP <input type="checkbox"/>	
Sang de cordon <input type="checkbox"/>	
Ovocytes <input type="checkbox"/>	
Spermatozoïdes <input type="checkbox"/>	
Autres cellules <input type="checkbox"/>	
Embryons <input type="checkbox"/>	
Zygotes <input type="checkbox"/>	

Autres <input type="checkbox"/>	
---------------------------------	--

CODES DES ACTIVITÉS PRESCRITES			
Don: AP1	Obtention: AP2	Contrôle: AP3	Transformation: AP4
Stockage: AP5	Distribution: AP6	Importation: AP7	Exportation: AP8

Existe-t-il des restrictions ou des clarifications en rapport avec l'étendue de ces activités?	
--	--

Nom du responsable de l'AC:	Signature du responsable de l'AC:	Date:	Cachet de l'AC:

Annexe 11: documents consultés pour la rédaction des présentes lignes directrices

Documents édités par des instances de réglementation

Agence de la Biomédecine (ABM), Guide d'inspection des centres d'assistance médicale à la procréation (en cours de révision)

AFSSAPS, guide de l'inspection des banques de tissus et de cellules (*Aide-Mémoire for Inspection of Tissue and Cell Banks*, 2004; *Inspection Guidelines Relating to Procurement of HSC and Mononuclear Blood Cells; Sub-Guidelines Relating to Inspection of Procurement of Cells from Umbilical Cord Blood*, 2007)

Autorité compétente belge:

- Aide-mémoire pour les inspections des banques de tissus, avril 2006
- Dossier maître site pour les banques de tissus et de cellules

Centre national de transplantation (CNT), Italie, lignes directrices pour l'inspection des banques de tissus (*Guidelines on the Conduct of Inspections*, 2005: *Pre-inspection form and skin-bank inspection checklist as an example*)

EMA, guide d'inspection conformément aux BPF (*CoCP (Compilation of Community Procedures) Inspection Conduct* (EMA/INS/GMP/313513/2006)) et établissement de rapport (EMA/INS/GMP/313539/2006)

EN ISO 14971:2007 Medical devices — Application of risk management to medical devices [EN ISO 14971:2007 Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux]

FDA Compliance Programme Guidance Manual, 2005

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

- informations sur le système,
- questionnaire préalable à l'inspection

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

Irish Medicines Board, Aide-Mémoire for Tissue Establishments

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

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

ISO guidelines for quality and/or environmental management systems auditing (ISO 19011) [ISO 19011: lignes directrices pour l'audit des systèmes de management de la qualité et/ou de management environnemental]

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

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

PIC/S, Guidance for Blood Establishments, 2004

PIC/S, Standard Operating Procedure (pi 026-1, octobre 2006): qualification et formation des inspecteurs dans le domaine du sang, des tissus et des cellules d'origine humaine

Documents publiés par des sociétés ou projets professionnels

AABB, Quality System Assessment Tool, 2006

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

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

EQSTB [European Quality System for Tissue Banks (système de qualité européen pour la mise en banque de tissus) - projet de la DG SANCO] — Tissue Bank Audit Guidelines, 2007

JACIE, Inspection Manual, 2004

Directives d'évaluation des banques de tissus utilisées par l'Agence internationale de l'énergie atomique dans ses contrôles des banques de tissus mondiales soutenues par son programme

Annexe 12: abréviations et glossaire

AC	Autorité compétente
AMP	Assistance médicale à la procréation
AQ	Assurance de la qualité
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CIH	Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DET	Dossier d'établissement de tissu
EM	État membre (de l'Union européenne)
EMA	Agence européenne des médicaments
ET	Établissement de tissus
FIV	Fécondation <i>in vitro sans micro injection</i>
ICSI	Injection intracytoplasmique de sperme
EIG	Évènement indésirable grave
IUI	Insémination intra-utérine
ISO	Organisation internationale de normalisation
MON	Modes opératoires normalisés
PIC/S	Arrangement pharmaceutique de coopération d'inspection
PR	Personne responsable
RIG	Réaction indésirable grave
TAAN	Technique d'amplification de l'acide nucléique
UE	Union européenne

	Définition	Source
Application humaine	L'utilisation des tissus ou cellules sur ou dans un receveur humain et les applications extracorporelles	Directive 2004/23/CE
Audit	Examen des procédures, dossiers, fonctions du personnel, équipements, matériels, locaux et/ou fournisseurs visant à évaluer le respect des MON écrits, des normes ou des lois et	Adapté du «Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité des organes, tissus et cellules» du Conseil de

	réglementations nationales, mené par des homologues, des contrôleurs de système qualité internes ou des auditeurs d'organismes de certification et devant faire l'objet de comptes rendus	l'Europe, 3 ^e édition Éditions du Conseil de l'Europe, janvier 2007
Cellules	Les cellules d'origine humaine isolées ou un ensemble de cellules d'origine humaine non reliées entre elles par un tissu conjonctif	Directive 2004/23/CE
Cellules reproductrices	Tous les tissus et cellules destinés à être utilisés à des fins de procréation assistée	Directive 2006/86/CE
Conservation	Le fait d'utiliser des agents chimiques, de modifier le milieu ambiant ou d'utiliser d'autres procédés pendant la phase de transformation, afin d'empêcher ou de retarder la détérioration biologique ou physique des cellules ou des tissus	Directive 2004/23/CE
Critique	Qui peut avoir un effet sur la qualité et/ou la sécurité des tissus et cellules ou entre en contact avec ceux-ci	Directive 2006/86/CE
Distribution	Le transport et la fourniture de tissus ou cellules destinés à des applications humaines	Directive 2004/23/CE
Don	Le fait de donner des tissus ou des cellules humains destinés à des applications humaines	Directive 2004/23/CE
Don entre partenaires	Un don de cellules reproductrices entre un homme et une femme qui déclarent entretenir une relation physique intime	Directive 2006/86/CE
Donneur	Toute source humaine, vivante ou décédée, de cellules ou tissus humains	Directive 2004/23/CE
Établissement de tissus	Une banque de tissus ou une unité d'un hôpital ou un autre organisme où sont menées des activités de transformation, de conservation, de stockage ou de distribution de tissus et cellules humains. L'établissement de tissus peut également être chargé du prélèvement ou du contrôle des tissus et des cellules.	Directive 2004/23/CE
Expert	Personne possédant des qualifications et une expérience appropriées pour fournir des conseils techniques à l'inspecteur d'une AC	Groupe de rédaction des lignes directrices
Événement indésirable grave	Tout événement malencontreux lié au prélèvement, au contrôle, à la transformation, au stockage ou à la distribution de tissus et de cellules, susceptible de transmettre une maladie transmissible, d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité chez le patient, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation	Directive 2004/23/CE

	ou une morbidité	
Modes opératoires normalisés	Instructions écrites décrivant les étapes d'un processus spécifique, y compris le matériel et les méthodes à utiliser et les propriétés attendues des tissus ou cellules à distribuer	Adapté de la directive 2006/86/CE
Prélèvement	Un processus permettant la mise à disposition des tissus ou cellules	Directive 2004/23/CE
Organisme de prélèvement	Un établissement de soins, un service hospitalier ou un autre organisme qui intervient dans le prélèvement de tissus et de cellules d'origine humaine et qui peut ne pas être agréé, certifié, autorisé ou agréé en tant qu'établissement de tissus	Directive 2006/86/CE
Organisme responsable de l'application humaine	Un établissement de soins, un service hospitalier ou un autre organisme qui effectue l'application humaine des tissus et cellules d'origine humaine	Directive 2006/86/CE
Pays tiers	Tout pays qui n'est pas un État membre de l'Union européenne	Commission européenne: ec.europa.eu
Personne responsable	Chaque établissement de tissus doit désigner une personne responsable qui est chargée de veiller à ce que les tissus et cellules humains destinés à des applications humaines dans l'établissement dont cette personne est responsable soient obtenus, contrôlés, transformés, stockés et distribués conformément aux directives, ainsi qu'aux lois en vigueur dans l'État membre, communiquer les informations aux autorités compétentes de la façon requise et mettre en œuvre, au sein de l'établissement de tissus, les exigences des directives.	Directive 2004/23/CE
Réaction indésirable grave	Une réaction imprévue, incluant une maladie transmissible, chez le donneur ou le receveur, liée à l'obtention ou à l'application humaine de tissus et de cellules, qui est mortelle, met la vie en danger, entraîne une invalidité ou une incapacité, provoque ou prolonge une hospitalisation ou une morbidité	Directive 2004/23/CE
Stockage	Maintien du produit sous conditions contrôlées et appropriées jusqu'à la distribution	Directive 2004/23/CE
Système de qualité	Structure organisationnelle, responsabilités, procédures, processus et ressources définis pour la mise en œuvre de la gestion de la qualité et incluant toutes les activités contribuant à la	Directive 2006/86/CE

	qualité, directement ou indirectement	
Tierce partie	Toute organisation qui fournit un service à un organisme de prélèvement ou un établissement de tissu sur la base d'un contrat ou d'un accord écrit. Il peut s'agir de laboratoires d'examen de donneur ou de tissu, de stérilisateurs travaillant sous contrat et d'hôpitaux utilisateurs qui stockent des tissus ou des cellules en attendant l'application sur l'homme.	Groupe de rédaction des lignes directrices
Tissu	Toute partie constitutive du corps humain constituée de cellules	Directive 2004/23/CE
Traçabilité	La capacité de localiser et d'identifier le tissu/la cellule à toutes les étapes du processus, depuis l'obtention jusqu'à la distribution au receveur ou la destruction, en passant par la transformation, le contrôle et le stockage; cela implique la capacité d'identifier le donneur et l'établissement de tissus ou le local de production qui reçoivent, transforment ou stockent les tissus/cellules, et la capacité d'identifier le(s) receveur(s) dans le(s) service(s) de soins appliquant les tissus/cellules à ce(s) dernier(s); la traçabilité couvre également la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant des produits et des matériaux entrant en contact avec ces tissus/cellules	Directive 2006/86/CE
Transformation	Toute activité liée à la préparation, à la manipulation, à la conservation et au conditionnement de tissus ou de cellules destinés à des applications humaines	Directive 2004/23/CE
Validation (ou «qualification» pour l'équipement ou l'environnement)	Le fait d'apporter la preuve, documents à l'appui, qu'un processus, équipement ou partie d'équipement ou environnement spécifique permettra, avec un degré de certitude élevé, de fabriquer invariablement un produit conforme à ses spécifications et qualités déterminées au préalable; un processus est validé pour évaluer le fonctionnement d'un système sur la base de son efficacité par rapport à son utilisation prévue	Directive 2006/86/CE