

- 2 JUL. 2015

Décision du..... précisant la forme et le contenu du dossier de demande d'autorisation prévue à l'article L.1243-2 du code de la santé publique

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu la 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, et notamment son article 6 ;

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L.1243-2, R.1243-1, R. 1243-4 et R. 1243-7 ;

Vu l'avis de l'agence de la biomédecine,

Décide :

Article 1er. - La demande d'autorisation en vue d'assurer la préparation, la conservation, la distribution ou la cession des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire, prévue à l'article R. 1243-4 du code de la santé publique, est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par la personne morale qui sollicite cette autorisation, par tout moyen, y compris électronique, permettant d'en accuser réception. Elle est adressée en quatre exemplaires lorsqu'elle est présentée sous format papier.

Elle est accompagnée de l'annexe I à la présente décision dûment remplie et d'un dossier dont la forme et le contenu figurent à l'annexe II pour les renseignements relatifs aux activités et à l'annexe III pour les renseignements relatifs aux produits et aux procédés de préparation et de conservation ainsi qu'aux indications thérapeutiques revendiquées.

Article 2. - La demande d'autorisation pour les modifications substantielles, prévue à l'article R. 1243-7 du code de la santé publique, est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, selon les modalités mentionnées au premier alinéa de l'article 1^{er}.

Elle est accompagnée de l'annexe I dûment remplie et d'un dossier dont la forme et le contenu figurent à l'annexe IV à la présente décision.

Article 3. - Les demandes d'autorisations mentionnées aux articles 1^{er} et 2 de la présente décision sont adressées à l'ANSM soit par courrier postal à la Direction de l'inspection, soit par courrier électronique à l'adresse suivante : insbio1@ansm.sante.fr.

Article 4. - L'arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits est abrogé.

Article 5. - Le directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins et le directeur de l'inspection sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le **- 2 JUL. 2015**
D. MARTIN



ANNEXE I

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ETABLISSEMENT OU ORGANISME SOLLICITANT L'AUTORISATION

Objet de la demande

Demande d'autorisation initiale	<input type="checkbox"/>
Demande d'autorisation relative à des modifications substantielles * N° de l'autorisation initiale telle que prévue à l'article L.1243-2 du CSP	<input type="checkbox"/> N°.....
portant sur :	
- la catégorie de tissus, dérivés, cellules ou préparations de thérapie cellulaire (PTC) sur lesquels portent les activités initialement autorisées	<input type="checkbox"/>
- le type d'activités autorisées	<input type="checkbox"/>
- des modifications de locaux ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités	<input type="checkbox"/>
- la création de nouveaux locaux	<input type="checkbox"/>
- les produits ou les procédés de préparation et de conservation qui sont susceptibles d'avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et qui figurent sur la liste fixée par décision du Directeur général de l'ANSM	<input type="checkbox"/>
*seules les parties pertinentes du dossier devront être soumises	

Informations générales relatives au siège social de l'établissement (1) ou de l'organisme

Demandeur (2) :
 Nom du directeur ou du président :
 Adresse du siège social :
 Statut juridique :
 Numéro de téléphone : Numéro de fax :
 Mél et site internet :
 Indiquer le numéro SIREN :

Informations générales relatives à l'établissement (1) ou à l'organisme ou, le cas échéant, à l'établissement de santé

Nom du directeur de l'établissement ou de l'organisme :
 Nom de la personne responsable (PR) :
 Adresse :
 Numéro de téléphone : Numéro de fax :
 Mél(s) :
 Indiquer le numéro SIRET, le cas échéant, le numéro FINESS :

Informations générales relatives au site (3) de l'établissement ou de l'organisme

Nom du responsable des activités (4) :
 Adresse :
 Numéro de téléphone :
 Numéro de fax :
 Mél :

Le cas échéant, indiquer le numéro SIRET:.....

- (1) Structure disposant d'un numéro SIRET
- (2) Joindre un organigramme général de l'encadrement des activités
- (3) Un site s'entend comme le lieu géographique où sont exercées les activités sollicitées
- (4) A préciser si différent de la personne responsable

ANNEXE II

DOSSIER PORTANT SUR LES ACTIVITÉS DE PRÉPARATION, DE CONSERVATION, DE DISTRIBUTION OU DE CESSION DE TISSUS, DE LEURS DÉRIVÉS, DE CELLULES OU DE PRÉPARATIONS DE THÉRAPIE CELLULAIRE

Le dossier accompagnant la demande précise clairement, pour chaque site de l'établissement ou de l'organisme, les activités et les tissus, leurs dérivés, les cellules ou les préparations de thérapie cellulaire pour lesquels l'autorisation est sollicitée.

Lorsque la demande émane d'un établissement de santé : fournir une copie du courrier (et de l'avis de réception l'accompagnant) attestant que le ou les directeurs de l'agence régionale de santé (ARS), compétents dans la région où se situent les sites de l'établissement, ont été informés de la demande d'autorisation ainsi que, le cas échéant, une copie de tout courrier indiquant les observations éventuelles de l'ARS sur la mise en œuvre de telles activités.

Section A. – Renseignements relatifs aux activités sollicitées et aux produits concernés

Sous-section A.1.- Catégorie des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des activités sollicitées

TISSUS		Préparation	Conservation	Distribution	Cession
	Artère				
	Cartilage				
	Cornée				
	Membrane amniotique				
	Ménisque				
	Os massif				
	Os autologue (volet crânien, côte, crête iliaque.....)				
	Os viro-atténué				
	Peau				
	Tête fémorale				
	Tissu mou non attaché à l'os (ligament, tendon, fascia lata....)				
	Valve				
	Veine				
	Autre tissu (à préciser) :				

CELLULES		Préparation*	Conservation	Distribution	Cession
	♦ CSH allogéniques - sang périphérique - médullaires - issues de sang placentaire				
	♦ CSH autologues - sang périphérique - médullaires				
	♦ Cellules sanguines mononucléées allogéniques				
	♦ Autres (à préciser) :				

* Préciser les conditions de réalisation : système ouvert (SO), système fermé (SF).

Sous-section A.2. - Liste des établissements préleveurs de tissus ou de cellules

Nature du tissu/cellule prélevé(e)	Nom et adresse de l'établissement préleveur	N° d'autorisation de prélèvement délivrée par l'autorité compétente (excepté pour les résidus opératoires)
.../...	.../...	.../...

Pour les produits en provenance d'un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, fournir les attestations garantissant le respect des conditions fixées à l'article R.1245-1 du code de la santé publique (consentement et gratuité du don).

Sous-section A.3.- Liste des établissements ou organismes fournisseurs de tissus, de leurs dérivés ou de préparations de thérapie cellulaire

(À compléter par les établissements et organismes dont la demande d'autorisation concerne uniquement les activités de conservation, de distribution ou de cession)

Nature des tissus, de leurs dérivés, des préparations de thérapie cellulaire	Nom et adresse de l'établissement ou de l'organisme fournisseur	N° d'autorisation délivrée par l'autorité compétente
.../...	.../...	.../...

Fournir les conventions ou projets de conventions établis avec les établissements fournisseurs listés ci-dessus.

Section B. – Description des activités sollicitées

Remplir une section B pour chaque type de tissu/dérivés/cellules/préparations de thérapie cellulaire.

Sous-section B.1. – Préparation

OUI / NON

Fournir un descriptif succinct de l'activité de préparation, en précisant les étapes clés et en distinguant les opérations réalisées au sein de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site, de celles réalisées par des tiers.

Sous-section B.2. – Conservation

OUI / NON

Fournir un descriptif succinct de l'activité de conservation :

- technique de conservation utilisée (préciser notamment la température, les valeurs seuils et les valeurs cibles) ;
- système de gestion de la température (alarme) mis en place.

Sous-section B.3. – Distribution ou cession

1. Distribution

OUI / NON

Fournir une description de l'organisation mise en place pour assurer la distribution des tissus, de leurs dérivés ou des préparations de thérapie cellulaire.

Préciser les horaires d'ouverture de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site.

Préciser les modalités retenues pour la distribution hors horaires d'ouverture.

Lister les établissements de santé dans lesquels les tissus, leurs dérivés ou les préparations de thérapie cellulaire distribués sont greffés ou administrés.

2. Cession

OUI / NON

	Préciser si le produit est cédé en tant que matière première (MP), produit intermédiaire (PI) ou produit fini (PF)	Nom et adresse de l'établissement ou de l'organisme destinataire
Etablissement(s)/organisme(s) autorisé(s) au sens de l'article L. 1243-2 du CSP		
Fabricant(s) de DM-DIV		
Fabricant(s) de spécialités pharmaceutiques (y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI))		
Fabricant(s) de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI PP)		
Fabricant(s) de produits thérapeutiques annexes (PTA)		

Section C. – Liste et qualification du personnel

1. Fournir, en annexe, un organigramme permettant d'identifier les rôles et liens hiérarchiques des responsables des postes clés de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site participant aux activités sollicitées.

2. Indiquer le nom de la personne responsable (PR) et de la ou des personnes responsables intérimaires (PRI) :

Pièces à fournir, en annexe :

- copie du diplôme de docteur en médecine, pharmacie ou dans le domaine des sciences de la vie et de la santé ;
- justification de l'expérience prévue à l'article R. 1243-13 du CSP ;
- copie de tout document portant nomination des PR et PRI.

3. Indiquer le nom du ou des responsables des activités, le cas échéant :

Pièces à fournir, en annexe :

- copie du diplôme de docteur en médecine, pharmacie ou dans le domaine des sciences de la vie et de la santé ;
- justification de l'expérience prévue à l'article R. 1243-13 du CSP.

4. Indiquer le nom du ou des médecins référents :

5. Qualification et nature des missions du personnel des postes clés (autre que les personnes citées précédemment) participant aux activités sollicitées :

Qualification	Nombre	ETP	Activités			
			Préparation	Conservation	Cession	Distribution
Médecin(s)						
Pharmacien(s)						
Docteur(s) en sciences de la vie et de la santé						
Infirmier(s)						
Technicien(s) de laboratoire médical						
Autre (à préciser) :						
Total						

Section D. – Locaux

Fournir les éléments suivants :

- Document (copie du titre de propriété, du bail de location ou de tout autre document officiel) justifiant de la localisation géographique de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site.
- Plan de masse de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site dans lequel se déroulent la ou les activités sollicitées.
- Plans cotés et orientés des locaux (*) précisant la surface totale de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site et des différents locaux ou zones affectés aux activités sollicitées :
 - zone de réception ;
 - zone de préparation et sa localisation avec les classes d'air revendiquées répondant aux dispositions du III « Locaux » de la décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire et le différentiel de pression entre les zones de propreté différentes ;
 - zone de distribution/cession ;
 - zone de stockage et de conservation (le cas échéant, le plan de la salle de cryoconservation) ;
 - laboratoire(s) de contrôle de la qualité, le cas échéant ;
 - local d'entretien et de maintenance, le cas échéant ;
 - autres zones : zones administratives, vestiaires, zones de repos.

Ces plans doivent indiquer :

- l'implantation des équipements et matériels critiques ;
- par un fléchage en couleurs, le circuit du personnel (depuis son entrée dans les vestiaires vers les zones d'activités), des matières premières, du matériel et des consommables, des fluides, des produits intermédiaires et finis et le circuit d'élimination des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI), et le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques.

- Une note décrivant succinctement :
 - l'aménagement de chaque pièce et zone classée (revêtement des murs, plafonds, sols, sas, paillasses), notamment au regard des règles d'hygiène et de sécurité ;
 - le cas échéant, les dispositions mises en œuvre pour le confinement des organismes génétiquement modifiés dans le cas de cellules génétiquement modifiées.

() Les plans fournis doivent être numérotés et comporter une indication de l'orientation et de l'échelle employée ainsi que la dénomination ou l'identification du ou des bâtiments dans lesquels se trouvent ou se trouveront les pièces et surfaces représentées sur ces mêmes plans. Tous les plans doivent être au format A3.*

Section E. – Matériels et équipements

1. Fournir la liste des matériels et équipements critiques nécessaires à l'exercice de chacune des activités.

Matériels	Nature des tissus/cellules pour lequel intervient le matériel	Description succincte du matériel (préciser le nombre pour chaque type de matériels)	Activités		
			préparation	conservation	Cession/distribution
.../...	.../...	.../...			

2. Fournir

- la liste de l'ensemble des systèmes informatiques utilisés dans le cadre des activités sollicitées et leur application.
- une description succincte du système informatique utilisé garantissant la codification et la traçabilité des produits du prélèvement jusqu'à la greffe ou l'administration y compris lors de cession.

Section F. – Activités/prestations réalisées par des tiers

Activités/Prestations	Nom et adresse du tiers
Préparation * (étape à préciser) :	
Conservation *	
Transport	
Contrôle	
Autres (à préciser) :	

* Pour les activités de préparation et de conservation, joindre les conventions ou les projets de convention conclu(e)s entre l'établissement ou l'organisme et le tiers.

Section G. – Transport

1. Compléter le tableau ci-dessous concernant le matériel utilisé pour le transport des produits issus de prélèvement, des produits finis et, le cas échéant, des produits intermédiaires.

Nature du récipient de transport	Température du récipient de transport
.../...	.../...

2. Fournir une description succincte de l'organisation mise en place pour assurer le transport des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des préparations de thérapie cellulaire depuis leur prélèvement jusqu'à leur réception par les établissements de santé ou d'autres établissements ou organismes (y compris les fabricants de PTA, de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, de spécialités pharmaceutiques notamment de médicaments de thérapie innovante et de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement) et, le cas échéant, les mesures mises en œuvre pour assurer le respect de la chaîne du froid.

Section H. – Documentation

Fournir :

- La liste des procédures relatives aux activités réalisées au sein de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site (ne pas joindre les copies des procédures), y compris la liste des procédures mises en place lorsque des activités de conservation, de préparation et de cession à des fins scientifiques de tissus et de cellules sont réalisées dans les mêmes locaux ;
- Le cas échéant, un modèle de certificat de validation du produit thérapeutique fini répondant aux dispositions mentionnées au chapitre XII.2.2.3 de la décision du 27 octobre 2010 précitée ;
- Un modèle d'étiquetage du conditionnement primaire et extérieur des produits issus de prélèvements et des produits finis qui répondent aux dispositions mentionnées au chapitre X.2.1 et X.2.3 de la décision du 27 octobre 2010 précitée.

ANNEXE III

DOSSIER PORTANT SUR LES PROCÉDES DE PRÉPARATION ET DE CONSERVATION DES TISSUS, DE LEURS DÉRIVÉS ET DES PRÉPARATIONS DE THÉRAPIE CELLULAIRE AINSI QUE SUR LEURS INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Section A. - Informations générales

1. Informations sur la demande

Dénomination du produit résultant du procédé.

2. Autres demandes d'autorisation

Liste des pays où une demande d'autorisation concernant le même produit a été déposée, accordée, refusée, suspendue ou retirée par les autorités compétentes (préciser le nom des autorités correspondantes).

3. Informations sur les modalités d'utilisation du produit, à l'attention des utilisateurs (notice, autres documents)

Section B. - Informations relatives à la qualité

Fournir un logigramme indiquant pour les différents sites impliqués dans les activités de prélèvement, de préparation, de contrôle de la qualité, de conservation, de distribution ou de cession du produit : les coordonnées, les types d'activités réalisées, les numéros d'autorisation d'activité.

1. Informations sur le prélèvement des tissus et des cellules

1.1. Informations sur le produit prélevé

- Nature du tissu ou des cellules ou de l'organe le cas échéant (cas des îlots de Langerhans etc...).
- Description.
- Nature du prélèvement (autologue/allogénique).

1.2. Informations sur le prélèvement des tissus et des cellules

- Etablissement(s) ou organisme(s) réalisant le(s) prélèvement(s).
Préciser le type de donneurs prélevés (vivants, prélèvements post mortem, prélèvements multi-organes).
- Critères de sélection clinique et biologique des donneurs.
- Modalités de prélèvement, mode de conditionnement du tissu ou des cellules prélevés ou de l'organe le cas échéant.

1.3. Produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules prélevés (dispositifs médicaux, médicaments, autres) :

- Dénomination.
- Nom et coordonnées du fabricant.
- Qualification/statut du produit (dispositif médical marqué CE, médicament avec autorisation de mise sur le marché, autre).
- Contrôle de la qualité, incluant, le cas échéant, les tests réalisés, les méthodes appliquées et leurs validations, ainsi que les critères d'acceptation ou justification de la qualité (certificat d'analyse du fabricant).
- Justification du choix du ou des produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules prélevés.
- Justification du choix du conditionnement primaire (compatibilité du conditionnement primaire avec le tissu ou les cellules prélevés).

Ces données peuvent être présentées sous forme tabulée.

1.4. Conservation temporaire sur le site de prélèvement et conditions de transport

- Conditions de conservation (notamment température, durée, conditionnement) sur le site de prélèvement. Dans le cas où le site de conservation temporaire est différent du site de prélèvement, le lieu précis devra être précisé.
- Conditions de transport.
- Etudes de stabilité ou données justifiant les conditions de conservation et de transport (température et durée).

1.5. Contrôles de la qualité du produit prélevé

- Lieux de réalisation.
- Paramètres testés, méthodes et leurs validations.
- Critères d'acceptation.

2. Informations sur le procédé de préparation mis en œuvre

2.1. Procédé de préparation

2.1.1. Etablissement(s) ou organisme(s) impliqué(s), y compris les tiers avec lesquels une convention est passée.

2.1.2. Description détaillée des étapes du procédé et des contrôles en cours, sous forme de logigramme précisant les différentes étapes de préparation y compris celles effectuées par un tiers, d'échantillonnage pour les contrôles et les spécifications attendues des contrôles.

2.1.3. Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires :

- lieux de réalisation des contrôles ;
- liste des paramètres testés, méthodes utilisées et critères d'acceptation ;
- justification du choix des paramètres, des méthodes et des critères d'acceptation ;
- validation des méthodes analytiques.

2.1.4. Validation du procédé :

- Données de validation sur plusieurs préparations ou lots consécutifs.

2.2. Produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules lors de la préparation

(dispositifs médicaux, médicaments, autres)

- Dénomination de chaque produit.
- Nom et coordonnées du fabricant.
- Qualification/statut du produit (produit thérapeutique annexe autorisé, dispositif médical marqué CE, médicament avec autorisation de mise sur le marché, autre).
- Justification du choix du ou des produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules en cours de préparation.
- Contrôle de la qualité, incluant, le cas échéant, les tests réalisés, les méthodes appliquées et leurs validations ainsi que les critères d'acceptation ou justification de la qualité (certificat d'analyse du fabricant).

2.3. Conservation des produits intermédiaires

- Conditions de conservation (notamment température, durée, conditionnement).

Si les produits intermédiaires sont transportés dans des conditions différentes de celles de conservation, celles-ci devront être détaillées et justifiées.

- Etudes de stabilité et conclusion.

3. Informations sur le produit fini

3.1. Informations générales sur le produit fini

- Dénomination et présentation.
- Composition qualitative et quantitative (y compris les excipients et autres composants, dispositif médical, matrice).
- Opérations complémentaires avant utilisation à réaliser par l'utilisateur.

3.2. Excipients, autres composants et conditionnement

- Dénomination.

- Nom et coordonnées du fabricant.
- Liste des excipients et des autres composants du produit fini.
- Compatibilité entre le matériau du conditionnement primaire et le produit fini.
- Contrôle de la qualité incluant, le cas échéant, les tests réalisés, les méthodes appliquées et leurs validations ainsi que les critères d'acceptation ou justification de la qualité (certificat d'analyse du fabricant).

3.3. Contrôles du produit fini

- Lieux de réalisation.
- Liste des paramètres testés, méthodes utilisées et critères d'acceptation.
- Justification du choix des paramètres, des méthodes et des critères d'acceptation.
- Validation des méthodes analytiques.
- Gestion des non-conformités.

3.4. Conservation du produit fini et conditions de transport

- Conditions de conservation du produit fini (notamment température, durée, conditionnement).
- Si le produit fini est transporté dans des conditions différentes de celles de conservation, celles-ci devront être détaillées et justifiées.
- Etudes de stabilité et conclusion.

Section C. - Données précliniques

Si le demandeur estime que certains renseignements ne sont pas pertinents, il précise qu'ils sont sans objet en le justifiant.

1. Rapports des études précliniques

Rapports et analyses critiques des études effectuées chez l'animal et/ou in vitro portant sur :

- la fonctionnalité et le mécanisme d'action ;
- l'impact du procédé sur les qualités du produit fini ;
- le devenir du produit fini après greffe/interactions/métabolisme ;
- l'impact du procédé sur la sécurité du produit fini ;
- l'étude de la toxicité du produit fini chez l'animal ;
- d'autres paramètres.

2. Données bibliographiques

- Publications *in extenso* justifiant les données précliniques.

Section D. - Données cliniques

1. Indications thérapeutiques revendiquées

Liste exhaustive des indications thérapeutiques revendiquées.

2. Etudes cliniques justifiant les indications thérapeutiques revendiquées

- Présentation des études cliniques.
- Résultats des essais cliniques et analyse critique (les rapports comprennent les tableaux de données individuelles des personnes qui se prêtent aux recherches, dans le respect des règles de confidentialité).

3. Données bibliographiques

- Publications *in extenso* justifiant les indications thérapeutiques.
- Argumentaire permettant d'utiliser les données bibliographiques pour justifier les indications.

4. Liste des contre-indications/recommandations d'usage

5. Rapports sur l'expérience après autorisation

Si le produit est déjà autorisé ou utilisé en France, dans des Etats membres de l'Union européenne ou partie à l'Espace économique européen, ou non membre de l'Union européenne ou non partie à l'Espace économique européen, fournir :

- les informations relatives à ses effets indésirables, avec les chiffres d'utilisation dans chacun de ces pays ;
- les informations relatives à son efficacité clinique (données montrant l'efficacité du produit chez les patients traités).

Section - E. Données relatives à la sécurité microbiologique du produit

Ces données sont fournies pour les tissus, leurs dérivés, les cellules et les préparations de thérapie cellulaire ainsi que pour tout produit d'origine biologique entrant dans la composition du produit fini ou utilisé au cours de sa préparation.

1. Sécurité virale du matériel de départ

- 1.1. Sélection clinique du donneur : éléments de sélection au regard des maladies transmissibles.
- 1.2. Sélection biologique du donneur : laboratoire effectuant les analyses prévues à l'article R. 1211-14 du code de la santé publique, marqueurs recherchés, trousse de détection, algorithmes décisionnels de validation biologique.

2. Procédé de préparation

- 2.1. Description détaillée du procédé de préparation, indiquant, le cas échéant, les conditions opératoires des étapes du procédé dédiées à éliminer ou inactiver les virus.
- 2.2. Etudes de validation virale du procédé de préparation (le cas échéant).
 - 2.2.1. Résultats des études de validation relatives à l'élimination ou l'inactivation virale : réduction d'échelle, protocoles et rapports des études de validation virale du procédé de préparation.
 - 2.2.2. Description du nettoyage et de la décontamination du matériel de préparation.

3. Sécurité virale des produits biologiques entrant dans la composition du produit fini ou utilisés au cours du procédé (dispositifs médicaux, excipients)

3.1. Produit d'origine humaine : origine des dons, éléments de sélection clinique et biologique des donneurs, méthodes de prélèvements, volumes des pools ou référence à un dossier spécifique du plasma, étapes du procédé de production dédiées à l'élimination ou à l'inactivation virale, études de validations virales afférentes.

3.2. Produit d'origine animale : espèce, nature du tissu ou organe utilisé, pays d'origine des animaux, conditions d'élevage et état sanitaire des animaux, contrôles vétérinaires, méthodes de prélèvement, volume des pools, contrôles des virus adventices, et, le cas échéant, des étapes d'élimination ou d'inactivation virale mises en œuvre, études de validations virales afférentes.

Pour les produits issus de ruminants : le certificat de conformité à la pharmacopée européenne concernant l'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible s'il a été octroyé par la direction européenne pour la qualité des médicaments de la Commission européenne, ou, à défaut, de celui-ci, les données relatives à la sécurité virale au regard des agents transmissibles non conventionnels, en complément des données concernant la sécurité virale au regard du risque de transmission des virus conventionnels.

3.3. Cultures cellulaires utilisées en tant que cellules nourricières ou produit recombinant sur cultures cellulaires : nature des cellules (primaires, diploïdes, lignées continues), historique et référence des cellules, tests utilisés pour la détection de virus endogènes et adventices pour la qualification virologique des banques.

Dans le cas des produits recombinants : renseigner en plus les étapes du procédé de production dédiées à l'élimination ou l'inactivation virale, les études de validations virales afférentes.

3.4. Produit obtenu par fermentation bactérienne : composition des milieux de culture, étapes du procédé de production dédiées à l'élimination ou l'inactivation virale tel un autoclavage.

4. Sécurité bactériologique ou fongique

4.1 Moment de la réalisation des contrôles bactériologiques ou fongiques.

4.2 Procédure spécifique relative aux contrôles bactériologiques ou fongiques incluant l'ensemble des éléments techniques (milieux ensemencés, volume d'inoculum, température et durée d'incubation).

4.3 Algorithme décisionnel d'utilisation des produits en fonction des résultats des contrôles bactériologiques et/ou fongiques.

ANNEXE IV

DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

Objet de la modification

TYPE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE		
<input type="checkbox"/> Modification relative aux catégories de tissus, dérivés, cellules ou préparations de thérapie cellulaire sur lesquels portent les activités mentionnées à l'article R. 1243-1 du code de la santé publique <input type="checkbox"/> Modification relative aux types d'activités autorisées	<input type="checkbox"/> Modification de locaux ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités. <input type="checkbox"/> Création de nouveaux locaux dans lesquels sont exercées les activités autorisées	<input type="checkbox"/> Modification relative aux produits ou à ses procédés de préparation et de conservation susceptible d'avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et qui figure sur la liste fixée par décision du Directeur général de l'ANSM

Fournir une description précise de la modification et l'ensemble des éléments permettant d'apprécier l'importance de la modification sollicitée et ses conséquences sur les activités réalisées, le procédé de préparation ou la qualité du produit fini au sein de l'établissement ou de l'organisme ou, le cas échéant, du site.

Pour tous nouveaux tissus, cellules ou préparation de thérapie cellulaire, une annexe III complète doit être versée au dossier de demande.

Section A. – Modification relative aux catégories de tissus, dérivés, cellules ou préparations de thérapie cellulaire

Sous-section A.1. Catégorie des tissus, de leurs dérivés, des cellules

TISSUS		Préparation	Conservation	Distribution	Cession	Volume d'activité année N-1
	Artère					
	Cartilage					
	Cornée					
	Membrane amniotique					
	Ménisque					
	Os massif					
	Os autologue (volet					

	crânien, côte, crête iliaque.....)					
	Os viro-atténué					
	Peau					
	Tête fémorale					
	Tissu mou non attaché à l'os (ligament, tendon, fascia lata.....)					
	Valve					
	Veine					
	Autre tissu (à préciser) :					

CELLULES		Préparation*	Conservation	Distribution	Cession	Volume d'activité année N-1
	♦ CSH allogéniques - sang périphérique - médullaires - issues de sang placentaire					
	♦ CSH autologues - sang périphérique - médullaires					
	♦ Cellules sanguines mononucléées allogéniques					
	♦ Autres (à préciser) :					

* Préciser les conditions de réalisation : système ouvert (SO), système fermé (SF).

Sous-section A.2. Liste des établissements préleveurs de tissus ou de cellules

Nature du tissu/cellule prélevé(e)	Nom et adresse de l'établissement préleveur	N° d'autorisation de prélèvement délivrée par l'autorité compétente (excepté pour les résidus opératoires)
.../...	.../...	.../...

Pour les produits en provenance d'un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, fournir les attestations garantissant le respect des conditions fixées à l'article R. 1245-1 du code de la santé publique (consentement et gratuité du don).

Sous-section A.3-Liste des établissements ou organismes fournisseurs de tissus, de leurs dérivés, ou de préparations de thérapie cellulaire

(À compléter par les établissements et organismes dont la demande d'autorisation concerne uniquement les activités de conservation, de distribution ou de cession)

Nature des tissus, de leurs dérivés, des préparations de thérapie cellulaire	Nom et adresse de l'établissement ou de l'organisme fournisseur	N° d'autorisation délivrée par l'autorité compétente
.../...	.../...	.../...

Fournir les conventions ou projets de conventions établis avec les établissements fournisseurs listés ci-dessus.

Section B. – Modifications relatives aux types d'activités

Remplir une section B pour chaque tissu/cellules/préparations de thérapie cellulaire.

Sous-section B1. – Préparation

OUI / NON

Fournir un descriptif succinct de l'activité de préparation, en précisant les étapes clés et en distinguant les opérations réalisées au sein de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site, de celles réalisées par des tiers.

Sous-section B2. – Conservation

OUI / NON

Fournir un descriptif succinct de l'activité de conservation :

- technique de conservation utilisée (préciser notamment la température, les valeurs seuils et les valeurs cibles) ;
- système de gestion de la température (alarme) mis en place.

Sous-section B3. – Distribution ou cession

1. Distribution

OUI / NON

Fournir une description de l'organisation mise en place pour assurer la distribution des tissus, de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire.

Préciser les horaires d'ouverture de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site.

Préciser les modalités retenues pour la distribution hors horaires d'ouverture.

Lister les établissements de santé dans lesquels les tissus, leurs dérivés ou les préparations de thérapie cellulaire distribués sont greffés ou administrés.

2. Cession

OUI / NON

	Préciser si le produit est cédé en tant que produit de départ (PD), produit intermédiaire (PI) ou produit fini (PF)	Nom et adresse de l'établissement ou de l'organisme destinataire
Etablissement(s)/organisme(s) autorisé(s) au sens de l'article L. 1243-2 du CSP		
Fabricant(s) de DM-DIV		
Fabricant(s) de spécialités pharmaceutiques (y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI))		
Fabricant(s) de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI PP)		
Fabricant(s) de produits thérapeutiques annexes (PTA)		

Section C. – Modification des locaux ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités

Fournir les éléments suivants :

- Document (copie du titre de propriété, du bail de location ou de tout autre document officiel) justifiant de la localisation géographique de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site.
- Plan de masse de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site dans lequel se déroulent la ou les activités sollicitées.
- Plans cotés et orientés des locaux (*) précisant la surface totale de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site et des différents locaux ou zones affectés aux activités :
 - zone de réception ;
 - zone de préparation et sa localisation avec les classes d'air revendiquées répondant aux dispositions du III « Locaux » de la décision du 27 octobre 2010 précitée et le différentiel de pression entre les zones de propreté différentes ;
 - zone de distribution/cession ;
 - zone de stockage et de conservation (le cas échéant, le plan de la salle de cryoconservation) ;
 - laboratoire(s) de contrôle de la qualité, le cas échéant ;
 - local d'entretien et de maintenance, le cas échéant ;
 - autres zones : zones administratives, vestiaires, zones de repos.

Ces plans doivent indiquer :

- l'implantation des équipements et matériels critiques ;
- par un fléchage en couleurs, le circuit du personnel (depuis son entrée dans les vestiaires vers les zones d'activités), des matières premières, du matériel et des consommables, des fluides, des produits intermédiaires et finis et le circuit d'élimination des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) ; et le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques.

• Une note décrivant succinctement :

- L'aménagement de chaque pièce et zone classée (revêtement des murs, plafonds, sols, sas, paillasse), notamment au regard des règles d'hygiène et de sécurité ;
- Le cas échéant, les dispositions mises en œuvre pour le confinement des organismes génétiquement modifiés dans le cas de cellules génétiquement modifiées.

() Les plans fournis doivent être numérotés et comporter une indication de l'orientation et de l'échelle employée ainsi que la dénomination ou l'identification du ou des bâtiments dans lesquels se trouvent ou se trouveront les pièces et surfaces représentées sur ces mêmes plans. Tous les plans doivent être au format A3.*

Compléter le planning prévisionnel

Dates prévisionnelles.....
Début de travaux.....
Fin de travaux :
Transfert dans les locaux temporaires (le cas échéant) :
Mise en exploitation prévue :

Le cas échéant, décrire les mesures préventives mises en œuvre pour limiter l'impact des travaux sur les activités encore réalisées.

Section D. – Création de nouveaux locaux dans lesquels sont exercées les activités

Fournir les éléments suivants :

- Document (copie du titre de propriété, du bail de location ou de tout autre document officiel) justifiant de la localisation géographique de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site.

- Plan de masse de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site dans lequel se déroulent la ou les activités sollicitées.
- Plans cotés et orientés des locaux (*) précisant la surface totale de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site et des différents locaux ou zones affectés aux activités sollicitées :
 - zone de réception ;
 - zone de préparation et sa localisation avec les classes d'air revendiquées répondant aux dispositions du III « Locaux » de la décision du 27 octobre 2010 précitée et le différentiel de pression entre les zones de propreté différentes ;
 - zone de distribution/cession ;
 - zone de stockage et de conservation (le cas échéant, le plan de la salle de cryoconservation) ;
 - laboratoire(s) de contrôle de la qualité, le cas échéant ;
 - local d'entretien et de maintenance, le cas échéant ;
 - autres zones : zones administratives, vestiaires, zones de repos.

Ces plans doivent indiquer :

- l'implantation des équipements et matériels critiques ;
- par un fléchage en couleurs, le circuit du personnel (depuis son entrée dans les vestiaires vers les zones d'activités), des matières premières, du matériel et des consommables, des fluides, des produits intermédiaires et finis et le circuit d'élimination des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) et le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques.

Une note décrivant succinctement :

- l'aménagement de chaque pièce et zone classée (revêtement des murs, plafonds, sols, sas, paillasse), notamment au regard des règles d'hygiène et de sécurité ;
- le cas échéant, les dispositions mises en œuvre pour le confinement des organismes génétiquement modifiés dans le cas de cellules génétiquement modifiées.

() Les plans fournis doivent être numérotés et comporter une indication de l'orientation et de l'échelle employée ainsi que la dénomination ou l'identification du ou des bâtiments dans lesquels se trouvent ou se trouveront les pièces et surfaces représentées sur ces mêmes plans. Tous les plans doivent être au format A3*

Compléter le planning prévisionnel

Dates prévisionnelles :

Début de travaux :

Fin de travaux :

Planning de transfert des activités dans les nouveaux locaux :

Planning de transfert des activités dans les locaux temporaires (le cas échéant) :

Mise en exploitation prévue :

Section E. - Modification relative aux produits ou à ses procédés de préparation et de conservation prévue au 4° de l'article R. 1243-7 du code de la santé publique

Pour ces modifications, ne remplir ou ne modifier que les rubriques pertinentes de l'annexe III, en identifiant en couleur les parties modifiées.

Un tableau comparatif ancienne/nouvelle version en mode de suivi des modifications, permettant d'identifier les modifications effectuées devra être fourni.

Section F.- Impact de la modification sollicitée

Sous-section F1. – sur les matériels et équipements

Compléter le tableau si modification par rapport au tableau transmis lors de la demande d'autorisation initiale.

Matériels	Description succincte du matériel (préciser le nombre pour chaque type de matériels)	Activités		
		préparation	conservation	Cession/ distribution
.../...	.../...			

Impact sur les systèmes informatisés :

Fournir, le cas échéant, une description succincte des modifications qui sont apportées aux systèmes informatiques existants ou du nouveau système informatisé.

Sous-section F2. – sur les activités/prestations réalisées par des tiers

Compléter le tableau si modification par rapport au tableau transmis lors de la demande d'autorisation initiale.

Activités/Prestations	Nom et adresse du tiers
Préparation* (étape à préciser) :	
Conservation*	
Transport	
Autres (à préciser) :	

(*) Pour les activités de préparation et de conservation, joindre les nouvelles conventions ou les projets des nouvelles conventions conclues entre l'établissement ou l'organisme et le tiers.

Sous-section F3. – sur le transport

Compléter le tableau si modification par rapport au tableau transmis lors de la demande d'autorisation initiale.

Nature du récipient de transport	Température du récipient de transport
.../...	.../...

Le cas échéant, fournir une description succincte de la modification de l'organisation mise en place pour assurer le transport des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des préparations de thérapie cellulaire depuis leur prélèvement jusqu'à leur réception par les établissements de santé ou d'autres établissements ou organismes (y compris les fabricants de produits thérapeutiques annexes, de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, de spécialités pharmaceutiques notamment de médicaments de thérapie innovante, de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement) et le cas échéant, les mesures mises en œuvre pour assurer le respect de la chaîne du froid.

Sous-section F4. – sur la documentation

Fournir :

- la liste des nouvelles procédures mises en œuvre ;
- un modèle de certificat de validation du produit thérapeutique fini répondant aux dispositions mentionnées au chapitre XII.2.2.3 de la décision du 27 octobre 2010 précitée, si celui-ci est modifié par rapport à celui fourni lors de la demande d'autorisation initiale ;
- un modèle d'étiquetage du conditionnement primaire et extérieur des produits issus de prélèvements et des produits finis qui répondent aux dispositions mentionnées au chapitre X.2.1 et X.2.3 de la décision du 27 octobre 2010 précitée, si celui-ci est modifié par rapport à celui fourni lors de la demande d'autorisation initiale.
