

**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.**

La directrice générale 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. 1243-4 et R. 1243-7 ;

Vu l'avis de l'agence de la biomédecine en date du 8 février 2024 ;

**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 (ANSM).

Elle est accompagnée de l'annexe I à la présente décision, de l'annexe II pour les renseignements relatifs aux activités et de l'annexe III pour les renseignements relatifs aux produits.

**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.

Elle est accompagnée de l'annexe I et de l'annexe IV à la présente décision.

**Article 3.** - Les demandes d'autorisations mentionnées aux articles 1 et 2 de la présente décision sont adressées à l'ANSM par tout moyen donnant date certaine à leur réception. Lorsqu'elles sont adressées par courrier électronique, elles le sont à l'adresse suivante : [insbio1@ansm.sante.fr](mailto:insbio1@ansm.sante.fr).

**Article 4.** – La présente décision entre en vigueur quinze jours après sa date de publication sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La décision du 2 juillet 2015 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 est abrogée à l'issue de ce délai.

**Article 5.** – La direction des autorisations et la direction de l'inspection sont chargées chacune en ce qui la 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.

La Directrice générale

## ANNEXE I

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

#### A. Objet de la demande

Demande d'autorisation initiale	<input type="checkbox"/>
Demande d'autorisation relative à des modifications substantielles N° de l'autorisation en vigueur telle que prévue à l'article L.1243-2 du Code de la santé publique (CSP) portant sur :	<input type="checkbox"/> N° .....
- la catégorie de tissus, dérivés, cellules ou préparations de thérapie cellulaire sur lesquels portent les activités mentionnées au I de l'article R.1243-1 du CSP	<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 dans lesquels sont exercées les activités autorisées	<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"/>
- la réalisation du stockage et de la distribution au sein d'un établissement de santé (ES), dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP	<input type="checkbox"/>

#### B. 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 : .....

Numéro de téléphone : .....

Courriel et adresse du site internet : .....

Numéro SIREN : .....

#### C. Informations générales relatives à l'établissement (1) ou à l'organisme

Nom du directeur de l'établissement ou de l'organisme : .....

Nom de la personne responsable (PR) : .....

Adresse : .....

Numéro de téléphone : .....

Courriel(s) : .....

Numéro SIRET, le cas échéant, numéro FINESS : .....

#### D. Informations générales relatives au site (3) de l'établissement ou de l'organisme si différent de B ou C

Nom du responsable des activités (4) : .....

Adresse : .....

Numéro de téléphone : .....

Courriel : .....

Le cas échéant, 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**

CATÉGORIES DE TISSUS	ACTIVITÉS AUTORISÉES				Stockage et distribution au sein d'ES
	Préparation	Conservation	Distribution	Cession	
<b>Tissu cardiovasculaire, Vaisseau</b>					
Artère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Veine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vaisseau ombilical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Tissu cardiovasculaire, Valve</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Tissu musculo-squelettique, Os</b>					
Os massif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Tête fémorale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os viro-inactivé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Segment d'os	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Tissu musculo-squelettique, Tendon</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>NA</b>
<b>Tissu musculo-squelettique, Ligament</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>NA</b>
<b>Tissu musculo-squelettique, Cartilage</b>					
Ménisque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Tissu oculaire</b>					
Cornée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Sclère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Membrane</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amniotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fascia Lata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Peau</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Autres.... (A préciser)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A préciser

CATÉGORIES DE CELLULES	Contexte	ACTIVITÉS AUTORISÉES			
		Préparation	Conservation	Distribution	Cession
Cellules souches hématopoïétiques de sang périphérique	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellules souches hématopoïétiques médullaires	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellules souches hématopoïétiques de sang placentaire	Allogénique apparenté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique non apparenté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellules sanguines mononucléées	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ilots de Langerhans	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (A préciser)	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Nature des tissus/cellules prélevé(e)s (y compris lorsqu'ils ont été prélevés dans d'autres Etats membres de l'UE et qu'ils sont fournis comme matière de départ)	Nom et adresse de l'établissement préleveur / fournisseur	N° et date d'échéance de l'autorisation de prélèvement délivrée par l'autorité compétente (excepté pour les résidus opératoires et les tissus prélevés sur donneurs vivants)
.../...	.../...	.../...

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

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.1245-2 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 (Produits Finis) (situés soit en France soit au sein d'EM de l'UE ou à partie à l'accord sur l'EEE)  
(À compléter par les établissements ou organismes dont la demande d'autorisation concerne uniquement les activités de conservation et de distribution)**

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 tissus/dérivés/cellules/préparations de thérapie cellulaire.

### Sous-section B.1. – Préparation

OUI /  NON

Fournir un descriptif succinct de l'activité de préparation, sous la forme d'un logigramme, 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

#### B.3.1. 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.

Fournir les conventions ou projets de conventions établis avec les établissements greffeurs.

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

#### B.3.2. 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)		

Fournir le projet de convention ou la convention encadrant l'activité de cession.

## 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) et préciser le nombre d'ETP alloué à chacune de ces deux fonctions :  
.....

Pièces prévues aux articles R. 1243-13 et R1243-14 du CSP 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 prévues aux articles R. 1243-13 et R1243-14 du CSP 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 (le cas échéant)  
 :.....

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						
Ingénieur qualité						
Autre (à préciser) : .....						
<b>Total</b>						

### 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 exigences des règles de bonnes pratiques prévues par l'article L. 1245-6 du CSP. ;
  - 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 et équipements	Description succincte du matériel / de l'équipement (préciser le nombre pour chaque type)	Activités		
		Préparation	Conservation	Distribution/Cession
.../...	.../...			

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 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.

Dans le cas du recours à un prestataire, fournir le cahier des charges lorsqu'il est disponible.

## 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 exigences des bonnes pratiques prévues à l'article L.1245-6 du CSP;
- Un modèle d'étiquetage du conditionnement primaire et extérieur des produits issus des prélèvements et des produits finis répondant aux exigences des bonnes pratiques à l'article L.1245-6 du CSP.

**Section I. – Stockage et distribution de tissus ou de leurs dérivés  
dans un établissement de santé faisant l’objet d’une convention  
dans le cadre de l’article R.1243-3-1 du CSP**  
OUI / NON

**Pour chaque catégorie de tissu ou leurs dérivés** mentionnée dans le tableau de la section A de cette annexe II, fournir :

- la référence du procédé autorisé par l’ANSM (PPT) ou de l’autorisation délivrée, au titre de l’article 6.2 de la Directive 2004/23/CE, par l’autorité compétente et les indications thérapeutiques correspondantes,
- la justification clinique nécessitant la mise en place de cette organisation, ainsi que les volumes limités associés, dans le respect des dispositions prévues par la décision du Directeur général de l’ANSM prévue au II de l’article R.1243-3-1 du CSP,
- Une description des modalités de stockage et de mise à disposition : qualification du personnel en charge de la mise en œuvre de ces activités au sein des établissements de santé contractants, une description des locaux, de leur accès et des matériels,
- une description des moyens mis en œuvre pour assurer la traçabilité des tissus et de leurs dérivés stockés et distribués,
- la liste des établissements de santé concernés par cette organisation,
- un modèle de convention conclue avec les établissements de santé concernés par cette organisation répondant aux dispositions du IV de l’article R.1243-3-1 du CSP.



## ANNEXE III

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

Pour une demande d'autorisation initiale d'un procédé de préparation et de conservation d'un tissu, d'un de leurs dérivés ou d'une préparation de thérapie cellulaire, fournir un dossier complet.

#### 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 (préparé selon le même procédé) a été déposée, accordée, refusée, suspendue ou retirée par les autorités compétentes (préciser le nom des autorités correspondantes).

##### 3. Informations des utilisateurs (description du produit, modalités d'utilisation, autres documents)

Fournir un projet de notice du produit dans un document séparé, sous format Word, comprenant :

- la dénomination et le numéro du procédé, si disponible,
- Une description morphologique, schéma anatomique et composition qualitative et quantitative,
- Une synthèse des données cliniques (Indications thérapeutiques – Posologie et mode d'administration — Contre-indications – Mises en garde et précautions d'emploi – Interactions – Grossesse et allaitement – Effets indésirables attendus / complications – Surdosage),
- Les propriétés biologiques ou fonctionnelles,
- Les données relatives à la qualité (autres produits entrant dans la composition de la préparation de thérapie cellulaire ou du tissu - Durée et précautions particulières de conservation – Instructions pour la manipulation incluant la reconstitution et l'élimination des produits biologiques – Traçabilité),
- Un emplacement pour préciser le numéro d'autorisation délivrée par l'ANSM.

#### Section B. - Informations relatives à la qualité

Compléter le tableau avec 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, avec pour chacun d'eux la mention des éléments suivants: coordonnées, types d'activités réalisées et numéros d'autorisation d'activité.

Nom de l'établissement	Coordonnées	Types d'activités réalisés	Numéros d'autorisation
.../...	Adresse : ..... ..... Numéro de téléphone : .....	<input type="checkbox"/> Prélèvement* <input type="checkbox"/> Préparation <input type="checkbox"/> Contrôle de la qualité <input type="checkbox"/> Conservation <input type="checkbox"/> Distribution <input type="checkbox"/> Cession	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...

\*Préciser la date d'échéance de l'autorisation.

## 1. Informations sur le prélèvement des tissus et des cellules

### 1.1. Informations sur le produit prélevé

Fournir les éléments de description du produit prélevé comprenant :

- La nature du tissu ou des cellules ou de l'organe le cas échéant (cas des ilots de Langerhans etc...);
- La nature du prélèvement (autologue/allogénique).

### 1.2. Informations sur le prélèvement des tissus et des cellules

Préciser les informations relatives au prélèvement comprenant :

- Le type de donneurs prélevés vivants ou décédés (donneur(s) à cœur arrêté de tissu, donneur(s) en état de mort encéphalique, donneur(s) décédé(s) après arrêt circulatoire de catégorie Maastricht I/II, donneur(s) décédé(s) après arrêt circulatoire de catégorie Maastricht III) ;
- Les critères de sélection clinique et biologique des donneurs ;
- Les modalités de prélèvement et le mode de conditionnement du tissu ou des cellules prélevés ou de l'organe, le cas échéant ;
- Fournir le modèle de compte-rendu opératoire de prélèvement, le cas échéant.

### 1.3. Produits, matériels et conditionnements entrant en contact avec le tissu ou les cellules prélevés:

Compléter le tableau descriptif des produits, matériels et conditionnements entrant en contact avec le tissu ou les cellules prélevés :

Dénomination	Nom et coordonnées du fabricant	Statut	Justification du choix
.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Médicament n° AMM ..... <input type="checkbox"/> Dispositif médical N° marquage CE/ON ..... Référence produit : ..... <input type="checkbox"/> Autres, préciser ..... <i>Fournir un certificat d'analyse du fabricant*</i>	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...

\*Le certificat doit contenir les paramètres testés, les méthodes appliquées (référence de la pharmacopée le cas échéant) ainsi que les critères d'acceptation.

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

Compléter le tableau descriptif des conditions de conservation et de transport :

Températures de conservation	Durée maximale	Conditionnement	Lieu	Outil de suivi
<i>Conservation du produit prélevé</i>				
.../...	.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Sur le site de prélèvement <input type="checkbox"/> Autre, préciser : .....	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...
<i>Transport (si différent des conditions de conservation)</i>				
.../...	.../...	.../...		.../...

Fournir les données de stabilité ou les justifications des conditions et les moyens de conservation temporaire (local, équipement) et de transport.

#### 1.5. Contrôles de la qualité du produit prélevé

Compléter le tableau détaillant les contrôles effectués sur le produit prélevé et fournir les données de validation des méthodes utilisées, le cas échéant.

Paramètre testé	Lieu de réalisation	Méthode d'analyse	Validation de la méthode	Critères d'acceptation
.../...	.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Conformité à la pharmacopée européenne N° ..... <input type="checkbox"/> Validation interne <i>Fournir les données de validation de méthode</i>	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...

## 2. Informations sur le procédé de préparation mis en œuvre

### 2.1. Procédé de préparation

#### 2.1.1. Description détaillée du procédé et des contrôles en cours de procédé

- Décrire :
  - les différentes étapes de préparation y compris celles effectuées par un tiers ;
  - pour chaque étape de préparation, l'échantillonnage et les contrôles effectués.
- Joindre un logigramme détaillé illustrant ces descriptions (procédé et contrôles).

#### 2.1.2. Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires :

Compléter le tableau détaillant les contrôles effectués en cours de préparation et fournir les données de validation des méthodes utilisées, le cas échéant.

Paramètre testé	Etape	Lieu de réalisation	Méthode d'analyse	Validation de la méthode	Critères d'acceptation
.../...	.../...	.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Conformité à la pharmacopée européenne N° .... <input type="checkbox"/> Validation interne <i>Fournir les données de validation de méthode</i>	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...	.../...

#### 2.1.3. Validation du procédé :

Fournir les données de validation incluant :

- la description des lots utilisés lors des études de validation et les résultats de leurs contrôles ;
- la discussion et la justification des différences entre le procédé de préparation décrit en 2.1.1 et le procédé utilisé dans les études de validation ;
- la discussion et la justification des résultats hors tendance ou non conformes (hors spécifications), et les mesures correctives mises en place, le cas échéant

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

Compléter le tableau descriptif des produits et matériaux entrant en contact avec le tissu ou les cellules lors du procédé de préparation.

Dénomination	Nom et coordonnées du fabricant	Statut	Justification du choix
.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Médicament n° AMM ..... <input type="checkbox"/> Dispositif médical N° marquage CE/ON ..... Référence produit : ..... <input type="checkbox"/> Autres, préciser ..... <i>Fournir un certificat d'analyse du fabricant*</i>	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...

\*Le certificat doit contenir les paramètres testés, les méthodes appliquées (référence de la pharmacopée le cas échéant).

**2.3. Conservation et transport des produits intermédiaires**

Compléter le tableau descriptif des conditions de conservation et de transport du produit intermédiaire et fournir les données de validation.

Etape	Températures de conservation	Durée maximale	Conditionnement	Lieu	Outil de suivi
<u>Conservation du produit intermédiaire</u>					
.../...	.../...	.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Sur le site de préparation <input type="checkbox"/> Autre, préciser : .....	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...	.../...
<u>Transport du produit intermédiaire (si différent des conditions de conservation)</u>					
.../...	.../...	.../...	.../...		.../...

Fournir les données de stabilité (Etudes de stabilité ou justification des conditions de conservation et de transport du produit intermédiaire, le cas échéant) :

**3. Informations sur le produit fini**

**3.1. Informations générales sur le produit fini**

- Dénomination, dimensions le cas échéant et conditionnements.
- Composition qualitative et quantitative (y compris les excipients et autres composants, dispositif médical, matrice).
- Opérations complémentaires avant utilisation à réaliser par l'utilisateur, conformément aux indications fournies dans la notice.

### 3.2. Excipients, autres composants et conditionnement

Justifier l'utilisation des excipients, autres composants et conditionnement dans le produit fini en complétant le tableau suivant :

Dénomination	Fonction	Nom et coordonnées du fabricant	Statut	Justification du choix
.../...	.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Médicament n° AMM ..... <input type="checkbox"/> Dispositif médical N° marquage CE/ON ..... Référence produit : ..... <input type="checkbox"/> Autres, préciser ..... <i>Fournir un certificat d'analyse du fabricant*</i>	.../...

\*Le certificat doit contenir les paramètres testés, les méthodes appliquées (référence de la pharmacopée le cas échéant).

### 3.3. Contrôles du produit fini

Décrire dans le tableau ci-dessous les contrôles qualité effectués sur le produit fini en précisant les paramètres testés et leur justification, les méthodes d'analyse correspondantes, les critères d'acceptation proposés et leurs justifications. Fournir également les validations des méthodes analytiques lorsqu'il s'agit de validations internes.

Paramètre testé et justification du choix	Lieu de réalisation	Méthode d'analyse	Validation de la méthode	Critères d'acceptation et justification
.../...	.../...	.../...	<input type="checkbox"/> Conformité à la pharmacopée européenne N° ..... <input type="checkbox"/> Validation interne <i>Fournir ci-après les données de validation de méthode</i>	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...

Décrire la gestion des non-conformités : .....

### 3.4. Conservation du produit fini et conditions de transport

Compléter le tableau descriptif des conditions de conservation et de transport du produit fini et fournir les données de stabilité :

Températures de conservation	Durée maximale	Conditionnement	Lieu (Préciser le lieu de stockage (site de préparation ; établissement de santé etc...))	Outil de suivi
<b>Conservation du produit fini</b>				
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...
<b>Transport du produit fini (si différent des conditions de conservation)</b>				
.../...	.../...	.../...	...	.../...

Fournir les données de stabilité (Etudes de stabilité ou justification des conditions de conservation et de transport du produit fini).

## **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 (les rapports comprennent les tableaux de données individuelles des personnes qui se prêtent aux recherches, dans le respect des règles de confidentialité), et une analyse critique. Les données présentées peuvent résulter d'essais cliniques utilisant le produit objet de la demande ou des produits similaires sous réserve qu'une justification soit apportée quant à l'extrapolation de ces résultats au produit objet de la demande.
- Synthèse des résultats sous forme d'une discussion sur les bénéfices et les risques du produit dans les indications revendiquées.

### **3. Données bibliographiques**

- Publications *in extenso* justifiant les indications thérapeutiques.
- Argumentaire permettant de justifier que les données bibliographiques présentées sont extrapolables au produit objet de la demande dans les indications revendiquées.
- Synthèse des données bibliographiques sous forme d'une discussion sur les bénéfices et les risques du produit dans les indications revendiquées.

### **4. Liste des contre-indications/effets indésirables attendus/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 (milieuxensemencés, 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

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 de locaux de l'établissement ou de l'organisme ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités. <input type="checkbox"/> Création de nouveaux locaux de l'établissement ou de l'organisme 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. <input type="checkbox"/> Modification relative au stockage et à la distribution au sein d'un ou de plusieurs établissements de santé, dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP

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

Pour toute demande de modification, la section G de la présente annexe doit être dûment complétée en soulignant les modifications apportées entre l'ancienne et la nouvelle version.

Un dossier de demande ne porte que sur une modification. Si cette modification concerne plusieurs procédés, une annexe III est fournie pour chaque procédé.

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**

CATÉGORIES DE TISSUS	ACTIVITÉS AUTORISÉES				Stockage et distribution au sein d'ES
	Préparation	Conservation	Distribution	Cession	
<b>Tissu cardiovasculaire, Vaisseau</b>					
Artère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Veine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vaisseau ombilical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Tissu cardiovasculaire, Valve</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Tissu musculo-squelettique, Os</b>					
Os massif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Tête fémorale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os viro-inactivé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Segment d'os	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Tissu musculo-squelettique, Tendon</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>NA</b>
<b>Tissu musculo-squelettique, Ligament</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>NA</b>
<b>Tissu musculo-squelettique, Cartilage</b>					
Ménisque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Tissu oculaire</b>					
Cornée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
Sclère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Membrane</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amniotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fascia Lata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Peau</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
<b>Autres.... (A préciser)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	A préciser

CATÉGORIES DE CELLULES	Contexte	ACTIVITÉS AUTORISÉES			
		Préparation	Conservation	Distribution	Cession
Cellules souches hématopoïétiques de sang périphérique	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellules souches hématopoïétiques médullaires	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellules souches hématopoïétiques de sang placentaire	Allogénique apparenté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique non apparenté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellules sanguines mononucléées	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ilots de Langerhans	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (A préciser)	Autologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Allogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Nature du tissu / des cellules prélevé(es) (y compris lorsqu'ils ont été prélevés dans d'autres Etats membres de l'UE et qu'ils sont fournis comme matière de départ)	Nom et adresse de l'établissement préleveur / fournisseur	N° et date d'échéance de l'autorisation de prélèvement délivrée par l'autorité compétente (excepté pour les résidus opératoires et les tissus prélevés sur donneurs vivants)
.../...	.../...	.../...

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

*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.1245-2 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 (Produits Finis)  
(situés soit en France soit au sein d'EM de l'UE ou à partie à l'accord sur l'EEE)  
(À compléter par les établissements ou organismes dont la demande d'autorisation concerne uniquement  
les activités de conservation et de distribution)**

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/cellule/préparation de thérapie cellulaire.

**Sous-section B1. – Préparation**

OUI /  NON

Fournir un descriptif succinct de l'activité de préparation, sous la forme d'un logigramme, 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.
- Fournir les conventions ou projets de conventions établis avec les établissements greffeurs.
- 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)		

Fournir le projet de convention ou la convention encadrant l'activité de cession.

### **Section C. – Modification des locaux de l'établissement ou de l'organisme ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités**

OUI /  NON

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 (\*) avant et après modification 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 exigences des règles de bonnes pratiques prévues par l'article L. 1245-6 du CSP 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.*

#### **Compléter le planning prévisionnel**

Dates prévisionnelles de :

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 de l'établissement ou de l'organisme dans lesquels sont exercées les activités**

OUI /  NON

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 exigences des règles de bonnes pratiques prévues par l'article L. 1245-6 du CSP 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*

### **Compléter le planning prévisionnel**

Dates prévisionnelles de :

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**

OUI /  NON

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.

Fournir un logigramme de description du procédé présentant les modifications de celui-ci afin d'identifier les étapes concernées.

**Section F – Modification relative au stockage et à la distribution  
au sein d'un ou de plusieurs établissements de santé,  
dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP**  
 OUI /  NON

**Sous-section F1 – Mise en place du stockage et de la distribution au sein d'un ou de plusieurs établissements de santé, dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP**  OUI /  NON

**Pour chaque tissu ou leurs dérivés** nécessitant la mise en place d'une telle organisation, indiquer/fournir :

- la référence du PPT, ou de l'autorisation délivrée, au titre de l'article 6.2 de la Directive 2004/23/CE, par l'autorité compétente et les indications thérapeutiques correspondantes,
- la justification clinique nécessitant la mise en place d'une telle organisation, ainsi que les volumes limités associés,
- la liste des établissements de santé concernés par cette organisation,
- un modèle de convention conclue avec les établissements de santé concernés par cette organisation, répondant aux dispositions de l'alinéa IV de l'article R.1243-3-1 du CSP.

**Sous-section F2 – Modification des termes de la convention relative au stockage et à la distribution au sein d'un ou de plusieurs établissements de santé, dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP:**

**F.2.1 – Ajout d'un nouveau tissu ou dérivé de tissu pour lequel le stockage et la distribution sont envisagés au sein d'un ou plusieurs établissements de santé, dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP**  OUI /  NON

- Fournir les éléments suivants : la référence du PPT ou l'autorisation délivrée au titre de l'article 6.2 de la Directive 2004/23/CE et les indications thérapeutiques correspondantes,
- la justification clinique nécessitant la mise en place d'une telle organisation, ainsi que les volumes limités associés,
- la liste des établissements de santé concernés par cette organisation,
- un modèle de convention conclue avec les établissements de santé concernés par cette organisation, répondant aux dispositions de l'alinéa IV de l'article R.1243-3-1 du CSP.

**F.2.2 – Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique pour un tissu ou dérivé de tissu pour lequel le stockage et la distribution sont déjà réalisés au sein d'un ou plusieurs établissements de santé, dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP**  OUI /  NON

Fournir les éléments suivants :

- la référence du PPT concerné et la nouvelle indication thérapeutique,
- la justification clinique en lien avec l'indication thérapeutique ajoutée,
- le modèle de convention, conclu avec les établissements de santé concernés par cette organisation, modifié en conséquence.

**F.2.3 – Modification des modalités de stockage et de mise à disposition exigées, notamment les conditions minimales de qualification des personnels participant au stockage et à la mise à disposition au sein de l'établissement de santé ainsi que les conditions essentielles relatives aux locaux, à leur accès et aux matériels**  OUI /  NON

Fournir les éléments suivants :

- une description des nouvelles modalités de stockage et de mise à disposition des tissus ou dérivés concernés, et notamment la ou les modifications des qualifications du personnel participant au stockage et à la distribution, des locaux dans lesquels est assuré le stockage et des matériels utilisés ;
- le modèle de convention, conclu avec les établissements de santé concernés par cette organisation, modifié en conséquence.

**F.2.4 – Modification relative aux moyens mis en œuvre pour assurer la traçabilité des tissus et de leurs dérivés dont le stockage est réalisé dans les établissements de santé, dans les conditions prévues à l'article R.1243-3-1 du CSP**  OUI /  NON

Fournir les éléments suivants :

- une description des nouveaux moyens ou des modifications concernant les moyens, mis en œuvre pour assurer la traçabilité des tissus et leurs dérivés ;
- le modèle de convention conclu avec les établissements de santé concernés par cette organisation, modifié en conséquence.

## Section G.- Impact de la modification sollicitée

### Sous-section G1. – sur les matériels et équipements

OUI /  NON

Compléter le tableau s'il y a une modification par rapport au tableau transmis lors de la demande d'autorisation initiale.

Matériels et équipements	Description succincte du matériel/de l'équipement (préciser le nombre pour chaque type)	Activités		
		Préparation	Conservation	Distribution / Cession
.../...	.../...			

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 G2. – sur les activités/prestations réalisées par des tiers

OUI /  NON

Compléter le tableau s'il y a une 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 G3. – sur le transport

OUI /  NON

Compléter le tableau s'il y a une 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 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 G4. – sur la documentation

OUI /  NON

Fournir :

- la liste des nouvelles procédures mises en œuvre ;
- un modèle de certificat de validation du produit thérapeutique fini répondant aux dispositions des bonnes pratiques prévues à l'article L.1245-6 du CSP, 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 exigences des bonnes pratiques prévues à l'article L.1245-6 du CSP, si celui-ci est modifié par rapport à celui fourni lors de la demande d'autorisation initiale.

-----