

## ANNEXE I

### Renseignements relatifs à la demande initiale

**A. - Objet de la demande** (cocher les cases correspondantes) :

1. **Importation et exportation** de tissus et cellules humains **en provenance ou à destination des pays tiers** à l'Union européenne et à l'Espace économique européen :

	<input type="checkbox"/>	Annexe(s) complémentaire(s) à soumettre à la demande
<b>Demande d'autorisation d'importation</b> (alinéa 1 du II de l'article L. 1245-5 du code de la santé publique)	<input type="checkbox"/>	
<i>Type de Demandeur :</i> Etablissement ou organisme autorisé au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique*	<input type="checkbox"/>	Annexe II section A + Annexe V
Etablissement de santé mentionné au 1er alinéa de l'article L. 1243-6 du code de santé publique	<input type="checkbox"/>	
Médecin libéral ou chirurgien-dentiste libéral mentionné au 2ème alinéa de l'article L. 1243-6 du code de santé publique**	<input type="checkbox"/>	
<b>Demande d'autorisation d'exportation</b> (alinéa 3 du II de l'article L. 1245-5 du code de la santé publique) pour les établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique*	<input type="checkbox"/>	Annexe II section B + Annexe VI

\*Si l'établissement dispose déjà d'une autorisation de l'ANSM, préciser le code de l'établissement tel qu'il figure dans le registre informatisé hébergé par la Commission européenne :  
.....

\*\*Les tissus importés par ces demandeurs respectent les dispositions des arrêtés du 1<sup>er</sup> février 2018 susvisés.

2. **Entrée et sortie du territoire national** de tissus et cellules humains **en provenance ou à destination des Etats membres de l'Union européenne ou partie à l'Espace économique européen** :

	<input type="checkbox"/>	Annexe(s) complémentaire(s) à soumettre à la demande
<b>Demande d'autorisation de procédé préalablement à l'entrée sur le territoire d'un produit ne disposant pas de l'autorisation mentionnée à l'article 6.2 de la directive 2004/23/CE</b> (alinéa 2 du I de l'article L. 1245-5 du code de la santé publique) pour les établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique*	<input type="checkbox"/>	Annexe V
<b>Dossier pour la sortie du territoire d'un produit ne disposant pas de l'autorisation procédé mentionné à l'article L1243-2 du code de la santé publique</b> (alinéa 3 du I de l'article L. 1245-5 du code de la santé publique) pour les établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique**	<input type="checkbox"/>	Annexe VI + Renseignements relatifs aux destinataires (Pays, nom, personne de contact, coordonnées postales, téléphoniques et courriels)

\* Fournir la copie de l'autorisation délivrée au titre du I de l'article 6 de la directive 2004/23/CE par les autorités compétentes du ou des fournisseur(s), accompagnée de sa traduction en français.

\*\*Si l'établissement dispose déjà d'une autorisation de l'ANSM, préciser le code de l'établissement tel qu'il figure dans le registre informatisé hébergé par la Commission européenne :  
.....

**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 : .....  
Mél et site internet : .....  
Indiquer le numéro SIRET, le cas échéant, le numéro FINESS : .....

**C. - Informations générales relatives à l'établissement (1), l'organisme, le médecin, le chirurgien-dentiste ou, le cas échéant, l'établissement de santé**

Nom du directeur de l'établissement ou de l'organisme : .....  
*Pour les établissements/organismes autorisés au titre de l'article L.1243-2 du code de la santé publique :*  
Nom de la personne responsable (PR) : .....  
Nom de la personne de contact (4) : .....  
Adresse : .....  
Numéro de téléphone : .....  
Mél(s) : .....  
Indiquer le numéro SIRET, le cas échéant, le numéro FINESS : .....

**D. - Informations générales relatives au site (3) de réception des importations ou d'expédition des exportations si différent de B ou C**

Nom du responsable des activités : .....  
Adresse : .....  
Numéro de téléphone : .....  
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 de demande d'autorisation d'importation ou d'exportation à des fins thérapeutiques de tissus, de cellules ou de préparations de thérapie cellulaire en provenance ou à destination d'un pays tiers

#### Section A. - Renseignements relatifs à l'activité d'importation

##### 1. Catégories des tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire importés

Catégorie de tissus/cellules	Code EUTC	Nom du produit selon nomenclature européenne « EUTC Name » et dénomination commerciale le cas échéant	Statut du produit			Autologue	Allogénique	Nom du ou des fournisseur(s)
			Matériel de départ	Produit intermédiaire	Produit fini			
<b>Tissus</b>		Cartilage	<input type="checkbox"/>					
		Cordon Ombilical	<input type="checkbox"/>					
		Cornée	<input type="checkbox"/>					
		Dure Mère	<input type="checkbox"/>					
		Fascia Lata	<input type="checkbox"/>					
		Fascia Rectus	<input type="checkbox"/>					
		Membrane Amiotique	<input type="checkbox"/>					
		Os	<input type="checkbox"/>					
		Parathyroïde	<input type="checkbox"/>					
		Peau	<input type="checkbox"/>					
		Péricarde	<input type="checkbox"/>					
		Tendon & Ligament	<input type="checkbox"/>					
		Tissu adipeux	<input type="checkbox"/>					
		Tissu cardiovasculaire	<input type="checkbox"/>					
		Tissu nerveux	<input type="checkbox"/>					
		Vaisseau	<input type="checkbox"/>					
		Valve	<input type="checkbox"/>					
		Autre tissu à préciser : .....	<input type="checkbox"/>					
<b>Cellules</b>		Cellules adipeuses	<input type="checkbox"/>					
		Cellules cardiaques	<input type="checkbox"/>					
		Cellules mononuclées	<input type="checkbox"/>					
		CSH d'origine médullaire	<input type="checkbox"/>					
		CSH d'origine placentaire	<input type="checkbox"/>					
		CSH issues du sang périphérique	<input type="checkbox"/>					
		Hépatocytes	<input type="checkbox"/>					
		Ilots de Langerhans	<input type="checkbox"/>					
		Kératinocytes	<input type="checkbox"/>					
		Lymphocytes T matures (DLI)	<input type="checkbox"/>					
		Autres cellules à préciser : .....	<input type="checkbox"/>					

## 2. Renseignements relatifs aux fournisseurs établis dans des pays tiers (compléter une fiche par produit et par fournisseur)

Nom du fournisseur : .....

Nom de la personne de contact : .....

Adresse : .....

Pays : .....

N° de téléphone (Avec indicatif international) : .....

Mél : .....

### 3. Localisation des activités

Préciser pour chaque tissu ou cellule importé :

- les activités réalisées avant l'importation (prélèvement, contrôle, stockage, préparation, conservation) effectuées par le fournisseur ou des sous-traitants du fournisseur établis dans un pays tiers,
- les activités effectuées par l'établissement ou l'organisme après l'importation,

en complétant le tableau suivant :

Catégorie de tissus/cellules	Activités réalisées dans des pays tiers AVANT l'importation					Nom des pays tiers dans lesquels se déroulent les activités	Activités réalisées par l'établissement ou l'organisme APRES l'importation						
	Prélèvement	Contrôle	Stockage	Préparation	Conservation		Contrôle	Stockage	Préparation	Conservation	Fourniture à un Etat membre de l'UE ou partie à l'EEE	Exportation	Distribution / Cession
	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3CS : Activité réalisée par le fournisseur établi dans un pays tiers.

SC : Activité réalisée par un sous-traitant du fournisseur établi dans un pays tiers.

### 4. Documentation à joindre à la demande

Fournir :

- Une attestation du demandeur pour le respect des conditions, fixées aux articles L. 1211-2, L. 1211-4 et L. 1211-5 du code de la santé publique, relatives au recueil du consentement par écrit des donneurs, au fait qu'aucun paiement, quelle qu'en soit la forme ne leur a été alloué et au respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur ;
- Une copie de l'autorisation des activités de préparation, de conservation, de distribution, de cession et d'exportation délivrée par l'autorité compétente du fournisseur ou si aucune autorisation spécifique n'est délivrée, un certificat établi par les autorités compétentes du pays autorisant ces activités dans le pays et sa traduction en français ;
- Un document du demandeur attestant que les tissus ou cellules ont été prélevés dans le respect de normes de protection au moins aussi exigeantes que les règles de sécurité sanitaires mentionnées à l'article L. 1211-6 du code de la santé publique ;

- Un compte rendu récapitulatif du dernier audit effectué chez le ou les fournisseurs situés dans les Etats non membres de l'UE ou n'étant pas partie à l'accord sur l'EEE par ou pour le compte de l'établissement importateur ;
- La copie des accords écrits et projets d'accords avec les fournisseurs situés dans les Etats non membres de l'UE ou n'étant pas partie à l'accord sur l'EEE conformes au II de l'article R. 1245-9 du code de la santé publique ;
- Les informations nécessaires au suivi et à la traçabilité des produits (prévues par les articles R. 1211-19, R. 1211-19-1 et R. 1211-22-2 du code de la santé publique) et une description précise (une page maximum) de l'organisation mise en place, incluant notamment le système de codification préservant l'anonymat des personnes mis en place par le fournisseur dans le pays concerné. Joindre la liste des procédures relatives à la traçabilité (notamment gestion du logiciel de traçabilité, étiquetages, pharmacologie/réclamation, fiche de transport ...) ;
- Un modèle d'étiquetage apposé sur le colis mentionné à l'article R. 1245-3 du code de la santé publique ;
- La description précise des conditions de transport ;
- Une attestation du demandeur relative à l'application de bonnes pratiques au moins équivalentes à celles prévues par l'article L. 1245-6 du code de la santé publique et notamment, les éléments permettant d'établir que les locaux, le matériel et les équipements utilisés dans l'Etat d'origine permettent la mise en œuvre du procédé ;
- Un logigramme détaillé des flux de tissus, de cellules et de préparations de thérapie cellulaire importés, de leur obtention à leur réception à l'établissement demandeur.

### **5. Renseignements relatifs aux produits**

Remplir l'annexe V jointe à la présente décision concernant les informations relatives aux procédés de préparation et de conservation des produits, ainsi qu'à leurs indications thérapeutiques.

## Section B. - Renseignements relatifs à l'activité d'exportation

### 1. Catégories des tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire exportés

Catégorie de tissus/cellules	Code EUTC	Nom du produit selon nomenclature européenne « EUTC Name » et dénomination commerciale le cas échéant	Statut du produit			Autologue	Allogénique	Nom du ou des destinataire(s)
			Matériel de départ	Produit intermédiaire	Produit fini			
<b>Tissus</b>	Cartilage		<input type="checkbox"/>					
	Cordon Ombilical		<input type="checkbox"/>					
	Cornée		<input type="checkbox"/>					
	Dure Mère		<input type="checkbox"/>					
	Fascia Lata		<input type="checkbox"/>					
	Fascia Rectus		<input type="checkbox"/>					
	Membrane Amniotique		<input type="checkbox"/>					
	Os		<input type="checkbox"/>					
	Parathyroïde		<input type="checkbox"/>					
	Peau		<input type="checkbox"/>					
	Péricarde		<input type="checkbox"/>					
	Tendon & Ligament		<input type="checkbox"/>					
	Tissu adipeux		<input type="checkbox"/>					
	Tissu cardiovasculaire		<input type="checkbox"/>					
	Tissu nerveux		<input type="checkbox"/>					
	Vaisseau		<input type="checkbox"/>					
	Valve		<input type="checkbox"/>					
Autre tissu à préciser : .....			<input type="checkbox"/>					
<b>Cellules</b>	Cellules adipeuses		<input type="checkbox"/>					
	Cellules cardiaques		<input type="checkbox"/>					
	Cellules mononuclées		<input type="checkbox"/>					
	CSH d'origine médullaire		<input type="checkbox"/>					
	CSH d'origine placentaire		<input type="checkbox"/>					
	CSH issues du sang périphérique		<input type="checkbox"/>					
	Hépatocytes		<input type="checkbox"/>					
	Ilots de Langerhans		<input type="checkbox"/>					
	Kératinocytes		<input type="checkbox"/>					
	Lymphocytes T matures (DLI)		<input type="checkbox"/>					
	Autres cellules à préciser : .....			<input type="checkbox"/>				

## 2. Renseignements relatifs aux destinataires établis dans des pays tiers (compléter une fiche pour chaque produit et par destinataire)

Nom du destinataire : .....  
Nom de la personne de contact : .....  
Adresse : .....  
Pays : .....  
N° de téléphone (Avec indicatif international) : .....  
Mél : .....

## 3. Documentation à joindre à la demande

- Décrire de façon précise **les conditions de transport** et joindre les conventions ou projets de conventions relatifs aux conditions de transport.
- Joindre les **conventions et projets de conventions** avec les organismes situés dans les Etats non membres de l'UE ou n'étant pas partie à l'accord sur l'EEE.
- Joindre un **modèle d'étiquetage** apposé sur le colis mentionné à l'article R.1245-3 du code de la santé publique.
- Fournir les **informations nécessaires au suivi et à la traçabilité des produits** (prévu par les articles R. 1211-19, R. 1211-19-1 et R. 1211-22-2 du code de la santé publique) et faire la description précise (une page maximum) de l'organisation mise en place. Joindre la liste des procédures relatives à la traçabilité (notamment gestion du logiciel de traçabilité, étiquetages, pharmacologie/réclamation, fiche de transport, ...).
- Détailler la **stratégie d'attribution des produits de l'établissement et notamment la gestion des exportations face aux situations de pénurie en France**, et notamment dans le cas des greffons tissulaires faisant l'objet de priorités médicales d'attribution telles que définies dans l'arrêté du 30 août 1999 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons tissulaires prélevés sur une personne décédée ou recueillis au cours d'une intervention médicale en vue de greffe. Fournir le cas échéant la procédure portant sur les modalités d'attribution des tissus ou cellules de l'établissement.

## 4. Renseignements relatifs aux produits

**4.1. Pour les produits finis déjà autorisés** dans le cadre d'une autorisation de procédé au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique : renseigner le numéro d'autorisation délivrée par l'ANSM

**4.2. Dans les autres cas**, remplir l'annexe VI jointe à la présente décision concernant les informations relatives à la qualité et la sécurité du produit.

## ANNEXE II bis

### Dossier de demande d'autorisation ou de déclaration de modification des éléments figurant dans le dossier initial de demande d'autorisation d'importation ou d'exportation

*Cette annexe concerne les produits en provenance ou à destination d'un Etat non membre de l'Union européenne (UE) ou n'étant pas partie à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE)*

**Objet de la demande** (cocher les cases correspondantes) :

	<input type="checkbox"/>	Annexe complémentaire à soumettre à la demande
<b>Modification de l'autorisation d'importation :</b>	<input type="checkbox"/>	} Annexe II bis section A
<i>Type de Demandeur :</i> Etablissement ou organisme autorisé au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique	<input type="checkbox"/>	
Etablissement de santé mentionné au 1er alinéa de l'article L. 1243-6 du code de santé publique	<input type="checkbox"/>	
Médecin libéral ou chirurgien-dentiste libéral mentionné au 2ème alinéa de l'article L. 1243-6 du code de santé publique **	<input type="checkbox"/>	
<b>Modification de l'autorisation d'exportation</b> pour les établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique	<input type="checkbox"/>	Annexe II bis section B

\*\* Les tissus importés par ces demandeurs respectent les dispositions des arrêtés du 1<sup>er</sup> février 2018 susvisés.

**Objet de la modification :**

<b>Modification soumise à autorisation :</b>	
Modification concernant la nature des produits	<input type="checkbox"/>
Modification concernant l'origine des produits	<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"/>
<b>Déclaration de modification</b>	<input type="checkbox"/>

**Documents à fournir :**

a) Pour les modifications soumises à autorisation : 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 ainsi que sur le procédé de préparation ou la qualité du produit le cas échéant.
- Remplir ou modifier les rubriques pertinentes des sections A et B ci-dessous en identifiant en couleur les parties modifiées par rapport à l'autorisation en vigueur (le texte initial doit être laissé apparent en mode barré).
- Un tableau comparatif ancienne/nouvelle version en mode suivi des modifications permettant d'identifier les modifications effectuées.

b) Pour les modifications soumises à déclaration : Fournir :

- Une description précise de la modification.
- Un tableau comparatif ancienne/nouvelle version en mode suivi des modifications permettant d'identifier les modifications effectuées.

## Section A. – Modifications des renseignements relatifs à l'importation

### 1. Catégories des nouveaux tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire importés

Catégorie de tissus/cellules	Code EUTC	Nom du produit selon nomenclature européenne « EUTC Name » et dénomination commerciale le cas échéant	Statut du produit			Autologue	Allogénique	Nom du ou des fournisseur(s)
			Matériel de départ	Produit intermédiaire	Produit fini			
<b>Tissus</b>	Cartilage		<input type="checkbox"/>					
	Cordon Ombilical		<input type="checkbox"/>					
	Cornée		<input type="checkbox"/>					
	Dure Mère		<input type="checkbox"/>					
	Fascia Lata		<input type="checkbox"/>					
	Fascia Rectus		<input type="checkbox"/>					
	Membrane Amniotique		<input type="checkbox"/>					
	Os		<input type="checkbox"/>					
	Parathyroïde		<input type="checkbox"/>					
	Peau		<input type="checkbox"/>					
	Péricarde		<input type="checkbox"/>					
	Tendon & Ligament		<input type="checkbox"/>					
	Tissu adipeux		<input type="checkbox"/>					
	Tissu cardiovasculaire		<input type="checkbox"/>					
	Tissu nerveux		<input type="checkbox"/>					
	Vaisseau		<input type="checkbox"/>					
Valve		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autre tissu à préciser : .....			<input type="checkbox"/>					
<b>Cellules</b>	Cellules adipeuses		<input type="checkbox"/>					
	Cellules cardiaques		<input type="checkbox"/>					
	Cellules mononuclées		<input type="checkbox"/>					
	CSH d'origine médullaire		<input type="checkbox"/>					
	CSH d'origine placentaire		<input type="checkbox"/>					
	CSH issues du sang périphérique		<input type="checkbox"/>					
	Hépatocytes		<input type="checkbox"/>					
	Ilots de Langerhans		<input type="checkbox"/>					
	Kératinocytes		<input type="checkbox"/>					
	Lymphocytes T matures (DLI)		<input type="checkbox"/>					
	Autres cellules à préciser : .....			<input type="checkbox"/>				

## 2. Renseignements relatifs aux nouveaux fournisseurs établis dans des pays tiers (compléter une fiche par produit et par fournisseur)

Nom du fournisseur : .....  
 Nom de la personne de contact : .....  
 Adresse : .....  
 Pays : .....  
 N° de téléphone (Avec indicatif international) : .....  
 Mél : .....

### 2.1. Localisation des activités

Préciser pour chaque tissu ou cellule importé :

- les activités réalisées avant l'importation (prélèvement, contrôle, stockage, préparation, conservation) effectuées par le fournisseur ou des sous-traitants du fournisseur établis dans un pays tiers,
- les activités effectuées par l'établissement ou l'organisme après l'importation,

en complétant le tableau suivant :

Catégorie de tissus/cellules	Activités réalisées dans des pays tiers AVANT l'importation					Nom des pays tiers dans lesquels se déroulent les activités	Activités réalisées par l'établissement ou l'organisme APRES l'importation						
	Prélèvement	Contrôle	Stockage	Préparation	Conservation		Contrôle	Stockage	Préparation	Conservation	Fourniture à un état membre de l'UE ou partie à l'EEE	Exportation	Distribution / Cession
	3CS /SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3CS /SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3CS /SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3CS : Activité réalisée par le fournisseur établi dans un pays tiers.  
 SC : Activité réalisée par un sous-traitant du fournisseur établi dans un pays tiers.

### 2.2. Documentation à joindre à la demande

Pour les nouveaux fournisseurs, fournir :

- Une attestation du demandeur pour le respect des conditions, fixées aux articles L. 1211-2, L. 1211-4 et L. 1211-5 du code de la santé publique, relatives au recueil du consentement par écrit des donneurs, au fait qu'aucun paiement, quelle qu'en soit la forme ne leur a été alloué et au respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur ;
- Une copie de l'autorisation des activités de préparation, de conservation, de distribution, de cession et d'exportation délivrée par l'autorité compétente du fournisseur ou si aucune autorisation spécifique n'est délivrée, un certificat établi par les autorités compétentes du pays autorisant ces activités dans le pays et sa traduction en français ;
- Un document du demandeur attestant que les tissus ou cellules ont été prélevés dans le respect de normes de protection au moins aussi exigeantes que les règles de sécurité sanitaires mentionnées à l'article L. 1211-6 du code de la santé publique ;

- Un compte rendu récapitulatif du dernier audit effectué chez le ou les fournisseurs situés dans les Etats non membres de l'UE ou n'étant pas partie à l'accord sur l'EEE par ou pour le compte de l'établissement importateur ;
- La copie des accords écrits et projets d'accords avec les fournisseurs situés dans les Etats non membres de l'UE ou n'étant pas partie à l'accord sur l'EEE conformes au II de l'article R. 1245-9 du code de la santé publique ;
- Les informations nécessaires au suivi et à la traçabilité des produits (prévues par les articles R. 1211-19, R. 1211-19-1 et R. 1211-22-2 du code de la santé publique) et une description précise (une page maximum) de l'organisation mise en place, incluant notamment le système de codification préservant l'anonymat des personnes mis en place par le fournisseur dans le pays concerné. Joindre la liste des procédures relatives à la traçabilité (notamment gestion du logiciel de traçabilité, étiquetages, pharmacologie/réclamation, fiche de transport ...) ;
- Un modèle d'étiquetage apposé sur le colis mentionné à l'article R. 1245-3 du code de la santé publique ;
- La description précise des conditions de transport ;
- Une attestation du demandeur relative à l'application de bonnes pratiques au moins équivalentes à celles prévues par l'article L. 1245-6 du code de la santé publique et notamment, les éléments permettant d'établir que les locaux, le matériel et les équipements utilisés dans l'Etat d'origine permettent la mise en œuvre du procédé ;
- Un logigramme détaillé des flux de tissus, de cellules et de préparations de thérapie cellulaire importés, de leur obtention à leur réception à l'établissement demandeur.

### **3. Renseignements relatifs aux produits importés**

#### 5.1. Si la modification concerne l'importation d'un nouveau tissu, cellule ou préparation de thérapie cellulaire :

Remplir l'annexe V jointe à la présente décision concernant les informations relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

#### 5.2. Si la modification du produit importé ou son procédé de préparation et de conservation est susceptible d'avoir un impact sur sa qualité ou sa sécurité :

Fournir les éléments mentionnés à la section F de l'annexe V.

## Section B. – Modifications des renseignements relatifs à l'exportation

### 1. Catégories des nouveaux tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire exportés

Catégorie de tissus/cellules	Code EUTC	Nom du produit selon nomenclature européenne « EUTC Name » et dénomination commerciale le cas échéant	Statut du produit			Autologue	Allogénique	Nom du ou des destinataire(s)
			Matériel de départ	Produit intermédiaire	Produit fini			
<b>Tissus</b>	Cartilage		<input type="checkbox"/>					
	Cordon Ombilical		<input type="checkbox"/>					
	Cornée		<input type="checkbox"/>					
	Dure Mère		<input type="checkbox"/>					
	Fascia Lata		<input type="checkbox"/>					
	Fascia Rectus		<input type="checkbox"/>					
	Membrane Amniotique		<input type="checkbox"/>					
	Os		<input type="checkbox"/>					
	Parathyroïde		<input type="checkbox"/>					
	Peau		<input type="checkbox"/>					
	Péricarde		<input type="checkbox"/>					
	Tendon & Ligament		<input type="checkbox"/>					
	Tissu cardiovasculaire		<input type="checkbox"/>					
	Tissu adipeux		<input type="checkbox"/>					
	Tissu nerveux		<input type="checkbox"/>					
	Vaisseau		<input type="checkbox"/>					
Valve		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autre tissu à préciser : .....			<input type="checkbox"/>					
<b>Cellules</b>	Cellules adipeuses		<input type="checkbox"/>					
	Cellules cardiaques		<input type="checkbox"/>					
	Cellules mononuclées		<input type="checkbox"/>					
	CSH d'origine médullaire		<input type="checkbox"/>					
	CSH d'origine placentaire		<input type="checkbox"/>					
	CSH issues du sang périphérique		<input type="checkbox"/>					
	Hépatocytes		<input type="checkbox"/>					
	Ilots de Langerhans		<input type="checkbox"/>					
	Kératinocytes		<input type="checkbox"/>					
	Lymphocytes T matures (DLI)		<input type="checkbox"/>					
	Autres cellules à préciser : .....			<input type="checkbox"/>				

## 2. Documentation à joindre à la demande

- Décrire de façon précise **les conditions de transport** et joindre les conventions ou projets de conventions relatifs aux conditions de transport.
- Joindre les **conventions et projets de conventions** avec les organismes situés dans les Etats non membres de l'UE ou n'étant pas partie à l'accord sur l'EEE.
- Joindre un **modèle d'étiquetage** apposé sur le colis mentionné à l'article R.1245-3 du code de la santé publique.
- Fournir les **informations nécessaires au suivi et à la traçabilité des produits** (prévu par les articles R. 1211-19, R. 1211-19-1 et R. 1211-22-2 du code de la santé publique) et faire la description précise (une page maximum) de l'organisation mise en place. Joindre la liste des procédures relatives à la traçabilité (notamment gestion du logiciel de traçabilité, étiquetages, pharmacologie/réclamation, fiche de transport, ...).
- Détailler la **stratégie d'attribution des produits de l'établissement et notamment la gestion des exportations face aux situations de pénurie en France**, et notamment dans le cas des greffons tissulaires faisant l'objet de priorités médicales d'attribution telles que définies dans l'arrêté du 30 aout 1999 portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons tissulaires prélevés sur une personne décédée ou recueillis au cours d'une intervention médicale en vue de greffe. Fournir le cas échéant la procédure portant sur les modalités d'attribution des tissus ou cellules de l'établissement.

## 4. Renseignements relatifs aux produits exportés

4.1. Si la modification concerne l'exportation d'un nouveau tissu, cellule ou préparation de thérapie cellulaire :

**4.1.1. Pour les produits finis déjà autorisés** dans le cadre d'une autorisation de procédé au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique : renseigner le numéro d'autorisation délivrée par l'ANSM.

**4.1.2. Dans les autres cas**, remplir l'annexe VI jointe à la présente décision concernant les informations relatives aux procédés de préparation et de conservation des produits.

4.2. Si la modification du produit exporté ou son procédé de préparation et de conservation est susceptible d'avoir un impact sur sa qualité ou sa sécurité : fournir les éléments mentionnés à la section D de l'annexe VI.

## ANNEXE III

### Dossier de demande d'autorisation d'importation ou d'exportation de tissus, leurs dérivés, des cellules et de préparations de thérapie cellulaire dans les situations d'urgence

#### Section A. – Renseignements généraux

##### 1. Informations sur la demande

Ce dossier concerne (cocher la case correspondante) :

Importation

Exportation

Fournir une lettre du demandeur justifiant la nécessité d'importer ou d'exporter en urgence.

Préciser :

- a) Désignation précise du produit et le code d'identification du produit
- b) Le nombre d'unités du produit importé/exporté en urgence
- c) Le nom du patient auquel le produit est destiné

##### 2. Renseignements relatifs au demandeur

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

Numéro de l'autorisation délivrée par l'ANSM à l'organisme ou l'établissement demandeur (en application de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique) : .....

Adresse : .....

Nom de la personne responsable de l'importation/exportation en urgence : .....

N° de téléphone : .....

Mél : .....

Nom de la personne de contact (si différente de la personne responsable) :

.....

N° de téléphone : .....

Mél : .....

### 3. Catégories des tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire

Catégorie de tissus/cellules		Code EUTC	Nom du produit selon nomenclature européenne « EUTC Name » et dénomination commerciale le cas échéant	Autologue	Allogénique
Tissus	Cartilage			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cordon Ombilical			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cornée			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dure Mère			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fascia Lata			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fascia Rectus			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Membrane Amniotique			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Os			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Parathyroïde			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Peau			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Péricarde			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tendon & Ligament			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tissu adipeux			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tissu cardiovasculaire			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tissu nerveux			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vaisseau			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Valve			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Autre tissu à préciser : .....			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellules	Cellules adipeuses			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cellules cardiaques			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cellules mononuclées			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	CSH d'origine médullaire			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	CSH d'origine placentaire			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	CSH issues du sang périphérique			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hépatocytes			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ilots de Langerhans			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Kératinocytes			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lymphocytes T matures (DLI)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Autres cellules à préciser : .....			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Section B. - Renseignements relatifs à l'importation en urgence

### 1. Renseignements relatifs aux fournisseurs établis dans des pays tiers (compléter une fiche par produit)

Nom du fournisseur : .....  
Nom de la personne de contact : .....  
Adresse : .....  
Pays : .....  
N° de téléphone : .....  
Mél : .....

### 2. Documentation à joindre à la demande

Fournir :

- Une attestation du demandeur pour le respect des conditions fixées aux articles L.1211-2, L.1211-4 et L.1211-5 du code de la santé publique, relatives au recueil du consentement par écrit des donneurs, au fait qu'aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne leur a été alloué et au respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur ;
- Une copie de l'autorisation des activités de préparation, de conservation, de distribution, de cession et d'exportation délivrée par l'autorité compétente du fournisseur ou si aucune autorisation spécifique n'est délivrée, un certificat établi par les autorités compétentes du pays autorisant ces activités dans le pays et sa traduction en français ;
- Un document du demandeur attestant que les tissus ou cellules ont été prélevés dans le respect de normes de protection au moins aussi exigeantes que les règles de sécurité sanitaires mentionnées à l'article L.1211-6 du code de la santé publique ;
- Décrire le système de traçabilité mis en place par le fournisseur, incluant le système de codification préservant l'anonymat des personnes dans le pays concerné permettant de suivre et d'établir rapidement le lien entre le donneur et le receveur, en partant du prélèvement jusqu'à la dispensation ;
- Une attestation du demandeur relative à l'application de bonnes pratiques au moins équivalentes à celles prévues par l'article L. 1245-6 du code de la santé publique et notamment, les éléments permettant d'établir que les locaux, le matériel et les équipements utilisés dans l'Etat d'origine permettent la mise en œuvre du procédé

### 3. Renseignements relatifs aux produits

Remplir les informations ci-dessous relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit :

*Si le demandeur estime que certains renseignements ne sont manifestement pas pertinents, il le justifie et il précise qu'ils sont sans objet.*

#### a) Informations relatives à la qualité

##### Informations sur le prélèvement des tissus et des cellules :

- Dénomination et présentation du produit prélevé
- 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 (hors sécurité virale demandée au point b) ci-dessous)
- Modalités de prélèvement, mode de conditionnement du tissu ou des cellules prélevés ou de l'organe le cas échéant

##### Informations sur le procédé de préparation mis en œuvre :

- Description schématique 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

##### Produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules lors de la préparation (dispositifs médicaux, médicaments, autres) :

- Dénomination
- Nom 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).

**Contrôles de la qualité du produit fini :**

- Liste des paramètres testés, méthodes utilisées et critères d'acceptation

**Conservation du produit fini et conditions de transport :**

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

**b) Données relatives à la sécurité microbiologique du produit**

**Sécurité virale du matériel de départ**

- Sélection clinique du donneur : origine géographique du donneur, éléments de sélection au regard des maladies transmissibles.
- 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.

**Procédé de préparation**

- Description du procédé de préparation indiquant :
  - les étapes du procédé dédiées à éliminer ou inactiver les virus
  - les étapes du procédé soumises à la réalisation des contrôles bactériologiques ou fongiques
- 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

**c) Données non-cliniques et cliniques**

Fournir les éléments permettant d'établir :

- L'absence de traitement approprié pour traiter la maladie grave ou rare en question ;
- L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement ;
- L'impossibilité pour le patient de participer à un essai thérapeutique ;
- Que ce médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient et que son efficacité et sa sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

## Section C. - Renseignements relatifs à l'exportation en urgence

### 1. Renseignements relatifs aux destinataires établis dans des pays tiers

(compléter une fiche par produit)

Nom du destinataire : .....

Nom de la personne de contact : .....

Adresse : .....

Pays : .....

N° de téléphone : .....

Mél : .....

### 2. Documentation à joindre à la demande

Décrire le système de traçabilité mis en place permettant de suivre et d'établir rapidement le lien entre le donneur et le receveur, en partant du prélèvement jusqu'à la dispensation.

### 3. Renseignements relatifs aux produits

**3.1. Pour les produits ayant déjà fait l'objet d'une évaluation** concernant les normes de qualité et sécurité dans le cadre d'une autorisation de procédé au titre de l'article L.1243-2 du code de la santé publique :

Renseigner le numéro d'autorisation délivrée par l'ANSM.

**3.2. Dans les autres cas**, remplir les informations ci-dessous relatives à la qualité et la sécurité du produit :

*Si le demandeur estime que certains renseignements ne sont manifestement pas pertinents, il le justifie et il précise qu'ils sont sans objet.*

#### a) Informations relatives à la qualité

##### Informations sur le prélèvement des tissus et des cellules :

- Dénomination et présentation du produit prélevé
- 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 (hors sécurité virale demandée au point b) ci-dessous)
- Modalités de prélèvement, mode de conditionnement du tissu ou des cellules prélevés ou de l'organe le cas échéant

##### Informations sur le procédé de préparation mis en œuvre :

- Description schématique 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

##### Produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules lors de la préparation (dispositifs médicaux, médicaments, autres) :

- Dénomination
- Nom 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).

##### Contrôles de la qualité du produit fini :

- Liste des paramètres testés, méthodes utilisées et critères d'acceptation

##### Conservation du produit fini et conditions de transport :

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

#### b) Données relatives à la sécurité microbiologique du produit

**Procédé de préparation**

– Description du procédé de préparation indiquant :

- les étapes du procédé dédiées à éliminer ou inactiver les virus
- les étapes du procédé soumises à la réalisation des contrôles bactériologiques ou fongiques

**Sécurité virale**

– 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

## ANNEXE IV

### Dossier de demande d'autorisation d'importation de tissus, leurs dérivés, de cellules et de préparations de thérapie cellulaire à titre exceptionnel

Fournir une lettre du demandeur justifiant la nécessité d'importer des tissus, cellules et préparations de thérapie cellulaire destinés à l'usage personnel d'un ou plusieurs receveurs.

Préciser :

- a) Désignation précise du produit
- b) Le nombre d'unités du produit importé à titre exceptionnel
- c) Le nom du (ou des) patient(s) au(x)quel(s) le produit est destiné

#### 1. Renseignements relatifs au demandeur

Nom de l'établissement ou de l'organisme : .....  
Code de l'établissement ou organisme tel qu'il figure dans le registre informatisé hébergé par la Commission européenne : .....  
Numéro de l'autorisation délivrée par l'ANSM à l'organisme ou l'établissement demandeur (en application de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique): .....  
Adresse : .....

Nom de la personne responsable de l'importation à titre exceptionnel : .....  
N° de téléphone : .....  
Mél : .....

Nom de la personne de contact (si différente de la personne responsable) : .....  
N° de téléphone : .....  
Mél : .....

## 2. Catégories des tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire importés

Catégorie de tissus/cellules		Code EUTC	Nom du produit selon nomenclature européenne « EUTC Name » et dénomination commerciale le cas échéant	Autologue	Allogénique
<b>Tissus</b>	Cartilage			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cordon Ombilical			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cornée			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dure Mère			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fascia Lata			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fascia Rectus			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Membrane Amniotique			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Os			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Parathyroïde			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Peau			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Péricarde			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tendon & Ligament			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tissu adipeux			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tissu cardiovasculaire			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tissu nerveux			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Vaisseau			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Valve			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre tissu à préciser : .....			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Cellules</b>	Cellules adipeuses			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cellules cardiaques			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cellules mononuclées			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	CSH d'origine médullaire			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	CSH d'origine placentaire			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	CSH issues du sang périphérique			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hépatocytes			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ilots de Langerhans			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Kératinocytes			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lymphocytes T matures (DLI)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Autres cellules à préciser : .....			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 3. Renseignements relatifs aux fournisseurs établis dans des pays tiers (compléter une fiche par produit)

Nom du fournisseur : .....  
 Nom de la personne de contact : .....  
 Adresse : .....  
 Pays : .....  
 N° de téléphone (Avec indicatif international) : .....  
 Mèl : .....

### 4. Localisation des activités

Préciser pour chaque tissu ou cellule importé :

- les activités réalisées avant l'importation (prélèvement, contrôle, stockage, préparation, conservation) effectuées par le fournisseur ou des sous-traitants du fournisseur établis dans un pays tiers,
- les activités effectuées par l'établissement ou l'organisme après l'importation,

en complétant le tableau suivant :

Catégorie de tissus/cellules	Activités réalisées dans des pays tiers AVANT l'importation					Nom des pays tiers dans lesquels se déroulent les activités	Activités réalisées par l'établissement ou l'organisme APRES l'importation						
	Prélèvement	Contrôle	Stockage	Préparation	Conservation		Contrôle	Stockage	Préparation	Conservation	Fourniture à un état membre de l'UE ou partie à l'EEE	Exportation	Distribution / Cession
	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC	3CS/ SC		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3CS : Activité réalisée par le fournisseur établi dans un pays tiers. SC : Activité réalisée par un sous-traitant du fournisseur établi dans un pays tiers.													

### 5. Documentation à joindre à la demande

Fournir :

- Une attestation du demandeur pour le respect des conditions fixées aux articles L. 1211-2, L. 1211-4 et L. 1211-5 du code de la santé publique, relatives au recueil du consentement par écrit des donneurs, au fait qu'aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne leur a été alloué et au respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur ;
- Une copie de l'autorisation des activités de préparation, de conservation, de distribution, de cession et d'exportation délivrée par l'autorité compétente du fournisseur ou si aucune autorisation spécifique n'est délivrée, un certificat établi par les autorités compétentes du pays autorisant ces activités dans le pays et sa traduction en français ;
- Un document du demandeur attestant que les tissus ou cellules ont été prélevés dans le respect de normes de protection au moins aussi exigeantes que les règles de sécurité sanitaires mentionnées à l'article L.1211-6 du code de la santé publique ;
- Les informations nécessaires au suivi et à la traçabilité des produits (prévues par les articles R. 1211-19, R1211-19-1 et R. 1211-22-2 du code de la santé publique) et une description précise (une page

maximum) de l'organisation mise en place, incluant notamment le système de codification préservant l'anonymat des personnes mis en place par le fournisseur dans le pays concerné. Joindre la liste des procédures relatives à la traçabilité (notamment gestion du logiciel de traçabilité, étiquetages, pharmacologie/réclamation, fiche de transport ...);

- Un modèle d'étiquetage apposé sur le colis mentionné à l'article R. 1245-3 du code de la santé publique ;
- Une attestation du demandeur relative à l'application de bonnes pratiques au moins équivalentes à celles prévues par l'article L. 1245-6 du code de la santé publique et notamment, les éléments permettant d'établir que les locaux, le matériel et les équipements utilisés dans l'Etat d'origine permettent la mise en œuvre du procédé.

## **6. Renseignements relatifs aux produits**

Remplir les informations ci-dessous relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit :

*Si le demandeur estime que certains renseignements ne sont manifestement pas pertinents, il le justifie et il précise qu'ils sont sans objet.*

### **a) Informations relatives à la qualité**

#### **Informations sur le prélèvement des tissus et des cellules :**

- Dénomination et présentation du produit prélevé
- 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 (hors sécurité virale demandée au point b) ci-dessous)
- Modalités de prélèvement, mode de conditionnement du tissu ou des cellules prélevés ou de l'organe le cas échéant

#### **Informations sur le procédé de préparation mis en œuvre :**

- Description schématique 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

**Produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules lors de la préparation** (dispositifs médicaux, médicaments, autres) :

- Dénomination
- Nom 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).

#### **Contrôles de la qualité du produit fini :**

- Liste des paramètres testés, méthodes utilisées et critères d'acceptation

#### **Conservation du produit fini et conditions de transport :**

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

### **b) Données relatives à la sécurité microbiologique du produit**

#### **Sécurité virale du matériel de départ**

- Sélection clinique du donneur : origine géographique du donneur, éléments de sélection au regard des maladies transmissibles.
- 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.

#### **Procédé de préparation**

- Description du procédé de préparation indiquant :
  - les étapes du procédé dédiées à éliminer ou inactiver les virus
  - les étapes du procédé soumises à la réalisation des contrôles bactériologiques ou fongiques

- 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

### **c) Données précliniques**

#### **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.

#### **Données bibliographiques**

- Publications *in extenso* justifiant les données précliniques.

### **d) Données cliniques**

#### **Indications thérapeutiques revendiquées**

- Liste exhaustive des indications thérapeutiques revendiquées.

#### **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).

#### **Données bibliographiques**

- Publications *in extenso* justifiant les indications thérapeutiques.
- Argumentaire permettant de justifier la pertinence des données bibliographiques pour justifier les indications et analyse critique de celles-ci.

#### **Liste des contre-indications/recommandations d'usage**

## ANNEXE V

### **Dossier portant sur les procédés de préparation et de conservation des tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire importés ou entrant sur le territoire ainsi que sur leurs indications thérapeutiques**

*Cette annexe concerne les situations :*

- d'importation en provenance d'un pays tiers
- ou d'entrée sur le territoire national en provenance d'un état membre ou partie à l'espace économique européen de produits non autorisés au titre de l'article 6.2 de la directive 2004/23/CE.

#### **Section A. - Informations générales**

##### **1. Dénomination du produit résultant du procédé**

##### **2. Autres demandes d'autorisation hors France**

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) et numéro de demande correspondant (EudraCT, AMM,...).

##### **3. Informations sur les modalités d'utilisation du produit à l'attention des utilisateurs**

Fournir la notice et autres documents à l'attention des utilisateurs

#### **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 ilots 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 leur validation, 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 de justifier la pertinence des données bibliographiques pour justifier les indications et analyse critique de celles-ci.

#### **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 : origine géographique 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.

2.3. Les contrôles virologiques réalisés le cas échéant.

2.4. 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 (réactifs d'origine biologique, 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, contrôles virologiques. Pour les produits dérivés du plasma : référence à un dossier spécifique (PMF) ou ensemble des données de sécurité virale.

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.

### **Section F. - 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 :

- Décrire précisément les modifications envisagées
- Fournir un tableau comparatif ancienne/nouvelle version en mode de suivi des modifications, incluant le justificatif des modifications apportées, ainsi que l'impact sur la qualité et la sécurité du produit.
- Fournir les éléments de validation et la comparabilité des produits issus de ces modifications jusqu'au produit fini le cas échéant, correspondants aux modifications.
- Mettre à jour les rubriques pertinentes de l'annexe V, en identifiant en couleur les parties modifiées.

## ANNEXE VI

### Dossier portant sur les procédés de préparation et de conservation des tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire exportés ou sortant du territoire

Cette annexe concerne les situations :

- d'exportation à destination d'un pays tiers de produits non autorisés en France,
- ou de sortie du territoire national à destination d'un état membre ou partie à l'espace économique européen de produits non autorisés en France.

#### Section A. - Informations générales

##### 1. Informations sur la demande

Dénomination du produit résultant du procédé  
Dénomination commerciale, le cas échéant

##### 2. Motifs pour lesquels le produit n'est pas autorisé en France

###### Il s'agit d'un matériel de départ ou d'un produit intermédiaire :

a) Dans le cas d'un matériel de départ ou produit intermédiaire destiné à la fabrication d'un médicament (dont médicament de thérapie innovante) autorisé en France :

Renseigner le numéro d'AMM

Fournir un engagement du demandeur de respecter les éléments décrits dans le dossier de l'AMM susmentionnée

b) Dans le cas d'un matériel de départ ou produit intermédiaire destiné à la fabrication d'un médicament expérimental (dont médicament de thérapie innovante expérimental) utilisé dans un essai clinique autorisé en France :

Renseigner le numéro d'autorisation de l'essai clinique (N° EudraCT)

Fournir un engagement du demandeur de respecter les éléments décrits dans le dossier de l'essai clinique susmentionné

c) Dans les autres cas :

Fournir les renseignements pertinents des sections B et C suivantes en fonction du niveau de préparation du produit

###### Il s'agit d'un produit fini :

d) Dans le cas d'une demande d'autorisation en cours d'évaluation auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fournir l'accusé de réception de l'Agence.

e) Dans le cas d'un refus d'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Indiquer les références de la décision de refus d'autorisation.

Fournir une justification de la demande d'exportation/de sortie du territoire

f) Dans le cas d'une absence de dépôt d'une demande d'autorisation auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

Remplir les sections B et C suivantes

##### 3. Autres demandes d'autorisation hors France

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) et numéro de demande correspondant (EudraCT, AMM,...).

#### **4. Informations sur les modalités d'utilisation du produit à l'attention des utilisateurs**

Fournir la notice et autres documents à l'attention des utilisateurs

### **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 ilots 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 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 : origine géographique 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.

2.3. Les contrôles virologiques réalisés le cas échéant.

2.4. 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 (réactifs d'origine biologique, 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, contrôles virologiques. Pour les produits dérivés du plasma : référence à un dossier spécifique (PMF) ou ensemble des données de sécurité virale.

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.

#### **Section D. - 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 :

- Décrire précisément les modifications envisagées
- Fournir un tableau comparatif ancienne/nouvelle version en mode de suivi des modifications, incluant le justificatif des modifications apportées, ainsi que l'impact sur la qualité et la sécurité du produit.
- Fournir les éléments de validation et la comparabilité des produits issus de ces modifications jusqu'au produit fini le cas échéant, correspondants aux modifications.
- Mettre à jour les rubriques pertinentes de l'annexe VI, en identifiant en couleur les parties modifiées.