

DIRECTIVE 2006/86/CE DE LA COMMISSION**du 24 octobre 2006****portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

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 ⁽¹⁾, et notamment son article 8, son article 11, paragraphe 4, et son article 28, points a), c), g) et h),

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2004/23/CE établit des 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 d'origine humaine destinés à des applications humaines, ainsi que des produits préparés à partir de tissus et cellules d'origine humaine et destinés à des applications humaines, de manière à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine.
- (2) Pour prévenir la transmission de maladies par les tissus et cellules d'origine humaine destinés à des applications humaines et pour assurer un niveau équivalent de qualité et de sécurité, la directive 2004/23/CE préconise d'établir des exigences techniques spécifiques pour chacune des étapes du procédé de préparation des tissus et cellules d'origine humaine, y compris des normes et des spécifications relatives à un système de qualité pour les établissements de tissus.
- (3) Il convient de mettre en place dans les États membres, conformément à la directive 2004/23/CE, un système d'agrément, de désignation, d'autorisation ou de délivrance de licence pour les établissements de tissus et pour les procédés de préparation dans les établissements de tissus, de manière à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine. Il est nécessaire d'arrêter les exigences techniques applicables à ce système.
- (4) Les exigences en matière d'agrément, de désignation, d'autorisation ou de délivrance de licence pour les établissements de tissus doivent porter sur l'organisation et la gestion, le personnel, l'équipement et les matériels, les installations/locaux, la documentation et l'enregistrement

des données, et le contrôle de la qualité. Les établissements de tissus agréés, désignés, autorisés ou titulaires d'une licence doivent satisfaire à des exigences supplémentaires pour les activités spécifiques qu'ils effectuent.

- (5) Le niveau de qualité de l'air pendant la transformation des tissus et des cellules est un facteur déterminant, susceptible d'influencer le risque de contamination tissulaire ou cellulaire. Il convient généralement d'assurer une qualité d'air se caractérisant par un nombre de particules et une numération de colonies microbiennes équivalents à ceux de la classe A, telle que définie à l'annexe 1 du guide européen des bonnes pratiques de fabrication [*European Guide to Good Manufacturing Practice*] et dans la directive 2003/94/CE de la Commission ⁽²⁾. Toutefois, dans certaines situations, une qualité d'air pour laquelle le nombre de particules et la numération de colonies microbiennes correspondent à ceux de la classe A n'est pas appropriée. Dans ce cas, il y a lieu de prouver, documents à l'appui, que l'environnement choisi garantit la qualité et la sécurité requises pour le type de tissus/cellules, de processus et d'application humaine concerné.
- (6) Il convient que le champ d'application de la présente directive englobe la qualité et la sécurité des tissus et cellules d'origine humaine pendant la codification, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution à l'établissement de soins où ils seront appliqués au corps humain. En revanche, la directive ne doit pas s'étendre à l'application humaine de ces tissus et cellules (notamment la chirurgie implantatoire, la perfusion, l'insémination ou le transfert embryonnaire). Les dispositions de la présente directive concernant la traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves s'appliquent également au don, à l'obtention et au contrôle des tissus et cellules d'origine humaine, régis par la directive 2006/17/CE de la Commission ⁽³⁾.
- (7) L'utilisation de tissus et de cellules dans des applications humaines comporte un risque de transmission de maladies ainsi que le risque de provoquer d'autres effets préjudiciables pour les receveurs. Pour surveiller et réduire ces effets, il y a lieu de définir des exigences de traçabilité spécifiques et une procédure communautaire pour la notification des réactions et incidents indésirables graves.

⁽¹⁾ JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

⁽²⁾ <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm> et JO L 262 du 14.10.2003, p. 22.

⁽³⁾ JO L 38 du 9.2.2006, p. 40.

- (8) Les suspicions de cas de réactions indésirables graves, chez le donneur ou le receveur, et les incidents indésirables graves survenant entre le don et la distribution des tissus et des cellules, qui sont susceptibles d'influer sur la qualité et la sécurité des tissus et des cellules et qui sont imputables à l'obtention (y compris l'évaluation et la sélection du donneur), au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine doivent être notifiés sans délai à l'autorité compétente.
- (9) Des réactions indésirables graves peuvent être détectées pendant ou après l'obtention chez des donneurs vivants ou pendant ou après l'application humaine. Elles doivent être signalées à l'établissement de tissus concerné pour investigation ultérieure et notification à l'autorité compétente. Cela ne doit pas empêcher les organismes d'obtention ou les organismes responsables de l'application humaine d'aviser eux aussi directement l'autorité compétente, s'ils le souhaitent. La présente directive doit définir les données minimales devant être communiquées à l'autorité compétente, sans préjudice de la faculté des États membres de maintenir ou d'instaurer, sur leur territoire, des mesures de protection plus strictes qui respectent les dispositions du traité.
- (10) Pour réduire autant que possible les coûts de transmission, éviter les doublons et augmenter l'efficacité administrative, il convient d'utiliser des technologies modernes et des solutions d'administration en ligne pour l'accomplissement des tâches liées à la transmission et au traitement des informations. Ces technologies doivent reposer sur un format d'échange standard, au moyen d'un système se prêtant à la gestion des données de référence.
- (11) Pour faciliter la traçabilité et l'information concernant les principales caractéristiques et propriétés des tissus et des cellules, il est nécessaire de définir les données de base qui devront figurer dans un code européen unique.
- (12) La présente directive respecte les droits fondamentaux et observe les principes reconnus, en particulier, par la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne.
- (13) Les mesures prévues par la présente directive sont conformes à l'avis du comité institué par l'article 29 de la directive 2004/23/CE,
- a) des tissus et cellules d'origine humaine destinés à des applications humaines, et
- b) des produits préparés à partir de tissus et cellules d'origine humaine et destinés à des applications humaines, lorsque ces produits ne relèvent pas d'autres directives.
2. Les dispositions figurant aux articles 5 à 9 de la présente directive, concernant la traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves, s'appliquent également au don, à l'obtention et au contrôle des tissus et cellules d'origine humaine.

Article 2

Définitions

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- a) «cellules reproductrices»: tous les tissus et cellules destinés à être utilisés à des fins de procréation assistée;
- b) «don entre partenaires»: un don de cellules reproductrices entre un homme et une femme qui déclarent entretenir une relation physique intime;
- c) «système de qualité»: la structure organisationnelle, les responsabilités, procédures, processus et ressources définis pour la mise en œuvre de la gestion de la qualité et incluant toutes les activités contribuant à la qualité, directement ou indirectement;
- d) «gestion de la qualité»: les actions coordonnées visant à diriger et à contrôler un organisme en ce qui concerne la qualité;
- e) «modes opératoires normalisés (MON)»: les instructions écrites décrivant les étapes d'un processus spécifique, y compris le matériel et les méthodes utilisés et le produit final attendu;
- f) «validation» (ou «qualification» pour l'équipement ou l'environnement): le fait d'apporter la preuve, documents à l'appui, qu'un processus, équipement ou partie d'équipement ou environnement spécifique permettra, avec un degré de certitude élevé, de fabriquer invariablement un produit conforme à ses spécifications et qualités déterminées au préalable; un processus est validé pour évaluer le fonctionnement d'un système sur la base de son efficacité par rapport à son utilisation prévue;

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

Champ d'application

1. La présente directive s'applique à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution:

- g) «traçabilité»: la capacité de localiser et d'identifier le tissu/la cellule à toutes les étapes du processus, depuis l'obtention jusqu'à la distribution au receveur ou la destruction, en passant par la transformation, le contrôle et le stockage; cela implique la capacité d'identifier le donneur et l'établissement de tissus ou le local de production qui reçoivent, transforment ou stockent les tissus/cellules, et la capacité d'identifier le(s) receveur(s) dans le(s) service(s) de soins appliquant les tissus/cellules à ce(s) dernier(s); la traçabilité couvre également la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant des produits et des matériaux entrant en contact avec ces tissus/cellules;
- h) «critique»: qui peut avoir un effet sur la qualité et/ou la sécurité des tissus et cellules ou entre en contact avec ceux-ci;
- i) «organisme d'obtention»: un établissement de soins, un service hospitalier ou un autre organisme qui intervient dans l'obtention de tissus et cellules d'origine humaine et qui peut ne pas être agréé, désigné, autorisé ou titulaire d'une licence en tant qu'établissement de tissus;
- j) «organisme responsable de l'application humaine»: un établissement de soins, un service hospitalier ou un autre organisme qui effectue l'application humaine des tissus et cellules d'origine humaine.
- b) les organismes responsables de l'application humaine disposent des procédures nécessaires pour conserver l'enregistrement des données relatives aux tissus et cellules appliqués et pour notifier sans délai aux établissements de tissus toute réaction indésirable grave observée au cours ou à la suite de l'application clinique et susceptible d'être liée à la qualité et à la sécurité des tissus et des cellules;
- c) les établissements de tissus qui distribuent des tissus et cellules destinés à des applications humaines informent l'organisme responsable de l'application humaine des modalités selon lesquelles il doit notifier les réactions indésirables graves visées au point b).

2. Les États membres veillent à ce que les établissements de tissus:

- a) disposent des procédures nécessaires pour communiquer sans délai à l'autorité compétente toutes les informations utiles disponibles concernant les suspicions de cas de réactions indésirables graves, visées au paragraphe 1, points a) et b);
- b) disposent des procédures nécessaires pour communiquer sans délai à l'autorité compétente la conclusion de l'investigation visant à analyser la cause et les conséquences.

Article 3

Exigences en matière d'agrément, de désignation, d'autorisation ou de délivrance de licence pour les établissements de tissus

Les établissements de tissus sont tenus de satisfaire aux exigences énoncées à l'annexe I.

Article 4

Exigences en matière d'agrément, de désignation, d'autorisation ou de délivrance de licence pour les processus de préparation des tissus et des cellules

Les processus de préparation réalisés dans les établissements de tissus doivent être conformes aux exigences énoncées à l'annexe II.

Article 5

Notification des réactions indésirables graves

1. Les États membres veillent à ce que:

- a) les organismes d'obtention disposent des procédures nécessaires pour enregistrer les tissus et cellules obtenus et pour notifier sans délai aux établissements de tissus toute réaction indésirable grave observée chez le donneur vivant et susceptible d'influer sur la qualité et la sécurité des tissus et des cellules;
- b) les établissements de tissus avisent l'autorité compétente des mesures prises en ce qui concerne d'autres tissus et cellules impliqués qui ont été distribués pour des applications humaines;
- c) les établissements de tissus communiquent la conclusion de l'investigation à l'autorité compétente en fournissant au minimum les informations présentées à l'annexe III, partie B.

*Article 6***Notification des incidents indésirables graves**

1. Les États membres veillent à ce que:
 - a) les organismes d'obtention et les établissements de tissus disposent des procédures nécessaires pour enregistrer et notifier sans délai aux établissements de tissus tout incident indésirable grave survenant au cours de l'obtention et susceptible d'influer sur la qualité et/ou la sécurité des tissus et cellules d'origine humaine;
 - b) les organismes responsables de l'application humaine disposent des procédures nécessaires pour notifier sans délai aux établissements de tissus tout incident indésirable grave qui pourrait influencer sur la qualité et la sécurité des tissus et des cellules;
 - c) les établissements de tissus informent l'organisme responsable de l'application humaine des modalités selon lesquelles il doit leur signaler les incidents indésirables graves qui pourraient influencer sur la qualité et la sécurité des tissus et des cellules.
2. Dans le cas de la procréation assistée, tout type de mauvaise identification ou de confusion concernant un gamète ou un embryon est considéré comme un incident indésirable grave. L'ensemble des personnes ou organismes d'obtention ou organismes responsables de l'application humaine qui posent des actes de procréation assistée signalent de tels incidents aux établissements de tissus fournisseurs, pour investigation et notification à l'autorité compétente.
3. Les États membres veillent à ce que les établissements de tissus:
 - a) disposent des procédures nécessaires pour communiquer sans délai à l'autorité compétente toutes les informations utiles disponibles concernant les suspicions de cas d'incidents indésirables graves, visés au paragraphe 1, points a) et b);
 - b) disposent des procédures nécessaires pour communiquer sans délai à l'autorité compétente la conclusion de l'investigation visant à analyser la cause et les conséquences.
4. Les États membres veillent à ce que:
 - a) la personne responsable visée à l'article 17 de la directive 2004/23/CE communique à l'autorité compétente les informations figurant dans la notification présentée à l'annexe IV, partie A;
 - b) les établissements de tissus évaluent les incidents indésirables graves pour déterminer les causes évitables pendant le processus;

- c) les établissements de tissus communiquent la conclusion de l'investigation à l'autorité compétente en fournissant au minimum les informations présentées à l'annexe IV, partie B.

*Article 7***Rapports annuels**

1. Les États membres présentent à la Commission, au plus tard le 30 juin de l'année suivant celle considérée, un rapport annuel sur les notifications de réactions et d'incidents indésirables graves transmises à l'autorité compétente. La Commission adresse une synthèse de ces rapports aux autorités compétentes des États membres. L'autorité compétente met ce rapport à la disposition des établissements de tissus.
2. La transmission des données est effectuée suivant les spécifications relatives au format d'échange des données figurant à l'annexe V, parties A et B, et porte sur toutes les informations nécessaires pour identifier l'expéditeur et tenir à jour les données de référence le concernant.

*Article 8***Communication d'informations entre les autorités compétentes et à la Commission**

Les États membres veillent à ce que leurs autorités compétentes se communiquent et communiquent à la Commission toutes les informations relatives aux réactions et incidents indésirables graves nécessaires pour garantir que des mesures adéquates sont prises.

*Article 9***Traçabilité**

1. Les établissements de tissus doivent disposer de systèmes précis et efficaces pour identifier et étiqueter de manière unique les cellules/tissus reçus et distribués.
2. Les établissements de tissus et les organismes responsables de l'application humaine conservent les données mentionnées à l'annexe VI sur un support approprié et lisible pendant au moins trente ans.

*Article 10***Système de codification européen**

1. Un code d'identification européen unique est attribué à tous les produits de l'établissement de tissus et cellules, quels qu'ils soient, afin de garantir une identification adéquate du donneur et la traçabilité de tous les produits de l'établissement de tissus et cellules et de fournir des informations sur les principales caractéristiques et propriétés des tissus et des cellules. Le code comprend au minimum les informations mentionnées à l'annexe VII.
2. Le paragraphe 1 ne s'applique pas aux dons de cellules reproductrices entre partenaires.

*Article 11***Transposition**

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 1^{er} septembre 2007. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions ainsi qu'un tableau de correspondance entre ces dispositions et la présente directive.

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à l'article 10 de la présente directive au plus tard le 1^{er} septembre 2008.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine couvert par la présente directive.

*Article 12***Entrée en vigueur**

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

*Article 13***Destinataires**

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 24 octobre 2006.

Par la Commission
Markos KYPRIANOU
Membre de la Commission

ANNEXE I

Exigences visées à l'article 3 en matière d'agrément, de désignation, d'autorisation ou de délivrance de licence pour les établissements de tissus**A. ORGANISATION ET GESTION**

1. Il y a lieu de nommer une personne responsable, dotée des qualifications et des responsabilités prévues à l'article 17 de la directive 2004/23/CE.
2. Chaque établissement de tissus doit disposer d'une structure organisationnelle et de procédures opérationnelles adaptées aux activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé; il doit exister un organigramme définissant clairement les liens de responsabilité et les rapports hiérarchiques.
3. Chaque établissement de tissus doit pouvoir s'adresser à un médecin agréé, désigné pour donner des conseils sur les activités médicales de l'établissement, telles que la sélection des donneurs, l'examen des résultats cliniques relatifs aux tissus et cellules appliqués ou les relations éventuelles avec les cliniciens utilisateurs, et pour exercer une surveillance sur ces activités.
4. Un système documenté de gestion de la qualité doit être appliqué aux activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé, conformément aux normes fixées par la présente directive.
5. Il y a lieu de veiller à ce que les risques inhérents à l'utilisation et à la manipulation de matière biologique soient identifiés et réduits autant que possible, tout en maintenant une qualité et une sécurité adéquates pour l'usage auquel les tissus et les cellules sont destinés. Font notamment partie de ces risques ceux liés aux procédures, à l'environnement et à l'état de santé du personnel propres à l'établissement de tissus.
6. Les accords conclus entre les établissements de tissus et les tiers doivent être conformes à l'article 24 de la directive 2004/23/CE. Les accords passés avec des tiers doivent préciser les modalités de la relation et les responsabilités, ainsi que les protocoles à suivre pour satisfaire à la spécification de performance requise.
7. Il doit exister un système documenté, contrôlé par la personne responsable et servant à confirmer que les tissus et/ou cellules satisfont à des spécifications appropriées en matière de sécurité et de qualité, pour leur libération et leur distribution.
8. En cas de cessation d'activités, les accords conclus et les procédures adoptées conformément à l'article 21, paragraphe 5, de la directive 2004/23/CE incluent les données de traçabilité et les informations concernant la qualité et la sécurité des tissus et des cellules.
9. Il doit exister un système documenté garantissant l'identification de chaque unité de tissu ou cellules à toutes les étapes des activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé.

B. PERSONNEL

1. Le personnel des établissements de tissus doit être disponible en nombre suffisant et être qualifié pour les tâches à effectuer. La compétence du personnel doit être évaluée à des intervalles appropriés, précisés dans le système de qualité.
2. Il doit exister des descriptions de poste claires, documentées et actualisées pour tous les membres du personnel. Leurs tâches, leurs fonctions et leur responsabilité doivent être clairement documentées et bien comprises.
3. Le personnel doit bénéficier d'une formation initiale/de base et d'une formation de mise à jour lorsqu'une modification des procédures ou une évolution des connaissances scientifiques l'exige, et se voir offrir des propositions appropriées de perfectionnement professionnel dans le domaine considéré. Le programme de formation doit assurer et prouver par des documents que chaque individu:
 - a) a apporté la preuve de sa compétence dans l'exécution des tâches qui lui sont assignées;
 - b) possède une connaissance et une compréhension adéquates des principes et processus scientifiques/techniques correspondant aux tâches qui lui incombent;

- c) comprend le cadre organisationnel, le système de qualité et les règles de santé et de sécurité de l'établissement dans lequel il travaille; et
- d) est dûment informé du contexte éthique, juridique et réglementaire plus large dans lequel son travail s'inscrit.

C. ÉQUIPEMENT ET MATÉRIELS

1. L'ensemble de l'équipement et du matériel doit être conçu et entretenu de telle sorte qu'il convienne à l'usage auquel il est destiné et doit réduire autant que possible tout risque pour les receveurs et/ou le personnel.
2. Tous les équipements et dispositifs techniques critiques doivent être identifiés et validés, et faire l'objet de contrôles réguliers et d'un entretien préventif, conformément aux instructions des fabricants. Lorsque l'équipement ou les matériels concernent des paramètres critiques de transformation ou de conservation (par exemple température, pression, comptage des particules, niveaux de contamination microbienne), ils doivent être identifiés comme tels et faire l'objet d'une surveillance, d'alertes, d'alarmes et de mesures correctives appropriées, le cas échéant, pour détecter les dysfonctionnements et les défauts et garantir le maintien des paramètres critiques dans des limites acceptables à tout moment. Tous les équipements dotés d'une fonction de mesure critique doivent être étalonnés sur la base d'une norme identifiable, s'il en existe une.
3. Les équipements neufs et réparés doivent être testés à l'installation et être validés avant utilisation. Les résultats des tests doivent être documentés.
4. L'entretien et la réparation, le nettoyage, la désinfection et l'assainissement de tous les équipements critiques doivent être effectués régulièrement et enregistrés en conséquence.
5. Il doit exister des procédures pour le fonctionnement de chaque partie d'équipement critique, détaillant la marche à suivre en cas de dysfonctionnement ou de panne.
6. Les procédures relatives aux activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé doivent décrire de façon détaillée les caractéristiques de tous les matériels et réactifs critiques utilisés. Des spécifications doivent notamment être définies pour les additifs (solutions, par exemple) et les matériaux d'emballage. Les réactifs et matériels critiques doivent satisfaire à des exigences et caractéristiques documentées et, le cas échéant, aux exigences de la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ⁽¹⁾ et de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ⁽²⁾.

D. INSTALLATIONS/LOCAUX

1. Les établissements de tissus doivent disposer d'installations adaptées à l'exécution des activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé, conformément aux normes fixées par la présente directive.
2. Lorsque ces activités comprennent la transformation de tissus et cellules exposés à l'environnement, elles doivent se dérouler dans un environnement présentant une qualité d'air et une propreté déterminées afin de réduire autant que possible le risque de contamination, y compris la contamination croisée entre les dons. L'efficacité de ces mesures doit être validée et contrôlée.
3. Sauf dispositions contraires au point 4, lorsque les tissus ou cellules sont exposés à l'environnement au cours de leur transformation, sans qu'il y ait de procédé d'inactivation microbienne ultérieure, il y a lieu d'assurer une qualité d'air se caractérisant par un nombre de particules et une numération de colonies microbiennes équivalents à ceux de la classe A, telle que définie à l'annexe 1 de l'actuel guide européen des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et dans la directive 2003/94/CE; l'environnement doit, quant à lui, être adapté à la transformation du tissu ou de la cellule concerné, mais doit être au moins équivalent à la classe D des BPF en ce qui concerne les nombres de particules et les numérations microbiennes.
4. Un environnement moins strict que celui précisé au point 3 est acceptable:
 - a) lorsqu'un procédé validé d'inactivation microbienne ou de stérilisation dans le récipient final est utilisé;
 - b) lorsqu'il est démontré que l'exposition à un environnement de classe A a un effet néfaste sur les propriétés requises du tissu ou de la cellule concerné;

⁽¹⁾ JO L 169 du 12.7.1993, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1882/2003 du Parlement européen et du Conseil (JO L 284 du 31.10.2003, p. 1).

⁽²⁾ JO L 331 du 7.12.1998, p. 1. Directive modifiée par le règlement (CE) n° 1882/2003.

- c) lorsqu'il est démontré que le mode et la voie d'application du tissu ou de la cellule au receveur comportent un risque de transmission d'une infection bactérienne ou fongique au receveur sensiblement inférieur à celui présenté par une transplantation cellulaire ou tissulaire;
 - d) ou lorsqu'il n'est pas possible techniquement d'exécuter le processus requis dans un environnement de classe A (par exemple en raison de la nécessité de disposer, dans la zone de transformation, d'un équipement spécifique qui n'est pas pleinement compatible avec la classe A).
5. Dans les situations décrites au point 4, lettres a) à d), l'environnement doit être précisé. Il y a lieu de prouver, documents à l'appui, que l'environnement choisi garantit la qualité et la sécurité requises, du moins compte tenu de l'usage prévu, du mode d'application et de l'état immunitaire du receveur. Des vêtements et un équipement de protection individuelle et d'hygiène appropriés, de même que des instructions écrites en matière d'hygiène et d'habillement, doivent être mis à disposition dans chaque service concerné au sein de l'établissement de tissus.
 6. Lorsque les activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé impliquent le stockage de tissus et de cellules, il y a lieu de déterminer les conditions de stockage indispensables pour préserver les propriétés requises des tissus et des cellules, y compris les paramètres clés tels que la température, l'humidité ou la qualité d'air.
 7. Les paramètres critiques (température, humidité, qualité d'air, etc.) doivent être contrôlés, surveillés et enregistrés pour faire la preuve de leur conformité avec les conditions de stockage précisées.
 8. Les locaux de stockage doivent assurer une séparation et une distinction claires entre les tissus et cellules avant libération/en quarantaine et ceux qui sont libérés ou rejetés, afin de prévenir toute confusion et contamination croisée entre eux. Il y a lieu de prévoir, dans les espaces de stockage des matières sous quarantaine ou libérées, des zones de séparation physique ou des dispositifs de stockage ou d'isolement sécurisés, pour détenir certains tissus et cellules prélevés selon des critères spéciaux.
 9. L'établissement de tissus doit disposer de règles et procédures écrites pour le contrôle de l'accès aux locaux, le nettoyage et l'entretien, l'élimination des déchets et la réorganisation des services en cas d'urgence.

E. DOCUMENTATION ET ENREGISTREMENTS

1. Il y a lieu de mettre en place un système se caractérisant par une documentation clairement définie et efficace, un enregistrement des données et des registres corrects, ainsi que des modes opératoires normalisés (MON) autorisés, pour les activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé. Les documents doivent être revus régulièrement et être conformes aux normes établies par la présente directive. Le système doit garantir la standardisation des travaux effectués et la possibilité de retracer toutes les étapes, à savoir la codification, l'éligibilité du donneur, l'obtention, la transformation, la conservation, le stockage, le transport, la distribution ou l'élimination, y compris les aspects liés au contrôle de la qualité et à l'assurance qualité.
2. Pour toute activité critique, les matériels, l'équipement et le personnel concernés doivent être identifiés et documentés.
3. Dans les établissements de tissus, toute modification des documents doit être contrôlée, datée, approuvée, documentée et exécutée sans retard par le personnel autorisé.
4. Une procédure de contrôle des documents doit être mise en place pour assurer l'historique des réexamens et modifications de documents et pour garantir que seules les versions actuelles des documents sont utilisées.
5. Il doit être démontré que les données enregistrées sont fiables et constituent une représentation fidèle des résultats.
6. Les données enregistrées doivent être lisibles et indélébiles. Elles peuvent être écrites à la main ou transférées sur un autre système validé, tel qu'un ordinateur ou un microfilm.
7. Sans préjudice de l'article 9, paragraphe 2, toutes les données enregistrées, y compris les données de base, qui sont critiques pour la sécurité et la qualité des tissus et des cellules doivent être conservées de telle sorte que l'accès à ces données soit garanti pendant au moins dix ans après la date d'expiration, l'utilisation clinique ou l'élimination.
8. Les enregistrements doivent satisfaire aux exigences de confidentialité définies à l'article 14 de la directive 2004/23/CE. L'accès aux registres et aux données doit être limité aux personnes autorisées par la personne responsable, ainsi qu'à l'autorité compétente, dans le cadre de l'application de mesures d'inspection et de contrôle.

F. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

1. Il y a lieu de mettre en place un système d'audit des activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé. Des personnes formées et compétentes doivent effectuer ces audits de manière indépendante, au moins tous les deux ans, afin de s'assurer du respect des protocoles approuvés et des exigences réglementaires. Les résultats et les mesures correctives doivent être documentés.
 2. Tout manquement au respect des exigences prévues par les standards de qualité et de sécurité doit donner lieu à des investigations documentées, assorties d'une décision sur d'éventuelles mesures correctives et préventives. Le sort réservé aux tissus et cellules non conformes doit être décidé conformément aux procédures écrites, sous le contrôle de la personne responsable, et enregistré. Tous les tissus et cellules concernés doivent être identifiés et comptabilisés.
 3. Les mesures correctives doivent être documentées, mises en œuvre et menées à terme efficacement et dans des délais appropriés. Il conviendra d'évaluer l'efficacité des mesures préventives et correctives, après leur application.
 4. L'établissement de tissus devra mettre en place des processus permettant d'évaluer l'efficacité du système de gestion de la qualité, afin de garantir une amélioration systématique et permanente de celui-ci.
-

ANNEXE II

Exigences visées à l'article 4 pour l'autorisation des processus de préparation des tissus et des cellules dans les établissements de tissus

L'autorité compétente doit autoriser chaque procédé de préparation de tissus et de cellules après évaluation des critères de sélection des donneurs, des procédures d'obtention, des protocoles relatifs à chaque étape du procédé, des critères de gestion de la qualité, et des critères quantitatifs et qualitatifs finaux applicables aux tissus et aux cellules. Cette évaluation doit satisfaire au minimum aux exigences énoncées dans la présente annexe.

A. RÉCEPTION À L'ÉTABLISSEMENT DE TISSUS

Les tissus et cellules prélevés doivent, au moment de leur réception par l'établissement de tissus, être conformes aux exigences définies dans la directive 2006/17/CE.

B. TRANSFORMATION

Lorsque les activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé impliquent la transformation de tissus et de cellules, les procédures suivies par l'établissement de tissus doivent satisfaire aux critères énoncés ci-après.

1. Les procédés critiques de transformation doivent être validés et ne peuvent rendre les tissus ou cellules cliniquement inefficaces ou nocifs pour le receveur. Cette validation peut reposer sur des études réalisées par l'établissement lui-même ou sur des données provenant d'études publiées ou, pour les procédés de transformation utilisés depuis longtemps, sur une évaluation rétrospective des résultats cliniques relatifs aux tissus fournis par l'établissement.
2. Il y a lieu de démontrer que le procédé validé peut être appliqué de manière systématique et efficace par le personnel, dans l'environnement offert par l'établissement de tissus.
3. Les procédures doivent être documentées dans des MON, qui doivent être conformes à la méthode validée et aux normes établies par la présente directive, en application de l'annexe I E, points 1 à 4.
4. Il faut garantir que tous les processus sont exécutés suivant les MON approuvés.
5. Lorsque les tissus/cellules sont soumis à un procédé d'inactivation microbienne, ce dernier doit être désigné expressément, documenté et validé.
6. Avant d'opérer un quelconque changement significatif dans la transformation, il y a lieu de valider et de documenter le procédé modifié.
7. Il y a lieu de soumettre les procédés de transformation à des évaluations critiques régulières, pour s'assurer qu'ils continuent à donner les résultats escomptés.
8. Les procédures d'élimination de tissus et cellules doivent empêcher la contamination d'autres dons et produits, de l'environnement de transformation et du personnel. Ces procédures doivent être conformes aux dispositions nationales.

C. STOCKAGE ET LIBÉRATION DES PRODUITS

Lorsque les activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé impliquent le stockage et la libération de tissus et de cellules, les procédures autorisées suivies par l'établissement de tissus doivent satisfaire aux critères énoncés ci-après.

1. Le temps de stockage maximal doit être précisé pour chaque type de condition de stockage. La période choisie doit être liée, entre autres, à la détérioration possible des propriétés requises pour les tissus et les cellules.
2. Il y a lieu de mettre en place un système d'inventaire des tissus et/ou cellules, pour assurer qu'ils ne puissent être libérés avant que toutes les exigences énoncées dans la présente directive soient satisfaites. Il doit exister un mode opératoire normalisé décrivant de façon détaillée les conditions, les responsabilités et les procédures pour la libération des tissus et des cellules en vue de leur distribution.

3. Le système d'identification des tissus et des cellules à toutes les phases de la transformation dans l'établissement de tissus doit clairement distinguer les produits libérés des produits non libérés (en quarantaine) ou rejetés.
4. L'enregistrement des données doit démontrer que toutes les spécifications appropriées sont respectées avant la libération des tissus et des cellules et, en particulier, que tous les formulaires de déclaration en vigueur, ainsi que les dossiers médicaux, les dossiers relatifs à la transformation et les résultats de tests concernés ont été vérifiés, selon une procédure écrite, par une personne habilitée à effectuer cette tâche par la personne responsable visée à l'article 17 de la directive 2004/23/CE. Si un système informatique est utilisé pour rendre les résultats du laboratoire, un chemin d'accès doit indiquer la personne qui était chargée de leur divulgation.
5. Une évaluation des risques documentée, approuvée par la personne responsable définie à l'article 17 de la directive 2004/23/CE, doit être entreprise pour déterminer le sort réservé à tous les tissus et cellules stockés, après l'instauration de tout nouveau critère de sélection des donneurs, d'une modification dans les analyses à effectuer ou de toute modification significative d'une étape quelconque de la transformation qui renforce la sécurité ou la qualité.

D. DISTRIBUTION ET RAPPEL

Lorsque les activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé impliquent la distribution de tissus et de cellules, les procédures autorisées suivies par l'établissement de tissus doivent satisfaire aux critères énoncés ci-après.

1. Les conditions de transport critiques, telles que la température et la durée maximale, doivent être définies de telle sorte que les propriétés requises des tissus et des cellules soient préservées.
2. Le conditionnement/l'emballage doit être sécurisé et assurer le maintien des tissus et des cellules dans les conditions déterminées. Tous les conditionnements et emballages doivent être validés pour l'usage auxquels ils sont destinés.
3. Si la distribution est confiée par contrat à un tiers, elle doit donner lieu à une convention écrite garantissant le maintien des conditions requises.
4. L'établissement de tissus doit comprendre parmi son personnel des personnes habilitées à juger de la nécessité d'un rappel, ainsi qu'à entreprendre et coordonner les actions nécessaires.
5. Il y a lieu de prévoir une procédure de rappel efficace, comprenant une description des responsabilités et des mesures à prendre. Parmi ces mesures figure la notification à l'autorité compétente.
6. Les mesures doivent être prises dans des délais donnés et consistent notamment à retracer le circuit de tous les tissus et cellules concernés. Le cas échéant, elles doivent comporter une enquête ascendante ou rétrospective. Ces démarches ont pour but d'identifier tout donneur qui aurait pu contribuer à provoquer la réaction chez le receveur et de retrouver les tissus et cellules existants provenant de ce donneur, ainsi que d'avertir les destinataires et les receveurs de tissus et cellules prélevés sur le même donneur d'un éventuel danger.
7. Des procédures doivent être mises en place pour le traitement des demandes de tissus et de cellules. Les règles d'attribution des tissus et cellules à certains patients ou établissements de soins doivent être documentées et mises à la disposition de ces parties, sur demande.
8. Un système documenté doit être mis en place pour le traitement des produits retournés, y compris les critères qui président à leur inscription dans l'inventaire, le cas échéant.

E. ÉTIQUETAGE FINAL EN VUE DE LA DISTRIBUTION

1. Le conditionnement primaire des tissus/cellules doit porter les mentions suivantes:
 - a) le type de tissus/cellules, le numéro ou code d'identification des tissus/cellules, et le lot ou numéro de lot, le cas échéant;
 - b) l'identification de l'établissement de tissus;
 - c) la date d'expiration;

- d) en cas de don autologue, il y a lieu de l'indiquer (pour usage autologue uniquement) et d'identifier le donneur/receveur;
- e) en cas de don destiné à un receveur déterminé, l'étiquette doit identifier le receveur désigné;
- f) lorsqu'il est avéré que des tissus/cellules sont positifs pour un marqueur de maladie infectieuse, il y a lieu d'ajouter la mention «RISQUE BIOLOGIQUE».

Si l'une des informations prévues aux points d) et e) ci-dessus ne peut être mentionnée sur l'étiquette du conditionnement primaire, elle doit être indiquée sur une feuille distincte accompagnant ce dernier. Cette feuille doit être fixée au conditionnement primaire de telle sorte qu'ils restent ensemble.

2. Les informations mentionnées ci-après doivent figurer sur l'étiquette ou dans les documents d'accompagnement:

- a) description (définition) et, si nécessaire, dimensions du produit tissulaire ou cellulaire;
- b) morphologie et données fonctionnelles, le cas échéant;
- c) date de distribution des tissus/cellules;
- d) tests biologiques effectués sur le donneur et résultats;
- e) recommandations en matière de stockage;
- f) instructions relatives à l'ouverture du conditionnement et de l'emballage, ainsi qu'à toute manipulation/reconstitution nécessaire;
- g) date d'expiration après ouverture/manipulation;
- h) instructions relatives à la notification des réactions et/ou incidents indésirables graves prévue aux articles 5 et 6;
- i) présence de résidus potentiellement nocifs (antibiotiques, oxyde d'éthylène, etc.).

F. ÉTIQUETAGE EXTÉRIEUR DU RÉCIPIENT DE TRANSPORT

Pour le transport, le conditionnement primaire doit être placé dans un récipient de transport sur lequel doit être apposée une étiquette comportant au minimum les informations suivantes:

- a) l'identification de l'établissement de tissus expéditeur, comprenant une adresse et un numéro de téléphone;
- b) l'identification de l'organisme responsable de l'application humaine destinataire, comprenant une adresse et un numéro de téléphone;
- c) l'indication que le récipient de transport contient des tissus/cellules d'origine humaine et la mention «FRAGILE»;
- d) lorsque la fonction de la greffe exige des cellules vivantes, telles que des cellules souches, des gamètes et des embryons, il y a lieu d'ajouter la mention «NE PAS IRRADIER»;
- e) les conditions de transport recommandées (par exemple tenir au frais, en position debout, etc.);
- f) les consignes de sécurité / la méthode de refroidissement (le cas échéant).

ANNEXE III

NOTIFICATION DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES

PARTIE A

Notification rapide de la suspicion de cas de réactions indésirables graves

| |
|--|
| Établissement de tissus |
| Identification du rapport |
| Date de notification (année/mois/jour) |
| Personne concernée (receveur ou donneur) |
| Date et lieu de l'obtention ou de l'application humaine (année/mois/jour) |
| Numéro d'identification unique du don |
| Date de la suspicion du cas de réaction indésirable grave (année/mois/jour) |
| Type de tissus/cellules intervenant dans la suspicion du cas de réaction indésirable |
| Type de suspicion de cas de réaction(s) indésirable(s) grave(s) |

PARTIE B

Conclusions de l'investigation sur les réactions indésirables graves

| |
|--|
| Établissement de tissus |
| Identification du rapport |
| Date de confirmation (année/mois/jour) |
| Date de la réaction indésirable grave (année/mois/jour) |
| Numéro d'identification unique du don |
| Confirmation de la réaction indésirable grave (oui/non) |
| Modification du type de réaction indésirable grave (oui/non) Si oui, préciser |
| Évolution clinique (lorsqu'elle est connue) <ul style="list-style-type: none">— Rétablissement complet— Séquelles mineures— Séquelles graves— Décès |
| Résultat de l'investigation et conclusions finales |
| Recommandations de mesures préventives et correctives |

ANNEXE IV

NOTIFICATION DES INCIDENTS INDÉSIRABLES GRAVES

PARTIE A

Notification rapide de la suspicion de cas d'incidents indésirables graves

| | | | | |
|---|----------------------------|-----------------------|----------------|------------------|
| Établissement de tissus | | | | |
| Identification du rapport | | | | |
| Date de notification (année/mois/jour) | | | | |
| Date de l'incident indésirable grave (année/mois/jour) | | | | |
| Incident indésirable grave pouvant nuire à la qualité et à la sécurité des tissus/cellules en raison d'un problème lié: | Précisions | | | |
| | Défaut des tissus/cellules | Équipement défectueux | Erreur humaine | Autre (préciser) |
| à l'obtention | | | | |
| au contrôle | | | | |
| au transport | | | | |
| à la transformation | | | | |
| au stockage | | | | |
| à la distribution | | | | |
| aux matériels | | | | |
| à un autre facteur (préciser) | | | | |

PARTIE B

Conclusions de l'investigation sur les incidents indésirables graves

| |
|--|
| Établissement de tissus |
| Identification du rapport |
| Date de confirmation (année/mois/jour) |
| Date de l'incident indésirable grave (année/mois/jour) |
| Analyse des principales causes (détails) |
| Mesures correctives mises en place (détails) |

ANNEXE V

FORMULAIRE DE NOTIFICATION ANNUELLE

PARTIE A

Formulaire de notification annuelle des réactions indésirables graves

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pays notificateur | | | |
| Période de référence 1 ^{er} janvier-31 décembre (<i>année</i>) | | | |
| Nombre de réactions indésirables graves par type de tissu/cellule (ou de produit en contact avec les tissus/cellules) | | | |
| | Type de tissu/cellule (ou de produit en contact avec les tissus/cellules) | Nombre de réactions indésirables graves | Nombre total de tissus/cellules de ce type distribués (s'il est disponible) |
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| ... | | | |
| Total | | | |
| Nombre total de tissus et cellules distribués (y compris les types de tissus et cellules pour lesquels aucune réaction indésirable grave n'a été notifiée): | | | |
| Nombre de receveurs concernés (nombre total de receveurs): | | | |
| Nature des réactions indésirables graves notifiées | | Nombre total de réactions indésirables graves | |
| Transmission d'une infection bactérienne | | | |
| Transmission d'une infection virale | VHB | | |
| | VHC | | |
| | VIH 1/2 | | |
| | Autre (<i>préciser</i>) | | |
| Transmission d'une infection parasitaire | Paludisme | | |
| | Autre (<i>préciser</i>) | | |
| Transmission d'affections malignes | | | |
| Transmission d'autres affections | | | |
| Autres réactions graves (<i>préciser</i>) | | | |

PARTIE B

Formulaire de notification annuelle des incidents indésirables graves

| | | | | |
|---|--|---|------------------------------------|---------------------------|
| Pays notificateur | | | | |
| Période de référence 1 ^{er} janvier-31 décembre (<i>année</i>) | | | | |
| Nombre total de tissus et de cellules transformés | | | | |
| Nombre total des incidents indésirables graves susceptibles d'avoir nui à la qualité et à la sécurité des tissus et des cellules en raison d'un problème lié: | Précisions | | | |
| | Défaut des tissus / cellules (<i>préciser</i>) | Équipement défectueux (<i>préciser</i>) | Erreur humaine (<i>préciser</i>) | Autre (<i>préciser</i>) |
| à l'obtention | | | | |
| au contrôle | | | | |
| au transport | | | | |
| à la transformation | | | | |
| au stockage | | | | |
| à la distribution | | | | |
| aux matériels | | | | |
| à un autre facteur (<i>préciser</i>) | | | | |

ANNEXE VI

Informations sur les données minimales relatives au donneur/receveur à conserver conformément à l'article 9**A. PAR LES ÉTABLISSEMENTS DE TISSUS**

Identification du donneur

Identification du don, comprenant au minimum les éléments suivants:

- identification de l'organisme d'obtention ou de l'établissement de tissus,
- numéro d'identification unique du don,
- date de l'obtention,
- lieu de l'obtention,
- type de don (par exemple tissu unique/multi-tissus, usage autologue/allogénique, donneur vivant/décédé).

Identification du produit, comprenant au minimum les éléments suivants:

- identification de l'établissement de tissus,
- type de tissu/cellule/produit (nomenclature de base),
- numéro du groupe de lots (le cas échéant),
- numéro du sous-lot (le cas échéant),
- date d'expiration,
- statut des tissus/cellules (c'est-à-dire en quarantaine, prêt à l'emploi, etc.),
- description et origine du produit, étapes de transformation appliquées, matériaux et additifs entrant en contact avec les tissus/cellules et ayant un effet sur leur qualité et/ou sécurité,
- identification du lieu émettant l'étiquette finale.

Identification de l'application humaine, comprenant au minimum les éléments suivants:

- date de distribution ou d'élimination,
- identification du médecin ou de l'utilisateur final/lieu.

B. PAR LES ORGANISMES RESPONSABLES DE L'APPLICATION HUMAINE

- a) Identification de l'établissement de tissus fournisseur
 - b) Identification du médecin ou de l'utilisateur final/installation
 - c) Type de tissu/cellules
 - d) Identification du produit
 - e) Identification du receveur
 - f) Date de l'application
-

ANNEXE VII

Informations contenues dans le système de codification européen

- a) Identification du don:
- numéro d'identification unique,
 - identification de l'établissement de tissus.
- b) Identification du produit:
- code du produit (nomenclature de base),
 - numéro du sous-lot (le cas échéant),
 - date d'expiration.
-