

ADMINISTRATION

AUTORITÉS ADMINISTRATIVES INDÉPENDANTES ET ÉTABLISSEMENTS SOUS TUTELLE

AFSSAPS
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire

NOR : SASM1020261S

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,
Vu la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains ;
Vu la directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine ;
Vu la 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 ;
Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 1243-2 et L. 1245-6 ;
Vu l'arrêté du 1^{er} avril 1997 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques ;
Vu l'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques ;
Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine en date du 3 septembre 2010,

Décide :

Article 1^{er}

Les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire sont définies en annexe à la présente décision (1).

Article 2

Les établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique disposent d'un délai de six mois à compter de sa publication au *Journal officiel* de la République française pour se mettre en conformité avec la présente décision.

Article 3

I. – L'arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques est abrogé à l'issue du délai défini à l'article 2.

II. – L'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des

(1) L'annexe de cette décision paraîtra au *Bulletin officiel* du ministère de la santé sous le numéro 2010/11 du mois de novembre 2010.

fins thérapeutiques est abrogé, à l'issue du délai défini à l'article 2, à l'exception des dispositions communes relatives à l'étape du prélèvement et de la partie intitulée « II. – Bonnes pratiques de prélèvement ».

III. – Les dispositions du I.6 intitulé « Conditionnement initial et transport jusqu'à la banque de tissus » de l'arrêté du 1^{er} avril 1997 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques sont abrogées à l'issue du délai défini à l'article 2.

Article 4

Le directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques et le directeur de l'inspection et des établissements sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Saint-Denis, le 27 octobre 2010.

Le directeur général,
J. MARIMBERT

Règles de bonnes pratiques relatives aux activités de préparation, de conservation, de transport, de distribution et de cession des tissus, de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques

SOMMAIRE

Préambule

Glossaire

I. – SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

II. – PERSONNEL

II.1. – **Généralités**

II.2. – **Fonctions et responsabilités des postes clés**

II.3. – **Formation et habilitation**

II.4. – **Hygiène et sécurité du personnel**

III. – LOCAUX

III.1. – **Principes généraux**

III.2. – **Zones de réception et de distribution des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des PTC**

III.3. – **Zones de préparation des tissus ou des PTC**

III.3.1. – *Conception des zones classées*

III.3.1.1. – Méthodes et spécifications concernant les contrôles environnementaux des zones classées

III.3.1.1.1. – Contrôles particulières

III.3.1.1.2. – Contrôles microbiologiques

III.3.1.1.3. – Périodicité des contrôles environnementaux

III.4. – **Locaux de conservation et de stockage**

III.4.1. – *Généralités*

III.4.2. – *Locaux de conservation comportant des récipients cryogéniques contenant de l'azote*

III.4.3. – *Locaux de stockage*

III.5. – **Locaux du contrôle de la qualité des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC**

III.6. – **Locaux d'entreposage des déchets à risque biologique**

III.7. – **Locaux annexes**

IV. – MATÉRIEL

IV.1. – **Généralités**

IV.2. – **Qualification du matériel**

IV.3. – **Suivi**

IV.3.1. – *Entretien et maintenance*

La maintenance préventive

La maintenance curative

IV.3.2. – *Étalonnage*

IV.4. – **Matériel à condition d'installation particulière**

V. – ACTIVITÉ

V.1. – **Principes**

V.2. – **Types d'activité**

V.3. – **Prévention des contaminations**

V.4. – Bionettoyage

V.5. – Réception

V.5.1. – *Réception des prélèvements tissulaires et cellulaires*

V.5.2. – *Réception des échantillons sanguins du donneur et des échantillons destinés aux contrôles de la qualité des produits*

V.5.3. – *Réception des articles de conditionnement, des produits thérapeutiques annexes, des dispositifs médicaux, des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et des consommables*

V.6. – Préparation des tissus, de leurs dérivés et des cellules

V.6.1. – *Généralités*

V.6.2. – *Activités particulières de préparation*

V.7. – Conservation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC

V.8. – Validation finale des tissus, de leurs dérivés et des PTC

V.9. – Distribution, cession et transferts des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC

V.9.1. – *Distribution*

V.9.2. – *Cession*

V.9.2.1. – *Cession de produits thérapeutiques finis entre des établissements ou organismes autorisés*

V.9.2.2. – *Cession de matières premières issues du prélèvement ou de produits intermédiaires non validés entre établissements ou organismes autorisés*

V.9.2.3. – *Cession de tissus, de leurs dérivés, des cellules ou PTC par un établissement ou organisme autorisé à un fabricant de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), de PTA ou à un établissement pharmaceutique*

V.9.3. – *Transferts intra-établissement ou organisme de produits intermédiaires non validés ou de produits thérapeutiques finis*

V.9.4. – *Retour de produits finis*

V.10. – Élimination des déchets

V.11. – Cessation d'activité

VI. – CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

VI.1. – Champ d'application

VI.2. – Mise en œuvre de contrôles analytiques

VI.2.1. – *Échantillonnage et prélèvement des échantillons pour contrôle analytique*

VI.2.2. – *Méthodes de contrôle analytique*

VI.2.2.1. – *Validation des méthodes de contrôle analytique*

VI.2.2.2. – *Réalisation des contrôles analytiques*

VI.2.3. – *Compte rendu d'analyses*

VII. – PTA ET AUTRES PRODUITS ENTRANT EN CONTACT AVEC LES TISSUS ET LEURS DÉRIVÉS, LES CELLULES ET LES PTC

VIII. – SOUS-TRAITANCE

IX. – CONDITIONNEMENTS

IX.1. – Conditionnement primaire

IX.1.1. – *Conditionnement primaire des produits d'origine humaine, issus de prélèvement ou intermédiaires ou finis utilisés à des fins thérapeutiques*

IX.1.2. – *Conditionnement primaire des échantillons sanguins du donneur*

IX.1.3. – *Conditionnement primaire des échantillons des produits utilisés à des fins de contrôle de la qualité du produit*

IX.2. – Conditionnement extérieur

IX.3. – Conditionnement des déchets à risque biologique issus des activités des établissements ou organismes autorisés

X. – ÉTIQUETAGE DES CONDITIONNEMENTS

X.1. – **Généralités**

X.2. – **Étiquetage des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC**

X.2.1. – *Produits issus de prélèvements*

X.2.1.1. – Étiquetage du conditionnement primaire

X.2.1.2. – Étiquetage du conditionnement extérieur

X.2.2. – *Produits en cours de préparation*

X.2.3. – *Produits finis*

X.2.3.1. – Étiquetage du conditionnement primaire

X.2.3.2. – Étiquetage du conditionnement extérieur

X.3. – **Étiquetage des échantillons sanguins du donneur**

X.4. – **Étiquetage des échantillons des produits en vue du contrôle de la qualité**

X.5. – **Étiquetage des conditionnements des déchets à risque biologique**

XI. – TRANSPORT

XI.1. – **Règles générales**

XI.1.1. – *Préparation des colis*

XI.1.2. – *Acheminement des produits*

XI.1.3. – *Réception des produits*

XI.2. – **Établissements ou organismes assurant le transport**

XI.3. – **Matériel et hygiène**

XI.4. – **Règles de colisage et d'étiquetage du récipient de transport**

XI.4.1. – *Étiquetage du récipient de transport lors du prélèvement*

XI.4.2. – *Étiquetage du récipient de transport du produit intermédiaire ou fini*

XI.5. – **Documents afférents au transport**

XI.6. – **Délais et circuits des transports**

XI.7. – **Validation des conditions de température pendant le transport**

XI.8. – **Livraison et contrôle à réception**

XII. – DOCUMENTS ET DONNÉES

XII.1. – **Généralités**

XII.2. – **Documentation relative à la maîtrise de la qualité**

XII.2.1. – *Documentation générale*

XII.2.2. – *Documents particuliers*

XII.2.2.1. – Lors du prélèvement de tissus ou de cellules

XII.2.2.2. – Lors de la préparation de tissus, de leurs dérivés, ou de cellules

XII.2.2.3. – Lors de la validation finale du produit thérapeutique fini

XII.2.2.4. – Lors de la distribution

XII.2.2.5. – Lors du transport

XII.2.2.6. – Lors de la greffe ou de l'administration

XII.3. – **Dossier du tissu et de la PTC**

XII.4. – **Archivage**

XIII. – SYSTÈMES INFORMATISÉS

XIII.1. – **Généralités**

XIII.2. – **Personnel**

XIII.3. – **Validation du système informatique**

XIII.4. – **Exigences de sécurité**

XIII.5. – **Signature électronique**

XIII.6. – **Archivage des données informatisées**

XIV. – **GESTION DES NON-CONFORMITÉS, RÉCLAMATIONS ET BIOVIGILANCE**

XIV.1. – **Gestion des tissus, de leurs dérivés, des cellules et PTC non conformes**

XIV.2. – **Réclamations**

XIV.3. – **Biovigilance**

PRÉAMBULE

Les présentes règles de bonnes pratiques s'appliquent aux activités de préparation, de conservation, de distribution, de cession et de transport des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (PTC) utilisés à des fins thérapeutiques, y compris dans le cadre de recherches biomédicales, à l'exception des gamètes, tissus germinaux et des produits sanguins labiles. Elles déterminent les moyens à mettre en œuvre par l'établissement ou organisme autorisé au sens de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique. En application de l'article L. 1245-4 du code de la santé publique, lorsqu'une recherche biomédicale portant sur une préparation de thérapie cellulaire est autorisée en application de l'article L. 1125-1 du code de la santé publique, cette autorisation vaut notamment autorisation des lieux de préparation et de conservation, mentionnée à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique, qui doivent respecter également les présentes règles de bonnes pratiques. Elles concernent la mise en place d'un système de maîtrise et de suivi de la qualité dans le but de garantir la sécurité des tissus, de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire. Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ces règles de bonnes pratiques sont en mesure de répondre aux principes de la qualité, dans la mesure où elles sont réalisées sur la base d'une analyse de risques documentée. Ces règles de bonnes pratiques ne devraient, en aucune façon, freiner l'évolution de nouvelles technologies ou de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie et d'efficacité au moins équivalent à celui prévu par ces règles de bonnes pratiques.

Les dispositions des présentes bonnes pratiques ne s'appliquent pas aux éléments et produits du corps humain prélevés et utilisés à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale, sans être conservés ou préparés à aucun moment au sein d'un établissement ou organisme autorisé en application de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique.

Si l'établissement ou organisme autorisé dépend d'un établissement public de santé ou d'un établissement privé à but lucratif participant au service public hospitalier, il est souhaitable de faire apparaître son activité dans les objectifs stratégiques de l'établissement de santé, inscrits dans le projet d'établissement.

Un établissement ou organisme autorisé peut exercer ses activités sur différents sites. Dans ce cas, un responsable des activités est désigné par la personne responsable, pour chaque site où sont réalisées les activités (à l'exception des établissements ou organismes et de leurs sites uniquement autorisés pour les activités de conservation et de distribution). Dans le cas d'un établissement de transfusion sanguine (ETS), le responsable des activités est désigné par le directeur de cet ETS et agit sous son autorité.

Un conseil scientifique ou un comité médico-technique est mis en place au sein de chaque établissement ou organisme autorisé. Il assure l'orientation scientifique et technique de l'établissement ou organisme, suit l'activité et les résultats, propose et facilite la mise en place de travaux de recherche dans le domaine de la préparation, de la conservation et du contrôle de la qualité des tissus ou de leurs dérivés ou des préparations de thérapie cellulaire. Les médecins greffeurs et préleveurs sont représentés au sein de ce conseil.

Au sein des établissements de transfusion sanguine, un comité médico-technique est mis en place, chargé notamment de suivre l'activité et les résultats, de proposer et faciliter la mise en place de mesures d'amélioration dans le domaine de la préparation, de la conservation et du contrôle de la qualité des tissus ou de leurs dérivés ou des préparations de thérapie cellulaire.

Il est souhaitable d'associer aux travaux de ce conseil scientifique ou comité médico-technique des représentants des activités, allant du prélèvement à la greffe ou l'administration des tissus, de leurs dérivés et PTC, ainsi que des représentants de la coordination interrégionale de l'Agence de la biomédecine et de l'administration de l'établissement de santé, le cas échéant, et le ou les correspondants locaux de biovigilance.

Le conseil scientifique ou comité médico-technique peut inviter toute personne susceptible d'être utile à ses travaux, y compris les techniciens de l'établissement ou organisme autorisé.

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans les présentes bonnes pratiques.

Algorithme décisionnel : description d'une suite d'opérations organisées comprenant la prise en compte d'informations dont l'application permet d'aboutir à une décision ou à un résultat.

Audit : examen méthodique, indépendant et documenté, dont le but est de déterminer si les procédures et les résultats relatifs à la qualité sont de nature à permettre l'atteinte des objectifs fixés.

Auto-inspection : l'auto-inspection fait partie du système de management de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des présentes bonnes pratiques et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

Biocharge : population de micro-organismes viables sur ou dans un produit et/ou un système de barrière stérile.

Campagne de préparation : séparation dans le temps des activités de préparation de produits thérapeutiques (tissus et leurs dérivés, préparation de thérapie cellulaire, incluant les préparations de thérapie cellulaire génétiquement modifiée), dans le but d'éviter tout risque de contamination croisée.

Cellules : des cellules d'origine humaine isolées ou un ensemble de cellules d'origine humaine non reliées entre elles par un tissu conjonctif, devant subir une ou des étapes de préparation ou de conservation.

Cession : transfert de tissus, de leurs dérivés, de cellules ou de PTC d'un établissement ou organisme autorisé en application de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique vers un autre établissement ou organisme autorisé en application du même article ou vers un fabricant de dispositif médical de diagnostic *in vitro*, ou vers un fabricant de médicament fabriqué industriellement ou vers un fabricant de produits thérapeutiques annexe (PTA).

Colis : ensemble résultant de l'opération d'emballage prêt pour l'expédition, constitué par le récipient de transport, le conditionnement extérieur, la protection intermédiaire éventuelle, le conditionnement primaire et son contenu.

Conditionnement primaire (syn. : conditionnement intérieur ou emballage primaire) : le récipient, ou toute autre forme de conditionnement, avec lequel le produit d'origine humaine se trouve en contact direct.

Conditionnement extérieur (syn. : conditionnement secondaire ou emballage secondaire) : emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Il peut y avoir plusieurs conditionnements primaires dans un conditionnement extérieur si l'ensemble des produits est issu d'un seul donneur, ou s'il s'agit d'échantillons biologiques.

Conservation : action de conserver des tissus, ou leurs dérivés, des cellules ou des PTC quel que soit leur niveau de préparation dans des conditions permettant d'en maintenir les qualités requises.

Contrôle de la qualité : activité technique permettant de tester une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et de comparer les résultats aux exigences spécifiées en vue de déterminer si la conformité est obtenue pour chacune des caractéristiques.

Critique : qualifie une zone, un dispositif, un matériel, une opération ou un procédé dont la défaillance peut affecter *in fine* la santé des personnes, la qualité ou la disponibilité des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des préparations de thérapie cellulaire.

Distribution : mise à disposition d'un tissu ou de son dérivé ou d'une préparation de thérapie cellulaire sur prescription médicale en vue de sa greffe ou de son administration à un patient déterminé.

Donneur : toute personne sur laquelle a été prélevée, de son vivant ou non, des cellules ou des tissus dans le cadre de don, même si ces cellules ou ces tissus prélevés ne vont pas faire l'objet d'une utilisation thérapeutique humaine.

Enregistrement : document présentant des résultats obtenus ou la preuve de la réalisation d'une activité.

Établissement ou organisme autorisé : établissement ou organisme exerçant des activités de préparation, de conservation, de cession ou de distribution, à des fins thérapeutiques allogéniques ou autologues, de tissus et de leur dérivés ou de PTC et autorisé conformément à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique.

Expéditeur : établissement ou personne qui réalise l'envoi des prélèvements, des produits et échantillons issus du corps humain.

Habilitation : reconnaissance par l'employeur de la capacité d'une personne à effectuer en sécurité les tâches fixées.

Maintenance : ensemble des actions maintenant ou rétablissant une entité dans un état lui permettant d'accomplir une fonction attendue.

Management de la qualité : activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un établissement ou un organisme en matière de qualité.

Personne habilitée : personne possédant les qualifications requises, les compétences nécessaires et reconnue par son responsable fonctionnel, capable d'accomplir les tâches qui lui sont confiées.

Préparation : ensemble des opérations réalisées sur des tissus et leurs dérivés, ou des cellules depuis leur prélèvement jusqu'à l'obtention d'un produit thérapeutique fini, y compris les étapes de conservation inhérentes au procédé de préparation mis en œuvre.

Préparation de thérapie cellulaire (PTC) : cellules humaines prêtes à être utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de préparation, y compris leurs dérivés, qui ne sont ni des spécialités pharmaceutiques, ni d'autres médicaments fabriqués industriellement. La dénomination « préparation de thérapie cellulaire » correspond à un produit thérapeutique fini.

Préparation de thérapie cellulaire composée en tout ou partie de cellules génétiquement modifiées (PTC-GM) : variété de PTC incluant des cellules servant à transférer du matériel génétique. Il s'agit des préparations visées au dernier alinéa de l'article L. 1243-1 du code de la santé publique.

Procédure d'échantillonnage : instructions opérationnelles concernant la mise en œuvre d'un plan d'échantillonnage, c'est-à-dire la méthode planifiée de sélection de prélèvements et de préparations d'échantillons d'une entité ou d'une population afin d'en déduire certaines caractéristiques générales.

Produit thérapeutique fini : tout tissu ou ses dérivés, ou préparation de thérapie cellulaire, destiné à être greffé ou administré après l'étape de validation finale.

Protection intermédiaire : éléments placés dans le colis et constitués par du matériel absorbant, du matériel de rembourrage ou tout autre élément nécessaire pour protéger les conditionnements.

Produit thérapeutique annexe (PTA) : produit, à l'exception des dispositifs médicaux mentionnés à l'article L. 5211-1, entrant en contact avec des organes, des tissus et leurs dérivés, cellules ou produit du corps humain au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme.

Qualification : opération destinée à démontrer l'aptitude d'un matériel, d'un système, d'un dispositif, d'une installation, à satisfaire les exigences de qualité et de sécurité spécifiées. La qualification d'un de ces éléments nécessite que soient réalisés le processus de qualification de conception, si nécessaire, ainsi que les processus de qualification d'installation, opérationnelle et de performance.

Qualification de conception (QC) : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et matériels réalisés à façon convient aux usages auxquels ils sont destinés. Il s'agit du premier élément de la validation de nouveaux systèmes, installations ou matériels.

Qualification d'installation (QI) : vérification documentée que les installations, systèmes, matériels et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes aux spécifications réglementaires et à celles du cahier des charges et que les recommandations du fournisseur ont été prises en compte. Elle comporte au minimum les éléments suivants :

- localisation, état et raccordements ;
- appareillages de mesures et étalonnage ;
- matériaux et soudures, si nécessaire ;
- documentation de mise en service, emploi et entretien ;
- plans d'installation.

Qualification opérationnelle (QO) : vérification documentée que les installations, systèmes, matériels et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation. Elle succède à une qualification d'installation satisfaisante. Elle comporte au minimum les éléments suivants :

- essais de fonctionnement de l'installation, du système ou du matériel correspondant aux besoins du procédé ;
- essais réalisés dans les conditions limites d'utilisation.

Qualification de performance (QP) : vérification documentée que les installations, systèmes, matériels et équipements, tels qu'ils ont été agencés et dans des conditions réelles ou simulées d'utilisation, fonctionnent correctement et de façon reproductible et permettent d'obtenir les spécifications attendues sur le produit. Elle doit suivre le passage réussi des étapes de qualification d'installation et opérationnelle. Elle comporte au minimum les éléments suivants :

- essais réalisés avec la mise en œuvre de tissus, de leurs dérivés, PTC ou autres produits habituellement utilisés dans le cadre des procédés de préparation ou d'analyse ;
- essais réalisés dans les conditions limites d'utilisation.

Quarantaine : situation d'un tissu ou de ses dérivés, de cellules, de PTC, de matériel, de dispositifs, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, pendant un temps défini, dans l'attente d'une validation finale ou à défaut d'une décision sur leur devenir. Les modalités de mise en quarantaine des produits permettent d'exclure le risque de confusion ou de contamination avec les produits sortis de quarantaine.

Récipient de transport : élément et tout autre matériel nécessaire pour contenir et protéger les conditionnements primaire et extérieur au cours du transport.

Site : désigne une unité, un service, un département ou tout autre lieu localisé dans un établissement ou à un organisme autorisé au sens de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique et où s'effectue la préparation, la conservation, la distribution ou la cession de tissus, de leurs dérivés, de cellules ou de préparations de thérapie cellulaire.

Spécifications : valeurs ou caractéristiques exigées. Il est souhaitable que les exigences soient exprimées numériquement, avec leurs unités, et précisent les limites au-delà et en deçà desquelles la valeur du paramètre concerné ne doit pas se situer.

Stockage : action de stocker des produits non thérapeutiques (consommables, DM-DIV, PTA) dans des conditions permettant d'en maintenir les qualités requises.

Système clos : contenant ou ensemble de contenants permettant la préparation aseptique des tissus, de leurs dérivés, ou des préparations de thérapie cellulaire. Cette définition recouvre les systèmes physiquement clos et ceux fonctionnellement clos (connexion stérile, par exemple).

Système de management de la qualité : structure organisationnelle, responsabilités, procédures, processus et ressources définis pour la mise en œuvre de la gestion de la qualité et incluant toutes les activités contribuant à la qualité, directement ou indirectement.

Tissu : toute partie constitutive du corps humain constituée de cellules reliées entre elles par une trame conjonctive.

Traçabilité : aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement de ce qui est examiné. On entend par traçabilité d'un élément ou produit du corps humain (tissu et ses dérivés, cellule et préparation de thérapie cellulaire) l'ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement l'ensemble des étapes, allant de l'examen clinique du donneur à l'utilisation thérapeutique de cet élément ou produit du corps humain, en passant par le prélèvement, la conservation, la préparation, le transport, la distribution, la cession, la greffe ou l'administration à un patient. La traçabilité permet d'établir le lien entre le donneur et le ou les receveurs.

Transfert : déplacement physique de tissus, de leurs dérivés, de cellules ou de PTC entre les sites d'un même établissement ou organisme autorisé.

Usage allogénique : greffe de tissu ou administration de PTC à un receveur autre que le donneur.

Usage autologue : greffe de tissu ou administration de PTC à un receveur qui est lui-même le donneur.

Validation : établissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Validation de méthode : confirmation par des preuves tangibles que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites.

Validation finale (synonyme de libération) : processus qui permet de lever la quarantaine en recourant à des systèmes et procédures, de manière à garantir que l'élément validé satisfait aux spécifications nécessaires pour autoriser son utilisation thérapeutique.

I. – SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

Le système de management de la qualité vise à garantir la qualité et la sécurité des produits, des services et du personnel et peut se référer à des normes internationales d'assurance de la qualité. Il inclut la veille réglementaire.

La réalisation des objectifs du système de management de la qualité requiert la participation et l'engagement du personnel à tous les niveaux de l'établissement ou de l'organisme, y compris de sa direction générale. Pour atteindre plus sûrement ces objectifs, l'établissement ou l'organisme possède un système de management de la qualité, décrit dans un manuel de la qualité, qui intègre notamment le concept des bonnes pratiques. Ce système bénéficie d'une documentation complète, notamment sous la forme de modes opératoires standardisés, en rapport avec les activités autorisées.

Le système de management de la qualité est notamment fondé sur :

- la maîtrise du système documentaire ;
- l'adéquation de la qualification du personnel aux fonctions qu'il occupe ;
- le respect des règles d'hygiène et de sécurité ;
- l'adéquation des locaux aux activités qui s'y déroulent ;
- la qualification, la maintenance et l'entretien du matériel et des locaux ;
- le respect de l'ensemble des procédures, spécifications et documents mis en œuvre ;
- la maîtrise de la qualité des tissus, de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire grâce à des contrôles adaptés aux étapes critiques des procédés ;
- la fiabilité du système de traçabilité, notamment, l'étiquetage ;
- la mise en œuvre de mesures correctives et préventives en cas de dérive par rapport aux spécifications ;
- l'existence d'audits internes des activités et d'audits externes des sous-traitants, planifiés et réalisés par des personnes formées et compétentes selon une périodicité définie selon la criticité des activités concernées et des informations impactant le produit. Dans l'intervalle, des auto-inspections sont réalisées selon un calendrier établi par le responsable du management de la qualité.

Le maintien de la qualité impose la vérification et l'actualisation des procédures et des spécifications selon une périodicité appropriée.

Les qualifications de conception, d'installation, opérationnelle et de performances des locaux, systèmes ou matériels sont un préalable à la validation des procédés. Celles-ci sont effectuées avant toute utilisation. Elles sont obligatoires lors de l'installation initiale et après tout déménagement, réparation ou adaptation pouvant en modifier le fonctionnement ou la destination.

II. – PERSONNEL

II.1. Généralités

Le personnel est habilité et en nombre adapté au fonctionnement de l'établissement ou organisme et le cas échéant du site, au volume d'activité, au matériel et aux méthodes utilisés. Il importe d'en assurer la formation et de lui donner les instructions en rapport avec son activité. Le personnel remplaçant possède les qualifications, l'expérience pratique et la formation théorique et pratique adéquates aux tâches et responsabilités qu'il est amené à réaliser ou assumer dans le cadre de ce remplacement.

Un organigramme nominatif de l'établissement ou organisme, et le cas échéant du site, définissant clairement les rapports hiérarchiques, est établi. Pour chaque fonction, une définition des tâches, activités et missions est consignée dans une fiche de poste mise à jour et communiquée aux personnes concernées. La fiche de poste est signée par son titulaire.

Tous les membres du personnel connaissent les règles de bonnes pratiques.

Il n'y a pas de lacune ou de double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques.

Le secret professionnel s'applique à l'ensemble du personnel. Ce dernier garde un regard critique sur le travail et les conditions dans lesquelles il l'effectue. Il propose toute modification susceptible d'améliorer les performances, la qualité et les conditions d'exécution de ses missions. Il participe au suivi des évolutions technologiques liées aux activités de l'établissement ou de l'organisme autorisé, ou, le cas échéant, du site.

II.2. Fonctions et responsabilités des postes clés

La personne responsable

L'établissement ou l'organisme autorisé désigne une personne responsable qui s'assure du respect de la réglementation relative à la qualité et à la sécurité des tissus, de leurs dérivés et des PTC.

La personne responsable est notamment en charge de :

- la mise en œuvre des bonnes pratiques et autres réglementations applicables concernant les tissus, leurs dérivés et PTC, ainsi que des procédures, et notamment des règles d'hygiène et de sécurité ;
- la qualité et de la sécurité des tissus, leurs dérivés et des PTC préparés, conservés, distribués ou cédés par l'établissement ou l'organisme autorisé ;
- l'actualisation des connaissances dans les domaines médico-techniques de l'établissement ou de l'organisme.

L'établissement ou l'organisme autorisé nomme une ou plusieurs personnes responsables intérimaires possédant les mêmes qualifications que celles de la personne responsable et les mêmes pouvoirs et attributions que ceux conférés à la personne responsable pendant les périodes de remplacement.

Pour l'Établissement français du sang (EFS) et conformément aux dispositions législatives et réglementaires spécifiques à l'EFS, la personne responsable a autorité sur les directeurs des ETS, pour l'exercice de sa mission. La personne responsable et la ou les personnes responsables intérimaires sont nommées par le président de l'EFS. Les prérogatives de la personne responsable relatives à la nomination des personnels, déclinées au sein des présentes bonnes pratiques, sont assurées par le directeur de l'ETS concerné.

Le responsable des activités

Pour les établissements ou les organismes autorisés exerçant les activités mentionnées à l'article R. 1243-1 du code de la santé publique :

- sur un seul site, la personne responsable assure la responsabilité des activités qui y sont menées ;
- sur plusieurs sites, la personne responsable désigne un responsable des activités pour chaque site.

Pour les établissements ou les organismes autorisés uniquement au titre de l'article R. 1243-3 du code de la santé publique pour les activités de conservation ou de distribution, une personne responsable assure la responsabilité des activités.

Au sein d'un ETS autorisé à exercer les activités mentionnées à l'article R. 1243-1 du code de la santé publique, un ou plusieurs responsables d'activités sont désignés par le directeur de cet ETS et agissent sous son autorité.

Selon le type d'activité exercée, le responsable des activités assure notamment les tâches suivantes pour le site :

- relations avec les partenaires participant aux activités de prélèvement et de greffe ou d'administration du produit ;
- qualification, habilitation, encadrement et évaluation du personnel ;

- vérification des critères de sélection du donneur, au vu de la fiche opérationnelle de prélèvement ;
- établissement des spécifications concernant les tissus, leurs dérivés, les cellules, les PTC, les produits thérapeutiques annexes (PTA), les dispositifs médicaux, l'environnement, les locaux et tout autre produit ou matériel critique ;
- vérification de l'ensemble du dossier du produit thérapeutique fini ;
- validation finale des tissus, de leurs dérivés, ou des PTC ;
- gestion des incidents et des effets indésirables en lien avec le correspondant de biovigilance ;
- gestion des non-conformités en lien avec le responsable du management de la qualité ;
- vérification du respect de la réglementation ;
- rédaction du rapport d'activité annuel prévu à l'article R. 1243-22 du code de la santé publique.

Le responsable des activités peut également être soit responsable de la préparation, soit responsable du contrôle de la qualité. Il peut également être responsable du management de la qualité.

Il se tient informé et participe régulièrement aux développements technologiques afin d'améliorer les performances de son activité.

Pour l'activité de préparation, le responsable des activités ne peut pas être responsable des activités de plus d'un site.

Le médecin référent

Les personnels des établissements ou organismes autorisés réalisant les activités mentionnées à l'article R. 1243-1 du code de la santé publique peuvent faire appel à un ou plusieurs médecins référents pour toute question relative aux activités médicales de leur établissement ou organisme, notamment la sélection clinique et biologique des donneurs et toute question relative aux relations éventuelles avec les cliniciens utilisateurs des tissus, de leurs dérivés et des PTC.

Ces médecins référents sont membres du conseil scientifique ou du comité médico-technique mentionné dans le préambule.

Le responsable de la préparation

Le responsable de la préparation des tissus, de leurs dérivés, ou des PTC est une personne habilitée qui justifie d'une formation et d'une expérience professionnelle lui permettant de maîtriser les techniques qu'elle met en œuvre. Il est sous l'autorité de la personne responsable et, le cas échéant, du responsable des activités ou, dans le cas d'un ETS, sous l'autorité du directeur de cet ETS. Il est en charge notamment de :

- la vérification de la qualité des prélèvements avant préparation par rapport à des spécifications prédéfinies ;
- la mise en œuvre de la qualification et des opérations d'entretien et de maintenance du matériel de préparation ;
- la qualification et de l'entretien des locaux affectés à la préparation ;
- la préparation et de la conservation des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou PTC ;
- la signature des dossiers de préparation des tissus, de leurs dérivés des cellules et PTC ;
- la formation du personnel de préparation ;
- la rédaction du cahier des charges des sous-traitants participant à des étapes de préparation des tissus, de leurs dérivés, ou des préparations de thérapie cellulaire.

La fonction de responsable de la préparation est identifiée et séparée des fonctions de responsable du contrôle de la qualité des tissus, de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire, en vue de garantir l'indépendance de ces opérations.

Le responsable du management de la qualité

Le responsable du management de la qualité est une personne habilitée qui justifie d'une formation et d'une expérience professionnelle lui permettant la maîtrise des méthodes qu'elle met en œuvre. Il s'assure que le système de management de la qualité intègre les exigences de la réglementation. Il est sous l'autorité de la personne responsable et, le cas échéant, du responsable des activités ou, dans le cas d'un ETS, sous l'autorité du directeur de cet ETS.

Il est en charge, notamment :

- de la mise en œuvre de toutes les dispositions assurant la maîtrise de la qualité ;
- de la gestion de la documentation ;
- de la planification et du suivi des audits (internes et externes) et des auto-inspections ;
- de la gestion de la traçabilité des anomalies et non-conformités ;
- de la mise en place des actions correctives et préventives ;
- de la vérification de la mise en place du suivi des formations du personnel de l'établissement ou de l'organisme autorisé (planning, enregistrement des formations et de leur évaluation) ;
- du suivi des réclamations des fournisseurs et des destinataires.

La réalisation d'audits internes peut s'appuyer sur le « guide d'audit des établissements de tissus » développé dans le cadre du projet de la commission européenne intitulé « EQSTB : European Quality System for Tissue Banking » (édition en vigueur).

Le responsable du contrôle de la qualité

Dans le cas d'un contrôle qualité exécuté en interne, le responsable du contrôle de la qualité est une personne habilitée qui justifie d'une formation et d'une expérience professionnelle lui permettant la maîtrise des techniques mises en œuvre pour le contrôle de la qualité des produits. Il est sous l'autorité de la personne responsable, le cas échéant, du responsable des activités ou, dans le cas d'un ETS, sous l'autorité du directeur de cet ETS. Il est en charge, notamment :

- de la vérification des résultats du contrôle de la qualité au vu des spécifications et, le cas échéant, du contexte biologique et clinique afin d'établir leur conformité ;
- des instructions d'échantillonnage, des paramètres contrôlés, des méthodes d'analyse, du choix des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et des autres procédures de contrôle de la qualité ;
- de la validation finale (levée de quarantaine) des PTA, des dispositifs médicaux et des produits ou matériels entrant en contact avec les tissus et leurs dérivés, les cellules et les PTC ;
- de l'organisation et du suivi des contrôles environnementaux de la zone de préparation et le cas échéant des zones de conservation ;
- de la mise en œuvre de la qualification et des opérations d'entretien et de maintenance du matériel du contrôle de la qualité ;
- de la qualification et de l'entretien des locaux affectés au contrôle de la qualité ;
- de la formation du personnel du contrôle de la qualité.

Dans le cadre d'un contrôle qualité exécuté en sous-traitance, il est responsable de la rédaction du cahier des charges des sous-traitants chargés de la réalisation des analyses dans le cadre du contrôle de la qualité.

La fonction de responsable du contrôle de la qualité des tissus, de leurs dérivés, et des préparations de thérapie cellulaire est identifiée et séparée des fonctions de responsable de la préparation, en vue de garantir l'indépendance de ces opérations.

II.3. Formation et habilitation

Une personne est considérée comme compétente lorsqu'elle possède une formation et une expérience professionnelle lui apportant les connaissances indispensables à la maîtrise des techniques qu'elle met en œuvre.

La formation a pour objectifs de :

- fournir un enseignement adapté aux connaissances globales requises pour la compréhension et la maîtrise des techniques et des procédés utilisés, pour tout le personnel y compris le personnel remplaçant, le personnel nouvellement recruté ou de retour d'absence prolongée ;
- répondre aux besoins de qualification et d'actualisation des connaissances du personnel.

Le programme détaillé des connaissances minimales à acquérir fait l'objet d'un document écrit permettant d'établir l'habilitation du personnel par la personne responsable ou le cas échéant, par le responsable des activités et de définir les compléments de formation théorique et pratique nécessaires avant toute prise de fonction. Par ailleurs, un plan de formation continue est mis en place pour l'ensemble du personnel. Le contenu et les attestations de présence sont archivés.

Le personnel reçoit, initialement puis de façon régulière, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques correspondant aux activités réalisées et aux règles d'hygiène et de sécurité.

Les aspects théoriques permettent notamment l'acquisition :

- du cadre organisationnel et des règles d'hygiène et de sécurité de l'établissement ou organisme autorisé ;
- des connaissances générales relatives aux produits préparés ;
- des règles de base de qualité, de sécurité et d'utilisation des tissus, de leurs dérivés, et des préparations de thérapie cellulaire, sur les étapes allant du prélèvement à la greffe ou à l'administration ;
- de connaissances sur les aspects éthiques, juridiques et administratifs ;
- des règles d'utilisation des systèmes informatisés utilisés dans l'établissement ou organisme autorisé et le cas échéant sur chaque site ;
- des notions relatives au système de management de la qualité.

Pour les aspects pratiques de la formation du personnel technique en charge des activités de préparation, l'habilitation est délivrée au regard d'un nombre minimal de préparations à réaliser.

Le personnel en charge du nettoyage des locaux de préparation, de conservation, de distribution est formé aux méthodes et aux contraintes spécifiques de ces zones.

Le personnel extérieur (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction) amené à pénétrer dans les locaux, est accompagné ou formé pour entrer dans les zones critiques.

L'efficacité des formations suivies par le personnel est évaluée et formalisée par la personne responsable ou, le cas échéant, par le responsable des activités. Le personnel formé porte également un regard critique sur la formation qui lui a été dispensée.

Pour chaque personnel, des dossiers comportant l'enregistrement des formations ainsi que leur habilitation sont établis et tenus à jour.

II.4. Hygiène et sécurité du personnel

Les règles d'hygiène et de sécurité sont prévues dans le règlement intérieur de l'établissement ou organisme autorisé.

Des programmes de prévention relatifs à la sécurité, à la santé, à l'hygiène du personnel, conformes à la réglementation en vigueur sont établis et adaptés aux différents besoins de l'établissement ou de l'organisme autorisé et le cas échéant de chaque site. Ils comportent des procédures écrites détaillées traitant de l'hygiène et de l'habillement du personnel. Un rappel des règles d'hygiène et d'habillement, décrivant les conditions d'entrée et de sortie, est affiché dans le sas. Ces procédures sont validées par une personne qualifiée en hygiène et transmises le cas échéant au comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT).

Des documents décrivent les règles d'hygiène et de sécurité portant notamment sur :

- le comportement général du personnel dans les locaux de travail (interdiction de boire, manger, fumer...) et le comportement du personnel dans des locaux à atmosphère contrôlée ou dans des zones à risque ;
- l'hygiène du personnel travaillant en zone à atmosphère contrôlée ;
- les tenues professionnelles (tenue de base, tenue dans les zones d'atmosphère contrôlée, tenue dans les zones à risque, règles d'habillement) ;
- les précautions « standard » vis-à-vis de la préparation des tissus, de leurs dérivés, et des cellules (port de gants, lunettes...) ;
- la conduite à tenir vis-à-vis d'une exposition accidentelle à un produit biologique ou dangereux ;
- le risque lié aux manipulations de produits chimiques ;
- le risque lié aux manipulations de PTC-GM ;
- la propreté du matériel (gestion du matériel propre et sale) ;
- la gestion des déchets.

Les personnes travaillant, même de façon ponctuelle, avec des tissus, et leurs dérivés, des cellules, des liquides biologiques d'origine humaine et des cellules génétiquement modifiées sont averties des risques particuliers liés aux activités et sont tenues de lire les documents cités ci-dessus. Elles sont à jour au regard des vaccinations obligatoires et formées aux règles d'hygiène et de sécurité.

Toute personne, y compris le personnel de nettoyage, travaillant dans un local hébergeant, dans les conditions fixées par la réglementation des récipients cryogéniques contenant de l'azote liquide ou gazeux, ou tout autre fluide ou gaz à basse température, est formée sur le risque d'anoxie et de brûlures associé à la présence et à la manipulation de ces fluides ou gaz liquéfiés.

Cette formation est évaluée régulièrement au cours d'exercices pratiques donnant lieu à une analyse critique et éventuellement à des compléments de formation.

III. – LOCAUX

III.1. Principes généraux

Les locaux sont situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à être en adéquation avec les opérations à effectuer.

Le plan des locaux, leur agencement, leur conception et leur utilisation tendent à minimiser les risques de confusion ou d'erreur en établissant des circuits logiques. Ils contribuent également à la protection du personnel, des produits et de l'environnement et sont sécurisés, suffisamment spacieux pour pouvoir y travailler dans de bonnes conditions, correctement éclairés et ventilés. L'accès aux différentes zones est réservé aux personnes autorisées.

Les locaux dont les caractéristiques peuvent affecter la qualité des tissus, leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire ou la sécurité du personnel sont clairement identifiés et font l'objet de qualifications d'installation, opérationnelle et de performance. Pour cela, chaque lieu d'activité fait l'objet d'un dossier descriptif qui est réactualisé en cas de modification. Ce dossier comprend notamment le plan des locaux avec l'indication de l'emplacement du matériel, les flux de circulation (personnel, produits, déchets, consommables...), la liste du matériel ainsi que les effectifs maximaux et les spécifications attendues pour le bon déroulement des activités.

La qualification est clairement distincte de la surveillance régulière des performances de l'environnement.

Ces locaux sont conçus en matériaux résistant à la décontamination, nettoyables, et supportant les chocs. Les zones et postes de travail sont définis pour chaque type de préparation.

Les mesures prises pour protéger les tissus, leurs dérivés ou les préparations de thérapie cellulaire tiennent compte de l'environnement immédiat en vue d'éviter tout risque d'altération ou de contamination.

III.2. Zones de réception et de distribution des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des PTC

Les zones de réception et de distribution des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC sont identifiées et distinctes des autres zones. Elles sont conçues de telle sorte que le risque de croisement entre des produits entrant et sortant, ainsi que le risque de contamination croisée entre deux tissus ou cellules prélevés issus de donneurs différents soient maîtrisés.

III.3. Zones de préparation des tissus ou des PTC

Les étapes de préparation se déroulent dans des locaux de niveau de propreté approprié aux activités exercées et au procédé utilisé. La température est de $+21\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ sauf spécifications particulières justifiées.

III.3.1. Conception des zones classées

Les zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) sont conçues en portant une attention particulière à la disposition des locaux et à la gestion des flux de matières (produits, matériels, consommables et déchets) et de personnes afin de limiter les risques de contamination.

Le nombre de personnes maximum présentes dans la zone d'atmosphère contrôlée est défini lors de la qualification réalisée pour cette zone et est mentionné dans le dossier descriptif de la ZAC.

Il convient de démontrer que le schéma aérodynamique ne présente pas de risque de contamination. Il faut, par exemple, éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'un matériel, vers une zone de plus haut risque pour le produit.

Dans l'ensemble de la ZAC, les faux plafonds sont scellés, les saillies, étagères et placards sont réduits au minimum. Les dispositifs d'éclairage sont installés de façon à éviter les retombées de contaminants. Les portes, les vitrages et les luminaires sont d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer. Les plafonds, les sols et les murs sont lessivables et résistants aux produits d'entretien et de désinfection. La jonction sol-murs présente des raccordements arrondis facilitant le nettoyage. Les tuyaux et robinets inamovibles sont clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens de circulation. L'entreposage de cartons, de dossiers ou de toute autre source potentielle de contamination de l'environnement est proscrit.

Dans la zone de préparation, les éviers et les évacuations au sol sont si possible évités. Sinon, ils sont équipés de siphons lavables ou de gardes d'eau et évitent tout reflux, de façon à limiter les risques de contamination microbienne. Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus des zones de classe A-B.

La qualité de l'air de la ZAC est assurée par des filtres d'efficacité correspondant à la classe à obtenir. Il est d'usage de placer des filtres de très haute efficacité en diffusion terminale pour les classes A, B et C. Des filtres en sortie de centrale de traitement d'air peuvent être admis pour les classes D. L'alimentation en air est munie d'un système d'alarme détectant toute déficience. Les bouches de soufflage et les reprises d'air sont distribuées de manière à réduire l'existence de zones mortes.

Les postes à flux d'air unidirectionnels de classe A sont alimentés au travers de filtres d'efficacité minimale H14. Ces postes délivrent de l'air circulant à une vitesse homogène comprise entre 0,36 et 0,54 m/s (valeur guide) à une distance d'environ 150 à 300 mm du filtre. Le maintien de la laminarité du flux est démontré et validé.

L'accès à la zone de préparation se fait par un sas muni d'un système automatique de blocage alterné pour l'ouverture des portes, empêchant leur ouverture simultanée. Le sas est équipé d'un lave-mains muni d'une commande à déclenchement non manuel. Les parties grises du sas (première partie du sas) – donnant sur l'extérieur de la ZAC – et blanches (seconde partie du sas) – donnant sur la salle de préparation – sont séparées par une délimitation visuelle ou physique. D'une manière générale, le lave-mains est installé dans la zone grise du sas.

L'aménagement du sas permet la séparation des tenues extérieures de celles utilisées dans la zone de préparation. L'utilisation de sas (vestiaires) distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est préférable. À défaut, les flux de personnes entrant et sortant ne se croisent pas.

Au repos, la classe de propreté particulaire et microbiologique de la partie blanche du sas est d'un niveau de même classe à celui de la salle de préparation. La ventilation et les pressions différentielles du sas empêchent l'accumulation de contaminants et leur entrée dans la zone de préparation. Le temps nécessaire pour retrouver le niveau particulaire (particules de taille supérieure ou égale à 0,5 µm) du sas au repos est pris en compte pour l'ouverture de la porte donnant accès à la salle de préparation.

Le différentiel de pression entre deux salles de classes de propreté différentes est de 15 Pa ± 5. Les différentiels de pression entre les salles sont vérifiés visuellement avant l'entrée en ZAC et toute défaillance des différentiels de pression est signalée aux opérateurs travaillant dans la ZAC et peut être répercutée au niveau d'une gestion technique centralisée (GTC) des alarmes.

L'entrée et la sortie des produits, matériels et consommables dans la salle de préparation se font par l'intermédiaire de sas ou de passe-plats. Tout produit, matériel ou consommable est décontaminé préalablement à son entrée dans la salle de préparation.

Le débit de soufflage dans la zone de préparation permet de garantir le retour aux valeurs particulières définies au repos (particules de taille supérieure ou égale à 0,5 µm) dans un délai de 15 à 20 minutes.

Pour les PTC-GM, la salle de préparation a un niveau de classification équivalent aux préparations de thérapie cellulaire non génétiquement modifiées et est en conformité avec la réglementation relative au confinement des organismes génétiquement modifiés. Elle dispose, notamment, de l'agrément prévu à l'article L. 532-3 du code de l'environnement. Les sas et les passe-plats sont ventilés et à pression négative dès lors que des PTC-GM sont manipulés dans la zone de préparation (réalisation de verrous aérauliques).

Lors de la mise en route initiale d'une ZAC, il est procédé à une qualification comprenant les phases de QI, QO et QP.

Les tests de QO et QP couvriront au minimum des tests suivants :

- pressions relatives des locaux ;
- débits d'air et taux de renouvellement ;
- laminarité des flux unidirectionnels ;
- intégrité et étanchéité des filtres terminaux ;
- classes de propreté particulaire au repos et en activité ;
- classe de propreté microbiologique en activité ;
- cinétiques d'autodécontamination.

III.3.1.1. Méthodes et spécifications concernant les contrôles environnementaux des zones classées

L'ensemble des contrôles et leur méthodologie sont définis dans des procédures vérifiées par des personnes compétentes en hygiène de l'environnement. La conduite à tenir en cas de dépassement des seuils d'alerte ou d'action pour les dénombrements particuliers et microbiologiques, est définie dans des procédures.

III.3.1.1.1. Contrôles particuliers

Les contrôles particuliers sont réalisés par du personnel formé à cette tâche.

Les concentrations maximales admissibles en particules pour chaque classe sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

CLASSE	NOMBRE MAXIMAL ADMISSIBLE de particules par mètre cube de taille égale ou supérieure à			
	Au repos		En activité	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non définie (*)	Non définie (*)

(*) La limite de contamination particulaire est à définir par l'établissement ou l'organisme autorisé. Cette limite est fondée sur une analyse historique des résultats enregistrés et permet la mise en évidence du niveau de contamination.

Les limites particulières indiquées dans le tableau au repos sont atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide) en l'absence du personnel et après l'arrêt de la préparation.

Lors des essais de qualification des zones d'atmosphère contrôlée de classe A et de classe B au repos, un volume minimal de 1 m³ est prélevé à chaque point d'échantillonnage.

Des sondes isocinétiques sont utilisées pour les échantillonnages sous les flux d'air unidirectionnels. Pour les zones de classe B au repos, la classification particulière correspond à une classification ISO 5 pour les deux tailles de particules considérées.

Pour les zones de classe C, au repos et en activité, la classification particulière correspond respectivement à une classe ISO 7 et 8.

Pour les essais de qualification, la méthodologie ISO 14644-1 définit le nombre minimal de points d'échantillonnage et la taille des échantillons en se basant sur la concentration maximale admissible pour la plus grande taille de particules ainsi que la méthode d'interprétation des résultats obtenus.

Les contrôles particuliers sont réalisés selon une périodicité, un plan de surveillance et des méthodes d'échantillonnage décrits dans une procédure. Des niveaux d'alerte et d'action en relation avec les normes de classification sont établis et les valeurs maximales se situent dans les limites fixées dans le tableau ci-dessus. Pour la classe A (et la classe B au repos), la détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules $\geq 5.0 \mu\text{m}$ est le signe d'une éventuelle contamination et nécessite la recherche de l'origine de la contamination et le cas échéant de la mise en place de mesures correctives et préventives.

III.3.1.1.2. Contrôles microbiologiques

Les contrôles microbiologiques de l'air et des surfaces (notamment des paillasses et des postes de travail de classe A) sont réalisés, conformément aux recommandations méthodologiques issues des normes ISO relatives aux salles propres et environnements maîtrisés apparentés, selon une périodicité, un plan de surveillance et des méthodes d'échantillonnage décrites dans une procédure. Ces contrôles concernent les contaminations liées à la flore bactérienne et fongique.

Le plan de surveillance des surfaces comprend d'une part, des points de prélèvement critiques situés au niveau du circuit utilisé pour les produits en cours de préparation, inclus systématiquement lors de chaque contrôle et d'autre part, d'autres points de prélèvement, définis par l'utilisateur en fonction de leur pertinence telles que les zones à nettoyage délicat ou sources potentielles de contamination, à intégrer aléatoirement lors des contrôles périodiques.

Les prélèvements microbiologiques sont réalisés dans la mesure du possible par des techniques d'impaction pour les prélèvements d'air et par une méthode de plaque contact ou à l'aide d'un écouvillonnage pour les prélèvements de surface.

Les prélèvements microbiologiques sont effectués quand la zone est en activité et quand le système est le plus sollicité, par exemple vers la fin d'une session de travail.

Les prélèvements d'échantillons dans l'installation au repos peuvent apporter des informations utiles sur la qualité du nettoyage. Le prélèvement, le transport et l'analyse des échantillons ne doivent affecter ni la viabilité ni le nombre de micro-organismes prélevés. Ces prélèvements sont réalisés par du personnel formé à cette tâche.

La température et la durée totale d'incubation suivent les recommandations validées des fournisseurs. Les conditions généralement acceptées sont :

- une température d'incubation comprise entre + 30 °C et + 35 °C pour la recherche de la flore mésophile et une température comprise entre + 20 °C et + 25 °C pour la croissance des moisissures ;
- une durée totale d'incubation de deux à cinq jours pour la flore mésophile et de cinq à sept jours pour les moisissures.

Néanmoins, des conditions spécifiques de culture peuvent s'avérer nécessaires en fonction des micro-organismes recherchés.

Les valeurs maximales pour la flore mésophile se situent dans les limites fixées ci-dessous :

CLASSE	CONCENTRATION MAXIMALE ADMISSIBLE pour la flore mésophile par point de prélèvement contrôlé en activité	
	PRÉLÈVEMENT DE SURFACE (ufc/25 cm ²)	PRÉLÈVEMENT D'AIR (ufc/m ³)
A	< 1 (*)	< 1 (*)
B	5 (*)	10 (*)
C	25 (*)	100 (*)
D	50 (*)	200 (*)

(*) Un dépassement limité de cette valeur ne peut être accepté qu'exceptionnellement et est justifié.

Dans tous les cas, la découverte de moisissures est considérée comme une non-conformité et des mesures correctives sont mises en place.

Dans la mesure où les méthodologies mises en œuvre pour les contrôles de la biocontamination, tendent à sous-estimer les valeurs réelles de la contamination, des niveaux d'alerte et d'action, inférieurs aux valeurs maximales (sauf pour la classe A), sont établis en fonction de la criticité des points de prélèvement et de l'historique des données.

III.3.1.1.3. Périodicité des contrôles environnementaux

En routine, la périodicité des contrôles de surveillance particulière et microbiologique, en activité et au repos, est fondée sur une analyse de risque en rapport avec la nature des activités réalisées dans les zones classées.

Les périodicités des contrôles à minima, concernant les paramètres de surveillance de l'environnement sont résumés dans le tableau ci-dessous :

CLASSE	Contrôles particuliers		Contrôles microbiologiques en activité		DÉBIT volumique de l'air ou vitesse de l'air	MESURE du différentiel de pressions	CINÉTIQUE de décontamination des particules de taille $\geq 0,5 \mu\text{m}$	CONTRÔLE de l'intégrité et étanchéité des filtres
	Repos	Activité	Surfaces	Air				
A	Six mois	Six mois	Un mois	Trois mois	Douze mois	-	En fonction d'une analyse de risque	Deux ans recommandé et lors de chaque changement de filtre
B	Six mois	Six mois	Un mois	Trois mois	Douze mois	Douze mois		
C	Douze mois	Douze mois	Un mois	Six mois	Douze mois	Douze mois		
D	Douze mois	Douze mois	Un mois	Six mois	Douze mois	Douze mois		

Pour les postes de sécurité microbiologiques de type II, tels que définis par la norme NF EN 12469, des contrôles complémentaires sont effectués conformément aux recommandations citées dans cette norme.

III.4. Locaux de conservation et de stockage

III.4.1. Généralités

Ces locaux sont de taille suffisante. Ils sont conçus et adaptés en vue de garantir la qualité et la traçabilité des produits conservés ou stockés. Ils sont propres et secs et maintenus le cas échéant dans des limites de température et d'hygrométrie spécifiées mesurées et contrôlées pour les différents types de produits conservés ou stockés. Ces locaux ne sont pas un lieu de passage.

Quelle que soit la technique de conservation utilisée, une zone spécifique permet de conserver les tissus et leurs dérivés, et les cellules non validés, séparément des produits validés. Ces zones sont clairement identifiées.

Il y a lieu de prévoir, dans les espaces de conservation des produits en quarantaine ou validés, des zones de séparation physique ou des dispositifs de conservation ou d'isolement sécurisés, pour conserver notamment certains tissus ou cellules prélevés ou préparés selon des critères différents des spécifications. Les vecteurs pour la préparation des PTC-GM ainsi que les PTC-GM, sont conservés dans des zones dédiées.

III.4.2. Locaux de conservation comportant des récipients cryogéniques contenant de l'azote

L'organisation générale de ces locaux se fait de façon à ne pas gêner la libre circulation du personnel, à favoriser l'accès aux dispositifs de sécurité et à faciliter les manipulations autour et dans les récipients cryogéniques. Ils sont clairement identifiés avec une signalisation des dangers et des équipements de protection individuelle requis *via* les pictogrammes correspondant.

Des procédures écrites fixent les conditions d'accès aux locaux et les mesures à prendre en cas d'anomalies et d'alarmes.

Ces locaux ne communiquent pas par des trappes ou d'autres ouvertures (ex. : gaine technique) avec des locaux situés à des niveaux inférieurs. Ils ne comportent pas de postes de travail autres que ceux liés à l'utilisation de l'azote.

Une ventilation mécanique adaptée (extraction et entrée d'air neuf) fonctionnant en continu est obligatoire. Elle assure un renouvellement de l'air à raison d'au moins six fois le volume du local par heure. Si la surface du local est inférieure à 20 m² et que le nombre de personnes susceptibles d'y travailler est égal ou supérieur à trois il convient de s'assurer que le taux de renouvellement de l'air est au minimum de 60 m³/heure/m². En tout point du local, la centrale de traitement d'air assure un régime turbulent avec une vitesse d'air supérieure ou égale à 0,5 m/s.

L'air est extrait des locaux en partie basse par une ou plusieurs bouches d'extraction ; l'entrée d'air neuf de compensation est réalisée par des orifices en partie haute disposés si possible sur la façade opposée des bouches d'extraction de façon à assurer un balayage efficace de l'atmosphère du local et à proscrire toute zone susceptible d'être confinée.

Le contrôle (détection et mesure) en continu du taux d'oxygène est assuré par la mise en place d'un ou plusieurs détecteurs. Ces détecteurs, étalonnés au minimum une fois par an, sont notamment placés dans la zone la moins bien ventilée du local et de manière suffisamment basse entre un mètre et un mètre dix et en tout état de cause, à une hauteur inférieure à la hauteur habituelle des voies respiratoires des opérateurs, près des lieux de passage, à proximité des sources de vapeurs et à distance des bouches d'extraction et d'entrée d'air. Le nombre de détecteurs est défini en fonction de la configuration et du volume de la salle (une sonde par tranche de 50 m³). Ces détecteurs sont conformes à la norme NF EN 50104. L'affichage de la ou des valeurs de la teneur en oxygène relevée(s) par le ou les détecteurs est lisible de l'extérieur du local de conservation.

Une extraction d'air située en partie basse et plus puissante qu'en fonctionnement normal, soit un minimum de vingt fois le volume du local par heure, et une alarme visuelle se mettent en service lors de toute opération provoquant une évaporation d'azote liquide entraînant une teneur en oxygène égale ou inférieure à 19 %.

Cette seconde vitesse de ventilation est destinée aux situations aiguës d'évaporation de l'azote liquide (opérations de refroidissement d'un conteneur, d'une ligne de transfert...).

Le bon fonctionnement de ces vitesses de ventilation est contrôlé par l'intermédiaire d'une alarme positive pouvant prendre l'apparence d'un témoin lumineux.

L'établissement ou l'organisme autorisé définit un fonctionnement de sécurité en deux temps :

- alarme de niveau 1 : lorsque le taux d'oxygène mesuré dans le local atteint 19 %, une alarme visuelle entraîne l'évacuation du local et la mise en marche automatique de la seconde vitesse de ventilation ;
- alarme de niveau 2 : si le taux d'oxygène décroît malgré la ventilation, lorsqu'il atteint 17 %, des alarmes sonore et visuelle s'activent.

L'alarme émise par le ou les détecteurs de la teneur en oxygène est affichée et signalée par moyen optique et sonore avec renvoi à l'extérieur. Les alarmes sonores et visuelles des systèmes de surveillance de la teneur en oxygène, le positionnement de l'électrovanne principale et le fonctionnement de la ventilation sont reportées à un poste de surveillance en continu et doivent permettre si nécessaire d'alerter les personnels intervenant dans ces zones ainsi que les services de secours et/ou d'assistance.

L'utilisation de systèmes de remplissage des cuves d'azote liquide par ligne de transfert implique qu'elle soit « super-isolée » sous vide et conçue afin de minimiser les pertes par évaporation. Afin d'éviter tout risque d'éclatement, elle est munie de soupapes de sécurité ou de disques de rupture. Dans le cas d'une ligne de transfert de grande longueur, il y a lieu de l'équiper d'une vanne d'évent à l'air libre (vanne de dégazage) avant son entrée dans le local pour l'évacuation des vapeurs d'azote lors du refroidissement de la ligne.

Si le local est équipé d'un système de remplissage automatisé depuis un réservoir extérieur, l'alarme de manque d'oxygène et un arrêt d'urgence de type coup de poing situé à l'entrée du local entraîne la coupure automatique du transfert d'azote liquide depuis le réservoir. En fonction de la surface du local, plusieurs arrêts d'urgence peuvent être nécessaires.

Sauf situation particulière, le local est à une température de +21°C ± 3°C afin d'éviter une condensation sur les parties les plus froides des équipements cryogéniques et le dépôt de glace à l'intérieur des cuves de conservation.

Le sol est recouvert d'un matériau résistant aux basses températures et aux fortes charges au sol et d'un entretien facile. Il permet le déplacement des cuves pleines sans choc répété.

La porte d'accès est équipée d'un oculus qui permet la surveillance du local depuis l'extérieur ; son ouverture se fait vers l'extérieur ; elle est équipée d'un dispositif anti-panique afin de permettre l'évacuation rapide du personnel. S'il existe un autre accès, son ouverture se fait vers l'extérieur avec le même dispositif. Des gants à manchette longue, de protection au grand froid (conformes à la norme EN 511) en matière non combustible, des lunettes de protection (conformes à la norme EN 166) ou une visière protégeant la totalité du visage, sont mis à la disposition du personnel.

Lorsque la conservation des tissus, de leurs dérivés, et des PTC s'effectue dans de l'azote liquide ou gazeux, le personnel contrôle avant l'entrée dans le local contenant la ou les cuves, d'une part, le bon fonctionnement de la ventilation et d'autre part, le taux d'oxygène, l'entrée étant interdite dès lors que la teneur en oxygène est inférieure à 19 %, sauf conditions d'urgence.

Le personnel entrant seul et sans surveillance dans ce local, porte un dispositif autonome pour travailleur isolé (DATI).

A proximité et à l'extérieur du local, un appareil de respiration autonome de secours pour le sauveteur et un appareil de réanimation alimenté en oxygène pour la victime éventuelle sont disponibles à tout moment. Ces dispositifs sont placés dans une armoire à porte identifiée, fixée à hauteur d'homme. Ces appareils sont entretenus et vérifiés tous les ans. Les dates des contrôles sont enregistrées.

Les réceptifs cryogéniques font l'objet de contrôle conformément aux normes EN 1251-3 et EN 13458-3.

III.4.3. *Locaux de stockage*

Des locaux sont également affectés au stockage des fournitures, consommables, matériel réutilisable (ex : verrerie) et produits thérapeutiques annexes (PTA), utilisés lors de la préparation des tissus ou de leurs dérivés, des cellules et des PTC. Ces locaux sont distincts des zones de conservation des tissus de leurs dérivés et des PTC.

Des zones de quarantaine sont définies et signalées.

III.5. **Locaux du contrôle de la qualité des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC**

Les locaux du contrôle de la qualité des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC, faisant ou non partie de l'établissement ou organisme (contrôles internes ou sous-traités), répondent aux mêmes exigences que celles applicables aux locaux destinés à l'exécution des examens de biologie médicale sauf impossibilité liée à la nature des produits, de l'analyse ou du procédé mis en œuvre.

En dehors des contrôles effectués sur les tissus, et leurs dérivés, les cellules ou PTC dans la ZAC en cours de préparation, les locaux du contrôle de la qualité sont distincts des zones de préparation, des zones de conservation des tissus, de leurs dérivés, et des PTC et des zones de stockage des PTA et des consommables.

III.6. **Locaux d'entreposage des déchets à risque biologique**

Les déchets contaminés ou potentiellement contaminés (*cf.* V-10), générés par les activités de préparation ou de conservation des tissus, de leurs dérivés, et des PTC, sont entreposés, dans l'attente de leur acheminement pour destruction, dans des locaux répondant aux exigences de la réglementation en vigueur pour les déchets d'activités de soins à risques infectieux.

III.7. **Locaux annexes**

Les zones de repos et de restauration sont séparées des zones de travail. Les vestiaires et sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de préparation et les zones de conservation, sinon par un sas.

IV. – MATÉRIEL

IV.1. Généralités

Le matériel répond aux normes de sécurité et de protection du personnel. Sa qualité et son emplacement sont adaptés aux modes de préparation des tissus, de leurs dérivés, et des cellules. Il est installé de façon à éviter tout risque d'erreur et de contamination. Il ne présente aucun risque pour les tissus, et leurs dérivés, les cellules et les préparations de thérapie cellulaire. Les surfaces en contact ne doivent pas interagir avec eux, ni libérer des impuretés. Il est conçu pour permettre un entretien facile et un nettoyage efficace.

La liste du matériel disponible est tenue à jour. La localisation de chaque gros matériel est reportée sur le plan des locaux.

Les procédures relatives aux activités décrivent de façon détaillée les caractéristiques de tous les matériels critiques utilisés, spécifications, fonctionnement, conduites en cas d'incidents, entretien et maintenance.

Pour chaque matériel, les renseignements relatifs à son suivi technique, aux opérations d'entretien, de maintenance et de contrôle sont enregistrés. Les conditions de requalifications, d'entretien et de maintenance sont planifiées à l'avance.

Pour chaque matériel, les éléments techniques suivants sont disponibles :

- la destination du matériel ;
- le nom, le type et le numéro de série ou de référence de l'appareil ;
- la date de mise en service ;
- le nom, l'adresse du fournisseur ;
- les conditions d'installation ;
- la durée et les conditions de garanties du fournisseur ;
- le numéro de téléphone et les références de la société de maintenance ;
- la procédure ou la référence à une procédure en cas de panne ;
- les modalités d'entretien et de maintenance, leurs périodicités, et le cas échéant, les modalités précises de bionettoyage.

Tous les enregistrements sont archivés par ordre chronologique, et disponibles au sein de l'établissement ou organisme autorisé ou au sein du site, le cas échéant.

Avant son acquisition, tout matériel susceptible d'avoir un impact sur la qualité ou la traçabilité du tissu ou de la préparation de thérapie cellulaire fait l'objet d'un cahier des charges préalable établi par l'utilisateur, définissant les besoins et détaillant les spécifications fonctionnelles et techniques ainsi que la formation éventuelle des utilisateurs.

IV.2. Qualification du matériel

Tout matériel influant sur la qualité du produit subit une qualification d'installation (QI), une qualification opérationnelle (QO), une qualification de performance (QP). Dans le cas particulier d'un matériel conçu spécifiquement pour l'établissement acquéreur, la qualification est complétée, au préalable, par une qualification de conception.

Une qualification de performance peut être réalisée conjointement avec une qualification opérationnelle.

Chaque installation fait l'objet d'un dossier qui comprend en particulier :

- le cahier des charges ou les exigences de l'utilisateur ;
- les protocoles de qualification validés ;
- les rapports de qualification et les données obtenues ;
- la conclusion précisant les conditions d'utilisation du matériel et montrant qu'il correspond à l'usage pour lequel il est prévu.

Ce dossier, daté et signé par la personne en charge de la qualification et approuvé par la personne responsable de l'établissement ou de l'organisme autorisé ou par le responsable des activités, le cas échéant, est archivé.

IV.3. Suivi

IV.3.1. Entretien et maintenance

L'entretien et la maintenance de tous les matériels critiques susceptibles d'avoir un impact direct ou indirect sur la qualité des tissus, de leurs dérivés, et les PTC sont effectués à périodicité définie et enregistrés en conséquence. La planification de ces opérations est établie annuellement.

Lorsque l'entretien du matériel a été effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté requises et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone fait l'objet d'un bionettoyage approfondi et de contrôles environnementaux microbiologique et particulière avant toute nouvelle préparation.

Il existe des procédures pour le fonctionnement de chaque matériel critique, détaillant la marche à suivre en cas de dysfonctionnement ou de panne.

Les vérifications à effectuer sont précisées pour chaque type de matériels et mentionnent les renseignements suivants :

- le nom de l'appareil ;
- la marque ;
- le numéro de référence ;
- la périodicité des interventions de maintenance et d'entretien ;
- la nature des interventions à effectuer ;
- le nom du responsable de la maintenance et, le cas échéant, de la société spécialisée.

Toute intervention fait l'objet d'un compte rendu technique daté et signé justifiant l'intervention et décrivant le type d'anomalie de fonctionnement constaté le cas échéant, ainsi que les éventuelles actions correctrices mises en œuvre. Ces documents sont archivés en les classant par type d'appareils.

Toute opération de maintenance réalisée en sous-traitance fait l'objet d'un cahier des charges écrit servant de base aux interventions.

La maintenance préventive

La maintenance préventive est prévue par le fournisseur qui précise les pièces à changer ou à vérifier. Les vérifications à effectuer sont détaillées. La date de la maintenance préventive suivante est affichée, sauf impossibilité technique, sur chaque matériel.

À chaque intervention, sont enregistrés sur la fiche de maintenance :

- la date ;
- le nom de l'opérateur et de la société de maintenance spécialisée le cas échéant ;
- la nature de l'intervention réalisée.

La maintenance curative

En cas de panne, le matériel défectueux en attente de réparation ou d'évacuation est soit retiré de la zone d'activité soit étiqueté et non utilisé. Les réparations sont effectuées, dans la mesure du possible, à l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Une procédure décrit les dispositions à prendre afin d'assurer la continuité de l'activité dans les meilleures conditions de sécurité pour les produits. L'intervention est consignée sur la fiche de maintenance.

IV.3.2. *Étalonnage*

Tous les équipements dotés d'une fonction de mesure critique sont étalonnés sur la base d'une norme identifiable, s'il en existe une ou à défaut selon un protocole interne validé.

Les opérations d'étalonnage sont réalisées selon une périodicité définie afin de pouvoir garantir la maîtrise des dérives éventuelles. Entre chaque période d'étalonnage, il est nécessaire de mettre en place des vérifications intermédiaires qui seront déclenchées soit de façon cyclique (toutes les semaines, tous les mois...) soit, en cas de doute, sur une dérive éventuelle de l'équipement.

La traçabilité des opérations d'étalonnage est assurée.

IV.4. **Matériel à condition d'installation particulière**

Les enceintes thermostatiques de conservation, clairement identifiées, sont situées dans des zones bénéficiant d'un système de ventilation ou de climatisation. Ces enceintes sont munies de dispositifs d'enregistrement de la température, dont les données sont archivées. Ces dispositifs subissent une confirmation métrologique au minimum une fois par an. Les alarmes de température à une valeur seuil déterminée sont locales et reportées à un poste de surveillance en continu.

De plus, dans le cas particulier des cuves à fluide cryogénique à remplissage automatique, celles-ci sont munies de dispositifs d'alarme de niveaux, locale et reportée à un poste de surveillance en continu. Ces cuves sont équipées de dispositifs anti-débordements.

En cas de panne mécanique ou de défaut d'alimentation électrique des enceintes de conservation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC, des procédures de secours sont établies afin d'éviter toute variation de température au-delà des valeurs seuils définies pour la conservation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC. Ces procédures fixent les conditions et les modalités de transfert des produits dans d'autres enceintes ainsi que des seuils d'alerte et des délais d'action.

Les installations associées aux opérations de descente en température, et notamment le matériel libérant des gaz, perturbant le bon fonctionnement et les performances de la ZAC, ne peuvent pas être installés dans la salle de préparation ou dans une pièce attenante si celle-ci n'est pas séparée par un sas.

V. – ACTIVITÉ

V.1. Principes

Les activités réalisées au sein ou pour le compte de l'établissement ou l'organisme autorisé suivent des procédures définies, afin d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant aux exigences des autorisations des produits délivrées en application de l'article L. 1243-5 du code de la santé publique. Pour toutes les activités critiques, qui devront être définies, sur la base d'une analyse de risque, les matériels, les consommables, l'équipement et le personnel concernés sont identifiés dans le dossier du produit thérapeutique fini.

Toutes les méthodes de préparation, de conservation, de nettoyage, de transport, de contrôle analytique (voir chapitre correspondant) font l'objet d'une validation destinée à démontrer que le processus choisi atteint systématiquement l'objectif attendu. Dans tous les cas, cette validation démontre que le processus mis en œuvre ne peut rendre les tissus, leurs dérivés ou les PTC cliniquement inefficaces ou nocifs pour le receveur ou constituer un risque non maîtrisé pour le personnel. Il convient de valider également toute modification importante du processus initialement choisi.

Tout nouveau produit ou toute modification de la préparation d'un produit autorisé est validé par la personne responsable (ou le responsable des activités) selon une procédure de gestion des modifications. En outre, lorsque ces modifications ont un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et qu'elles figurent sur l'arrêté prévu par l'article R. 1243-36 du code de la santé publique, elles sont autorisées par le directeur général de l'AFSSAPS avant leur mise en application. Le procédé de préparation est revu au regard de l'évolution des techniques.

Des pratiques autres que celles décrites dans ce chapitre peuvent être mises en œuvre à condition qu'elles aient été validées par la personne responsable ou le responsable des activités et qu'elles procurent un niveau de garantie et d'efficacité au moins équivalent aux règles suivantes.

V.2. Types d'activité

Les préparations des tissus et leurs dérivés et des PTC réalisées en système clos, sans ouverture du conditionnement primaire après le prélèvement, n'imposent pas la mise en place de zones d'atmosphère contrôlée. L'utilisation d'un appareil à connexion stérile est considérée comme un système clos, à condition de contrôler chaque soudure. Dans ce cas particulier, l'éventuel ajout d'une solution préparée en extemporanée nécessite l'utilisation d'un poste de travail de classe A pour sa préparation.

Les préparations des tissus de leurs dérivés et des PTC réalisées en milieu semi-ouvert ou ouvert, en contact direct avec le milieu ambiant, s'effectuent sous un poste de travail de classe A et dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe D minimum. Le personnel bénéficie au préalable d'une formation pour le travail en ZAC et pour les manipulations sous poste de travail de classe A. Les postes de travail sont des postes de sécurité microbiologique au minimum de type II, sauf justification technique particulière. Ces derniers doivent répondre aux critères de performances établis pour les postes de sécurité microbiologiques établis dans la norme EN 12469.

Un environnement moins strict est acceptable :

- lorsqu'un procédé validé d'inactivation microbienne ou de stérilisation terminale est mis en œuvre ;
- lorsqu'il est démontré que l'exposition à un environnement de classe A a un effet néfaste sur les propriétés requises des tissus, de leurs dérivés, ou des cellules concernés ;
- 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 préparation, d'un équipement spécifique qui n'est pas pleinement compatible avec la classe A).

Dans ces situations, l'environnement est précisé. Il y a lieu de prouver, documents à l'appui, que l'environnement choisi garantit la qualité et la sécurité requises, compte tenu de l'usage prévu.

V.3. Prévention des contaminations

À chaque étape du procédé, les tissus et leurs dérivés, les cellules et les PTC sont protégés des contaminations microbiennes et autres types de contaminants. Ces contaminations ont le plus souvent pour origine soit un défaut de maîtrise de l'environnement ou des pratiques, soit une contamination croisée accidentelle à partir des produits, du matériel, du personnel ou de l'environnement. C'est pourquoi il convient notamment, pour lutter contre ce risque de ne pas grouper la préparation des produits issus de différents donneurs, sauf si le procédé le nécessite, de former le personnel au travail en zone d'atmosphère contrôlée et d'évaluer les pratiques. Des produits thérapeutiques de nature différente ne doivent pas être préparés simultanément au même poste de travail, à moins que le procédé mis en œuvre évite tout risque de mélange ou de contamination non maîtrisés. Dans le cas particulier de la préparation de PTC-GM, il y a lieu également de respecter les dispositions applicables en matière de confinement et de dissémination volontaire des organismes génétiquement modifiés prévues par le code de l'environnement.

Des mesures techniques ou une organisation appropriée sont mises en œuvre pour limiter la contamination en ZAC. Ces mesures peuvent être :

- la mise en place d'espaces de conservation des produits sous quarantaine ou validés, des zones de séparation physique ou des dispositifs de conservation ou d'isolement sécurisés pour certains tissus et cellules prélevés selon des critères spéciaux ;
- la préparation de tissus, de leurs dérivés, des cellules et PTC différents selon leur nature ou leur statut, dans des zones séparées ou en travaillant par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié (vide de ligne) ;
- la mise en place de flux séparés pour les personnes, les produits, le matériel, les déchets ;
- dans le cas particulier des PTC-GM, une attention particulière est portée lors de toute sortie (personnel, matériel, produits, etc.), afin d'éviter, notamment, tout risque de contamination de l'environnement extérieur à la zone de préparation ;
- l'absence de contact entre les mains nues de l'opérateur et les surfaces des conditionnements primaires ;
- des règles d'asepsie (stérilisation, décontamination, filtration, etc.) du matériel et des produits entrant directement en contact avec les tissus et leurs dérivés, ou les cellules ;
- des procédures de bionettoyage ;
- en cas d'ouverture du conditionnement clos (ou fermeture non hermétique), notamment lors des étapes de culture cellulaire, les conditions de réalisation du procédé aseptique doivent être validées. Cette validation peut être réalisée par le biais d'un processus de simulation avec des milieux nutritifs adaptés (à titre d'exemple : *media fill test*), afin de s'assurer que le procédé/les manipulations n'induisent pas de contamination microbiologique. Le choix de ces milieux peut être établi selon la forme et la nature du produit préparé. Le processus de simulation doit être le plus proche possible du procédé mis en œuvre et sur un nombre suffisant de simulations pour s'assurer que le processus est aseptique.

Des procédures détaillées fixent les modalités d'habillement. Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

Classe D : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement protecteur, des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont portés. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures, un masque et des gants adaptés sont portés. Le tissu ne libère virtuellement ni fibres ni particules.

Classe A/B : une tenue stérile couvre toutes les parties du corps. Ce vêtement ne libère virtuellement ni fibres ni particules, il retient les particules émises par l'opérateur, et est changé lors de chaque session de travail (par exemple, à chaque entrée).

V.4. Bionettoyage

Le bionettoyage est défini comme un procédé destiné à réduire la contamination des surfaces. Il est obtenu par la combinaison, en trois temps, d'un nettoyage, d'une évacuation de la salissure et des produits utilisés et de l'application d'un désinfectant. Le plus souvent, le bionettoyage est réalisé en une seule étape, pour une simplification du travail grâce à l'utilisation de produits détergent-désinfectant. Cependant leur pouvoir détersif est inférieur à un produit détergent pur. Pour les sols, afin d'éviter l'encrassement et la constitution d'un biofilm, il est conseillé d'alterner produit détergent avec produit détergent-désinfectant, ou d'effectuer les trois étapes suivantes : détersion avec un détergent pur suivi d'un rinçage puis, après séchage, application d'un produit prioritairement désinfectant.

Tous les matériels et zones à risques nécessitent un bionettoyage.

Les procédures de bionettoyage applicables aux surfaces des équipements en contact avec les produits (contact direct ou par souillure) sont validées, en vue de confirmer l'efficacité des procédures.

La technique et le choix des produits et du matériel utilisés sont justifiés, en vue de garantir la maîtrise du niveau de contamination des zones et l'absence de sélection d'une population de micro-organismes.

Les décontaminants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B sont stériles.

La fumigation de la zone d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles.

Dans le cas des PTC-GM, le bionettoyage est validé, pour permettre l'élimination et l'inactivation du vecteur et de la cellule génétiquement modifiée et la protection de l'environnement.

Des procédures détaillées fixent les conditions, les modalités, les circonstances et les fréquences du bionettoyage, notamment lors de la réalisation de campagne de préparation.

Chaque bionettoyage est enregistré et tracé. Le personnel participant au bionettoyage de ces locaux bénéficie au préalable d'une formation spécifique à l'entretien des salles classées et adaptée aux locaux du site. Un bionettoyage des plans de travail est entrepris dès lors qu'ils ont été conta-

minés par des produits potentiellement dangereux ainsi qu'à la fin de la session de travail. Des contrôles de réalisation du bionettoyage sont réalisés périodiquement et au minimum une fois par an et, le cas échéant, lors du changement de prestataire.

V.5. Réception

V.5.1. Réception des prélèvements tissulaires et cellulaires

Lors de leur réception, la conformité des produits réceptionnés est contrôlée et enregistrée, notamment pour ce qui concerne :

- les conditions de transport ;
- l'intégrité des contenants ;
- la conformité de l'étiquetage prévue au paragraphe X.2.1 des présentes bonnes pratiques ;
- l'identification ou le code du don ;
- l'identification du donneur (nom d'usage, nom de famille, prénom, date de naissance) ;
- la preuve du recueil du consentement pour :
 - le don (ou la non-opposition au don, le cas échéant) ;
 - la conservation de données médicales à caractère personnel ;
 - la réalisation des analyses de biologie médicales destinées à la qualification biologique du don ;
- l'usage scientifique, le cas échéant, qui peut être fait des tissus de leurs dérivés, et des cellules.
- l'origine du tissu ou des cellules : coordonnées de l'établissement préleveur ;
- les caractéristiques des modalités de prélèvement (prélèvement sur donneur vivant, prélèvement multi-organes, à cœur arrêté/heure du décès/heure de réfrigération du corps, etc.) ;
- la fiche opérationnelle de prélèvement, comprenant notamment l'identification de l'établissement préleveur, le service préleveur, le numéro unique d'identification du don, la date du prélèvement, le type de don, l'usage autologue ou allogénique et le type de tissus ou cellules prélevés ;
- lorsqu'ils sont disponibles, les résultats des analyses de biologie médicale réalisées dans le cadre de la sélection biologique du donneur et les autres résultats d'examens ;
- le rapport d'autopsie, s'il constitue un élément essentiel à la sélection du donneur ;

Les tissus, leurs dérivés et les cellules sont ensuite mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception, durant leur préparation et jusqu'à leur validation finale en vue de leur distribution ou cession.

Les tissus, leurs dérivés et les cellules sont enregistrés lors de la réception, rendus anonymes en cas d'usage allogénique (à l'exception des dons intrafamiliaux, par exemple) et un dossier de préparation consignait toutes les informations des différentes étapes, allant du prélèvement à la greffe ou l'administration du produit thérapeutique fini, est ouvert.

V.5.2. Réception des échantillons sanguins du donneur et des échantillons destinés aux contrôles de la qualité des produits

À réception des échantillons sanguins du donneur et des échantillons destinés aux contrôles de la qualité des produits dans le laboratoire de contrôle, le personnel vérifie leur conformité et alerte le responsable du contrôle de la qualité de tout échantillon prélevé ou transmis dans des conditions non conformes aux spécifications. Lorsqu'il s'agit d'un prélèvement difficile ou unique, les critères d'acceptation sont appréciés au regard du bénéfice/risque et de l'influence de l'anomalie sur le résultat de l'analyse : le résultat fait mention de ces éventuelles réserves, si cela est nécessaire.

V.5.3. Réception des articles de conditionnement, des produits thérapeutiques annexes, des dispositifs médicaux, des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et des consommables

Lors de leur réception, les articles de conditionnement, les produits thérapeutiques annexes, les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et les consommables font l'objet d'un contrôle, pour lequel on enregistre notamment :

- la personne en charge de la réception et la date de réception ;
- la dénomination du produit inscrite sur l'étiquette, sa référence commerciale, le cas échéant, et le numéro de l'autorisation prévu à l'article L. 1261-2 du code de la santé publique lorsqu'il s'agit d'un PTA ;
- l'identité du fournisseur et, le cas échéant, celle du fabricant ;
- le numéro de lot de fabrication de l'article ;
- le nombre d'articles reçus et l'intégrité de leur emballage ;
- le cas échéant, le numéro attribué par l'établissement ou l'organisme autorisé après réception ;
- le cas échéant, le certificat d'analyse du fabricant, daté et signé ;
- les conditions et les précautions éventuelles de conservation ;
- la date de péremption ;
- les non-conformités observées à réception.

V.6. Préparation des tissus, de leurs dérivés et des cellules

V.6.1. Généralités

Avant de commencer toute opération de préparation d'un tissu, de ses dérivés ou de cellules, il convient de s'assurer des bonnes conditions de travail. À cet effet, il est nécessaire, pour le travail en zone classée, d'enregistrer les différentiels de pression entre les zones et de respecter les procédures d'habillage et de lavage des mains. La propreté de la zone de travail et du matériel est vérifiée.

Quel que soit le stade de leur préparation, tous les tissus et leurs dérivés, les cellules et PTC sont conservés dans les conditions appropriées et de façon ordonnée.

Les contrôles préalables aux opérations de préparation (contrôles de l'environnement, des conditionnements, des produits entrant en contact direct avec les tissus et leurs dérivés et les cellules, etc.) sont réalisés par des personnes habilitées. En l'absence d'un procédé de stérilisation du produit, tous les produits ou dispositifs entrant en contact avec les tissus et leurs dérivés, et les cellules sont stériles et sont conservés conformément aux exigences du fabricant. Par ailleurs, ces produits et dispositifs sont sélectionnés pour répondre aux exigences du procédé de préparation, notamment en termes de sécurité physique (le cas échéant, résistance aux basses températures), chimique (absence d'interaction avec les autres produits utilisés pour la préparation) et microbiologique, en s'appuyant sur les données de validation fournies par le fabricant. Il appartient à l'utilisateur de s'assurer que l'usage des produits ou des dispositifs correspond aux recommandations des fabricants. À défaut, une validation spécifique est établie par l'utilisateur.

Les tissus et leurs dérivés et les cellules sont identifiés à tout moment de leur préparation. Il faut prêter une attention particulière à tout étiquetage manuscrit. En cas de changement de contenant, la traçabilité est assurée avant le transfert des produits. L'étiquetage est toujours entier, parfaitement lisible et intègre.

Les tissus et leurs dérivés et les cellules non validés en portent clairement la mention et sont stockés séparément. Ils sont soit réorientés vers une filière non thérapeutique, soit détruits.

V.6.2. Activités particulières de préparation

Certaines activités peuvent avoir un impact sur la qualité de certains produits. À titre d'exemples :

La pesée du produit : elle intervient à différentes étapes de la préparation des tissus, de leurs dérivés et des PTC. Elle inclut les opérations suivantes : calibrage, chargement, lecture et enregistrement. La balance est de portée et de précision appropriées. Le calibrage est effectué régulièrement et enregistré. Les tares et les densités utilisées pour le calcul des volumes sont précisées.

La soudure : elle intervient par exemple pour certaines opérations de conditionnement en poche. Une procédure précise notamment les modalités de vérification initiale de l'appareil et le positionnement des matériaux à souder.

La connexion stérile : elle permet de raccorder stérilement une tubulure à une autre. Une procédure d'utilisation précise les modalités d'utilisation, notamment la vérification initiale de l'appareil, la sélection des tubulures, leur positionnement et les contrôles de la connexion.

La centrifugation : elle met en œuvre des centrifugeuses de capacité adaptée. Quel que soit le type de centrifugeuse utilisée, le déroulement de cette phase de centrifugation est décrit dans une procédure d'utilisation de l'appareil, qui précise notamment les modalités d'équilibrage des plots, le chargement de la centrifugeuse, la centrifugation programmée avec respect des conditions adaptées au produit et le déchargement de la centrifugeuse.

La séparation : elle met en œuvre des presses manuelles ou automatiques. Le déroulement de cette étape est décrit dans une procédure, qui précise notamment les modalités de transfert du contenu, la vérification visuelle de la sédimentation, de la séparation des composants et le déchargement des presses.

La séparation sur gradient de densité : elle nécessite l'utilisation de produits thérapeutiques annexes et suit une procédure technique détaillée et validée. Les différents paramètres, tels que la vitesse de rotation, le débit d'introduction du produit cellulaire sur le gradient, le temps de centrifugation, la vitesse de sortie du surnageant, sont définis et maîtrisés.

La séparation sur séparateur de cellules : les différents paramètres, tels que la vitesse de rotation et le temps de centrifugation, sont définis et maîtrisés ; l'identification des produits biologiques et leurs caractéristiques sont renseignées dans la fiche de préparation de la PTC.

Lyophilisation-déshydratation : toute technique visant à réduire le taux d'humidité résiduelle du tissu, en vue de permettre sa conservation. Les paramètres du cycle complet, notamment de température, de durée des plateaux et de pression pour la lyophilisation, sont enregistrés et conservés dans le dossier de préparation. Le conditionnement primaire est réalisé sans délai après lyophilisation-déshydratation, dans un récipient ou sachet hermétique permettant de conserver l'état lyophilisé ou déshydraté du produit jusqu'à la date de péremption.

La décontamination : cette technique consiste à mettre en œuvre soit des moyens physiques ou chimiques destinés à diminuer le nombre de micro-organismes bactériens ou fongiques viables présents dans les tissus et leurs dérivés, ou la PTC. À cet effet, si des agents décontaminants sont mis en contact avec les tissus et leurs dérivés, ou les cellules, ils respectent la réglementation relative à leur statut. Les teneurs résiduelles des produits de décontamination éventuellement

présents dans le produit thérapeutique fini sont déterminées lors de la validation du procédé de préparation. Les temps et la température de contact et, le cas échéant, les numéros de lots des produits décontaminants sont enregistrés.

La viro-inactivation : la viro-inactivation est un traitement consistant à mettre en œuvre des moyens physiques ou chimiques, visant à l'élimination ou l'inactivation des agents infectieux d'origine virale, ou, le cas échéant, des agents transmissibles non conventionnels (ATNC). Pour être validés, ces traitements doivent faire l'objet d'études de validations virales mettant en œuvre un ou plusieurs modèles viraux.

Si des produits sont mis en contact avec les tissus et leurs dérivés, ou les cellules, ils respectent la réglementation relative à leur statut. Si nécessaire, les teneurs résiduelles des solvants et impuretés éventuellement présents dans le produit fini sont déterminées lors de la validation des méthodes de préparation.

L'irradiation : la documentation relative à la validation et aux essais de mise en service de l'installation est conservée pendant un an au-delà de la date de péremption du dernier produit traité par l'installation. L'exploitant de l'installation d'irradiation garantit que le conteneur pour irradiation (c'est-à-dire le conditionnement extérieur dans lequel se trouvent le ou les produits) reçoit la dose requise. Le contrôle de ce procédé nécessite notamment, après sa validation et les essais de mise en service, des procédures de conditionnement et de dosimétries validées, un contrôle microbiologique des tissus et leurs dérivés et des PTC (biocharge) préalable à leur irradiation, selon l'autorisation du produit délivrée dans le cadre de l'article L. 1243-5 du code de la santé publique. Si l'irradiation est réalisée par un sous-traitant, ce dernier délivre un certificat mentionnant la gamme des doses reçues pour chaque conteneur irradié. Après l'irradiation et selon la validation de la méthode, un contrôle paramétrique et/ou microbiologique (test de stérilité effectué selon la pharmacopée) est mis en œuvre et complété, le cas échéant, par un test d'endotoxines.

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) : ce traitement consiste à mettre en œuvre un procédé physicochimique de modification des cellules mononucléées par irradiation aux rayons ultraviolets A en présence d'un agent photosensibilisant. Les différents paramètres, tels que la nature et la quantité de l'énergie appliquée, le temps d'irradiation, la nature et la quantité de l'agent photosensibilisant utilisé, sont contrôlés et validés.

Les préparations de thérapie cellulaire génétiquement modifiées (PTC-GM) : celles-ci sont réalisées par campagne de préparation. Deux campagnes de préparation de deux produits différents (par exemple, une préparation de PTC et une préparation de PTC-GM, ou deux préparations de deux PTC-GM différents) ne peuvent être réalisées simultanément. Le matériel réutilisable et la zone de préparation des PTC-GM sont décontaminés par voie aérienne et un vide de ligne est effectué après chaque campagne. Les petits équipements tels que soudeuse et pipettes sont dédiés spécifiquement à la préparation de PTC-GM. Le consommable est à usage unique. Les pratiques sont validées selon une analyse de risque tenant compte du mode de contamination du vecteur utilisé pour la PTC-GM. Cette analyse prend notamment en compte : le mode de contamination et la capacité de réplication du vecteur, les étapes critiques de la préparation, le type d'activité (système clos ou milieu semi-ouvert ou ouvert), le matériel utilisé pour la préparation de PTC-GM et son éventuelle utilisation pour d'autres types de préparation.

La culture cellulaire : lors de la mise en œuvre d'un procédé de culture cellulaire, les contrôles des conditions de culture, telles que la température, le pH, la teneur en dioxyde de carbone dans les gaz, la composition du milieu et la présence de contaminants, sont des éléments à contrôler, s'ils sont pertinents. Lorsque des fermenteurs automatisés (bioréacteurs) sont utilisés, les données fournies par les capteurs sont enregistrées et conservées dans le dossier de préparation.

La congélation : elle met en œuvre des équipements électriques ou des fluides cryogéniques. C'est une opération au cours de laquelle les cryoprotecteurs éventuellement utilisés et les paramètres critiques, tels que la vitesse de refroidissement et la température finale, sont définis, contrôlés et enregistrés. Lorsque la descente en température est programmée, la courbe est enregistrée et conservée dans le dossier de préparation. Si le lieu de conservation est différent du lieu où s'effectue la congélation, il est nécessaire de respecter la chaîne du froid.

V.7. Conservation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC

Les produits en quarantaine sont séparés des produits validés. Ils sont identifiés de façon adéquate, afin d'éviter toute utilisation tant qu'aucune action appropriée n'a été décidée par les personnes qualifiées et désignées à cet effet.

Il y a lieu de mettre en place un système d'inventaire des tissus, de leurs dérivés, des cellules et PTC, au minimum une fois par an.

Le temps de conservation maximal est précisé pour chaque produit et chaque type de condition de conservation. La durée choisie est liée, entre autres, à la détérioration possible des propriétés requises pour les tissus et leurs dérivés, et les préparations de thérapie cellulaire.

Les tissus et leurs dérivés et les cellules présentant des marqueurs virologique d'infection positifs, ainsi que les cellules génétiquement modifiées sont identifiés de façon spécifique, pour signaler la présence de marqueurs ou de cellules génétiquement modifiées et conservés dans des enceintes de conservation isolées appropriées, permettant d'exclure le risque de contamination d'autres tissus et leurs dérivés, ou cellules, par des agents adventices et le risque de confusion. Dans le cas particulier d'une conservation en azote, ces produits sont conservés en vapeurs d'azote.

Les tissus et leurs dérivés et cellules conservés en attente de résultats biologiques le sont dans des conditions garantissant le maintien de leur qualité fonctionnelle, et empêchant notamment toute contamination ou dégradation secondaire.

V.8. Validation finale des tissus, de leurs dérivés et des PTC

La validation finale correspond à l'établissement de la preuve que les tissus, leurs dérivés et les PTC correspondent aux spécifications fixées dans le dossier de demande d'autorisation du procédé tel que délivrée par l'AFSSAPS en application des dispositions de l'article L. 1243-5 du code de la santé publique.

Néanmoins, des tissus ou leurs dérivés ou des PTC non conformes aux exigences mentionnées dans l'autorisation prévue par l'article L. 1243-5 du code de la santé publique peuvent être distribués, si le praticien à qui ils sont destinés atteste que l'état de santé du receveur justifie le recours à ces produits et qu'en l'état des connaissances scientifiques ou médicales, l'avantage escompté pour le receveur est supérieur au risque encouru par celui-ci. Cette décision est tracée dans le dossier de préparation du produit thérapeutique fini.

Il existe une procédure décrivant de façon détaillée les conditions, les responsabilités et les spécifications pour la validation de chaque type de tissus, de leurs dérivés et de PTC en vue de leur distribution.

La validation prend la forme d'un certificat signé par la personne responsable ou, le cas échéant, le responsable des activités du site de préparation des produits finis.

La validité du certificat est vérifiée lors de la distribution au regard de l'évolution des exigences réglementaires, notamment lorsque le produit est à longue durée de conservation.

V.9. Distribution, cession et transferts des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC

V.9.1. Distribution

La distribution des tissus, de leurs dérivés et des PTC s'effectue :

- après vérification du certificat de validation finale ;
- au vu d'une prescription médicale nominative à un praticien utilisateur ;
- pour une indication thérapeutique donnée fixée dans l'autorisation du produit, délivrée conformément à l'article L. 1243-5 du code de la santé publique.

Avant de distribuer un tissu, ses dérivés ou une PTC, les éléments suivants sont vérifiés :

- la codification du produit thérapeutique fini ;
- la concordance du produit avec la prescription médicale nominative ;
- la date et, le cas échéant, l'heure de péremption du produit ;
- le nombre d'unité, le cas échéant ;
- l'intégrité de l'emballage et de l'étiquetage ainsi que la lisibilité des mentions y figurant.

Cette vérification permet d'établir un document de distribution, conformément au chapitre documentation (cf. XII.2.2.4).

Lors de la distribution, les documents exigés par l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et définis réglementairement sont transmis au médecin prescripteur, dans le respect de l'anonymat du donneur, et notamment les informations permettant d'assurer la traçabilité des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC, tels que :

- le certificat de validation du produit fini, tel que précisé au paragraphe XII.2.2.3 ;
- le document de distribution du produit fini, tel que précisé au paragraphe XII.2.2.4 ;
- la fiche de greffe ou d'administration, telle que mentionnée au paragraphe XII.2.2.6 ;
- le cas échéant, la notice d'utilisation avant administration (décongélation, rinçage) ;

Les documents précités constituent des documents fondamentaux de la traçabilité.

V.9.2. Cession

V.9.2.1. Cession de produits thérapeutiques finis entre des établissements ou organismes autorisés

Les tissus et leurs dérivés et les PTC peuvent être cédés par un établissement ou organisme autorisé pour l'activité de préparation à un autre établissement ou organisme autorisé, en vue de leur distribution par ce dernier. Ces cessions font l'objet de conventions. Lors des cessions, les copies des documents suivants sont jointes aux produits finis :

- le dossier de sélection du donneur (fiche opérationnelle de prélèvement, sélection clinique et biologique) ;
- le certificat de validation du produit thérapeutique fini mentionné au paragraphe XII.2.2.3, le cas échéant.

Lors de l'utilisation du tissu, de ses dérivés ou de la PTC, une copie de la fiche de greffe ou d'administration est adressée à l'établissement ou l'organisme autorisé qui a préparé le produit thérapeutique fini.

V.9.2.2. Cession de matières premières issues du prélèvement ou de produits intermédiaires non validés entre établissements ou organismes autorisés

Les tissus et leurs dérivés, ou cellules non validés peuvent être cédés en tant que matière première ou produit intermédiaire à un autre établissement ou organisme autorisé, en vue de leur préparation, conservation, distribution par ce dernier. Dans ce cas, les raisons de l'absence de validation finale de ces produits sont clairement indiquées lors de la cession, sur une attestation de cession signée par la personne responsable ou, le cas échéant, le responsable des activités. Cette attestation est jointe à la copie de l'ensemble du dossier du produit cédé lors de l'envoi.

V.9.2.3. Cession de tissus, de leurs dérivés, des cellules ou PTC par un établissement ou organisme autorisé à un fabricant de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), de PTA ou à un établissement pharmaceutique

Les tissus et leurs dérivés, les cellules ou les PTC peuvent être cédés, dans le respect des règles éthiques et sanitaires en vigueur, à des fabricants de DMDIV, de PTA ou à des fabricants de produits pharmaceutiques, lorsqu'ils sont destinés à la fabrication de DMDIV, de PTA ou de spécialités pharmaceutiques. Les données transmises sont rendues anonymes (sauf dans le cas d'un usage autologue) avant la cession et le destinataire de la matière première ou du produit thérapeutique fini assure une traçabilité complète du devenir du produit d'origine humaine. Une copie de l'ensemble du dossier du produit ainsi qu'une attestation de cession sont jointes lors de l'envoi.

V.9.3. *Transferts intra-établissement ou organisme de produits intermédiaires non validés ou de produits thérapeutiques finis*

Dans le cas particulier des transferts intra-établissement ou organisme (lorsque plusieurs sites coexistent au sein du même établissement ou organisme autorisé), des documents (procédures, mode opératoire) précisent les responsabilités des deux parties.

- Lors de ces transferts, les copies des documents suivants sont jointes aux produits finis :
- dossier de sélection du donneur (fiche de prélèvement, sélection clinique et biologique) ;
 - certificat de validation du produit thérapeutique fini, le cas échéant.

V.9.4. *Retour de produits finis*

Les produits ayant fait l'objet d'un retour du prescripteur peuvent être remis en stock après un examen critique effectué selon une procédure écrite. À défaut, ils font l'objet d'une destruction.

V.10. **Élimination des déchets**

Les modalités d'élimination des tissus, de leurs dérivés et des cellules empêchent la contamination d'autres produits ainsi que de l'environnement et du personnel par, notamment, la mise en place d'un circuit d'élimination des déchets distinct, dans l'espace ou dans le temps, des autres circuits.

Les déchets générés par les activités de préparation des tissus, de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire sont séparés en :

- déchets à risques biologiques : ils sont collectés, entreposés, enlevés et éliminés conformément à la réglementation relative à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, le cas échéant. Pour les liquides, le récipient renferme au préalable un antiseptique, dont la nature et la proportion sont adaptées au risque potentiel. Le ramassage et l'élimination des déchets suivent un circuit permettant à l'établissement ou l'organisme de justifier de la quantité, de la date et du lieu de mise en destruction par un prestataire agréé ;
- autres déchets : les déchets ne nécessitant pas de précaution particulière sont regroupés dans des sacs ou conteneurs fermés et évacués avec les ordures ménagères.

L'élimination d'un tissu ou d'une PTC fait l'objet d'un certificat de mise en destruction établi par le responsable des activités donneur d'ordre, mentionnant notamment l'identification du greffon, la date de mise en destruction et l'identité du destinataire en charge de la destruction du greffon. Ce certificat est archivé.

Le responsable des activités informe, le cas échéant, les équipes de prélèvement ou de greffe.

L'élimination de PTC-GM ou des déchets issus d'une PTC-GM est, en plus des présentes exigences, conforme à la réglementation concernant l'élimination des déchets d'organismes génétiquement modifiés.

V.11. **Cessation d'activité**

En cas de cessation d'activité, les tissus, leurs dérivés, les cellules et les PTC sont cédés à un autre établissement ou organisme, disposant d'une autorisation prévue par l'article L. 1243-2 du code de la santé publique, avec l'ensemble du dossier de préparation.

Les produits cédés sont conservés selon les mêmes conditions de sécurité et la traçabilité assurée alors par cet autre établissement.

De plus, l'établissement ou l'organisme autorisé qui cesse son activité met tout en œuvre afin que les données soient archivées par le nouvel établissement ou organisme autorisé et accessibles par les autorités compétentes qui en ferait la demande, en cas de besoin, pendant toute la durée réglementaire d'archivage.

Dans tous les cas, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est informée du devenir des produits ainsi que du lieu de stockage des données archivées.

VI. – CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Le contrôle de la qualité est une composante du système de management de la qualité. Il englobe la vérification de la sélection biologique et clinique du donneur, et les contrôles ayant un impact sur la qualité du produit. Les analyses mises en œuvre pour la sélection biologique du don doivent être réalisées avec des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* faisant l'objet d'un marquage CE au sens de l'article R. 5221-10 du code de la santé publique. La responsabilité du contrôle de la qualité est indépendante de celle de la préparation.

VI.1. Champ d'application

Le contrôle de la qualité recouvre l'ensemble des contrôles qui sont mis en place aux stades appropriés de chaque procédé. Il garantit que les tissus, leurs dérivés et les PTC distribués ou cédés sont conformes à leurs spécifications. Ce contrôle peut être documentaire, visuel ou analytique.

Le contrôle de la qualité fait l'objet de procédures intégrant, notamment, les modalités du contrôle, le cas échéant l'échantillonnage, l'organisation, la documentation, la validation et la diffusion des comptes rendus qui garantissent que les contrôles nécessaires et appropriés ont été effectués.

Des spécifications définissent les exigences auxquelles répondent les éléments faisant l'objet de contrôles (tissus et leurs dérivés, cellules, PTC, PTA, autres produits entrant en contact avec les tissus, leurs dérivés, les cellules et les PTC, circuit de transport, environnement de préparation des produits, etc.)

Les résultats des contrôles sont enregistrés, analysés et validés au regard de ces spécifications. Ces données font parties du dossier des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC.

Une évaluation des risques documentée, approuvée par la personne responsable ou, le cas échéant, le responsable des activités, est entreprise pour déterminer le sort réservé à tous les tissus, leurs dérivés, les cellules et les PTC conservés, 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 préparation qui renforce la sécurité ou la qualité.

VI.2. Mise en œuvre de contrôles analytiques

VI.2.1. Échantillonnage et prélèvement des échantillons pour contrôle analytique

Une procédure, rédigée par le responsable du contrôle de la qualité ou établie en lien avec lui, fixe les conditions de prélèvement, d'échantillonnage, de transport, de stockage des échantillons avant leur analyse.

L'échantillon est adapté aux méthodes de contrôle utilisées. Le prélèvement des échantillons est effectué par du personnel habilité.

Les échantillons de contrôle sont identifiés pour assurer leur traçabilité et éviter tout risque d'erreur. L'identification est effectuée au moment du prélèvement par la personne l'ayant réalisé. Ces échantillons de contrôle sont associés à un document d'enregistrement, qui mentionne la nature et l'identification de l'échantillon, la date de prélèvement et l'heure de prélèvement, si nécessaire, le diagnostic du patient, le cas échéant, les conditions de stockage et de transport de l'échantillon ainsi que tous les renseignements nécessaires à la bonne exécution des analyses et à l'interprétation des résultats. L'identification permet, le cas échéant, de lier l'échantillon au tissu, aux cellules et à la PTC et à son étape de préparation. Le support de ce document peut être électronique. La date et l'heure de réception au laboratoire de contrôle sont notées. Les conditions préanalytiques sont validées ou conformes aux recommandations du fabricant du réactif d'analyse.

VI.2.2. Méthodes de contrôle analytique

VI.2.2.1. Validation des méthodes de contrôle analytique

Toutes les techniques d'analyse utilisées font l'objet d'une validation technique au préalable en apportant la preuve que les résultats obtenus sont fiables. Les contrôles analytiques sont effectués si possible selon la pharmacopée européenne, ou selon des normes applicables telles que les normes ISO15189 ou ISO17025. À défaut, les analyses sont choisies et réalisées sur les bases de données bibliographiques.

Le laboratoire de contrôle valide les méthodes non normalisées, les méthodes développées par le laboratoire, les méthodes normalisées employées en dehors de leur domaine d'application prévu ou modifiées, afin de confirmer que celles-ci sont adaptées à l'emploi prévu. Ces validations sont documentées.

Afin de déterminer la performance d'une méthode, l'une ou une combinaison des techniques suivantes peut être employée :

- étalonnage à l'aide d'étalons de référence ou de matériaux de référence ;
- comparaison des résultats obtenus avec d'autres méthodes ;
- comparaisons entre laboratoires ;
- évaluation systématique des facteurs influençant le résultat ;
- évaluation de l'incertitude des résultats.

La gamme et l'exactitude des valeurs pouvant être obtenues au moyen des méthodes validées (par exemple par la détermination de l'incertitude des résultats, des limites de détection, de la linéarité, de la limite d'acceptation des coefficients de variations, de la robustesse par rapport à des influences extérieures et ou aux interférences provenant de l'objet d'essai), correspondent aux besoins du demandeur au vu de l'emploi prévu.

Pour assurer un maintien de la qualité des analyses effectuées, il convient chaque fois que possible d'utiliser des contrôles internes et, pour vérifier les performances des techniques, de participer à des opérations de contrôles externes. Les contrôles sont décrits dans des procédures qui précisent la fréquence de passage des échantillons de contrôle et les valeurs acceptables. Elles doivent également comporter les mesures à prendre en cas d'anomalies constatées. Il convient de différencier les échantillons de calibrage des échantillons de contrôle.

Le laboratoire de contrôle justifie du choix de ses dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et de ses réactifs au regard de leurs performances et de leurs caractéristiques. Il s'assure de leur qualité avant utilisation par un contrôle documentaire ou analytique.

Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et les réactifs, préparés ou reconstitués doivent porter la date de leur préparation ou de leur reconstitution ainsi que celle de leur péremption.

Les laboratoires de contrôle sont inclus dans le périmètre des audits de l'établissement ou de l'organisme autorisé.

VI.2.2.2. Réalisation des contrôles analytiques

Les analyses sont effectuées par des personnes qualifiées. Une procédure permettant de tracer l'échantillon tout au long de l'exécution de l'analyse est mise en place.

Les contrôles de la qualité des tissus, de leurs dérivés, des cellules et PTC portent sur les caractéristiques essentielles. La mise en œuvre d'algorithmes décisionnels, permet de vérifier leur conformité aux spécifications définies. Les contrôles sont réalisés conformément à ceux fixés dans le dossier de demande d'autorisation des produits prévues à l'article L. 1243-5 du code de la santé publique.

Les contrôles sur les produits intermédiaires sont mis en place à des étapes appropriées de chaque préparation afin de vérifier certains paramètres chaque fois qu'ils constituent un indicateur représentatif de la qualité susceptible de modifier l'étape suivante ou les caractéristiques finales de ces préparations.

VI.2.3. Compte rendu d'analyses

Le compte rendu comporte :

- un titre ;
- le nom et l'adresse du laboratoire réalisant l'analyse ;
- la nature et l'identification de l'échantillon ;
- la date de prélèvement, de réception de l'échantillon et la date d'exécution de chaque analyse ;
- la méthode d'analyse et la dénomination commerciale des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et les réactifs utilisés ;
- les résultats des analyses avec s'il y a lieu les unités de mesure. Les unités du système international (SI) sont utilisées quand elles existent ;
- les spécifications ;
- les noms, fonction et signature du responsable de l'analyse.

La transmission des résultats se fait sans délai dans des conditions respectant la confidentialité.

Lorsque le résultat d'une analyse révèle un défaut majeur ou laisse supposer une qualité défectueuse du produit pouvant empêcher son utilisation, le responsable des activités du site de préparation est prévenu sans délai.

VII. – PTA ET AUTRES PRODUITS ENTRANT EN CONTACT AVEC LES TISSUS
ET LEURS DÉRIVÉS, LES CELLULES ET LES PTC

Les PTA et les autres produits (ex. : membranes de nitrocellulose, tubes boîtes de pétri) entrant en contact avec les tissus, leurs dérivés, les cellules et les PTC sont validés et satisfont à des spécifications et caractéristiques documentées.

Si les produits entrant en contact avec les tissus, leurs dérivés, les cellules et les PTC répondent à la définition du dispositif médical mentionnée à l'article L. 5211-1 du code de la santé publique, ils sont conformes aux exigences des articles L. 5211-3 et suivants du code de la santé publique et R. 5211-1 du même code. Si ces produits répondent à la définition de PTA mentionnée à l'article L. 1261-1 du code de la santé publique, ils doivent respecter les dispositions des articles R. 1261-1 à R. 1261-9 du même code.

VIII. – SOUS-TRAITANCE

Un établissement ou un organisme autorisé conclut une convention écrite avec un sous-traitant chaque fois qu'une intervention extérieure à l'établissement ou l'organisme autorisé a lieu et que cette activité a une influence sur la qualité et la sécurité des tissus et leurs dérivés, ou des PTC, et notamment dans les cas suivants :

- lorsque l'établissement ou l'organisme autorisé confie à un tiers la réalisation d'une étape de la préparation et des contrôles de la qualité des tissus de leurs dérivés, ou des PTC ;
- lorsqu'un tiers fournit des biens ou des services ayant une incidence sur l'assurance de la qualité et sur la sécurité des tissus, de leurs dérivés, ou des PTC y compris leur distribution ;
- lorsque l'établissement ou l'organisme autorisé confie à un tiers l'archivage des données de santé à caractère personnel ou relatives aux produits.

L'établissement ou l'organisme autorisé tient à jour la liste des opérations réalisées en sous-traitance.

L'établissement ou l'organisme autorisé évalue et sélectionne les sous-traitants en fonction de leur aptitude à respecter, notamment, les règles établies dans les présentes bonnes pratiques. Il définit les opérations critiques pour lesquelles l'évaluation du sous-traitant prend la forme d'un audit planifié. Dans tous les cas, la personne responsable ou, le cas échéant, le responsable des activités de l'établissement ou de l'organisme autorisé – donneur d'ordre – est responsable de la qualité du produit y compris des opérations ayant fait l'objet de la sous-traitance.

Les conventions passées avec les sous-traitants précisent les modalités de la relation et les responsabilités, ainsi que le cahier des charges à suivre pour satisfaire à la spécification de performance requise.

Ces documents décrivent en particulier :

(1) Les obligations du donneur d'ordre :

- évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser le travail demandé ;
- fournir au sous-traitant toutes les informations nécessaires à la réalisation des opérations sous-traitées ;
- s'assurer, par contrat et par des audits, que les présentes règles de bonnes pratiques sont respectées ;
- s'assurer que le sous-traitant est informé de toutes les difficultés liées à la préparation du produit ou au travail demandé, difficultés qui pourraient constituer un risque pour les locaux, le matériel, le personnel ou d'autres produits ou articles ;
- s'assurer que tous les produits préparés et les articles qui lui sont livrés par le sous-traitant répondent bien à leurs spécifications.

(2) Les obligations du sous-traitant :

- mettre à disposition les moyens humains, locaux et matériels adaptés au regard de la prestation ;
- disposer d'un système de management de la qualité ;
- avoir l'expérience et la connaissance suffisantes en vue d'effectuer le travail demandé par le donneur d'ordre ;
- vérifier que tous les produits qui lui sont livrés sont conformes à ce à quoi ils sont destinés ;
- respecter la réglementation et se soumettre aux inspections de l'AFSSAPS ;
- accepter les audits de son donneur d'ordre ;
- s'organiser de manière qu'aucune activité simultanée n'affecte la qualité de la prestation ;
- valider les opérations effectuées ;
- transmettre, pour les opérations de préparations, un certificat au donneur d'ordre attestant de la bonne réalisation de la ou des étapes sous-traitées ;
- enregistrer les opérations réalisées en vue d'assurer leur traçabilité ;
- informer le donneur d'ordre de toute modification (locaux, matériels, méthode...) des conditions d'exécution de son service ;
- signaler au donneur d'ordre tout incident survenu pendant les opérations de sous-traitance ;
- ne pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié par convention par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé, par écrit, par celui-ci.

IX. – CONDITIONNEMENTS

IX.1. Conditionnement primaire

IX.1.1. *Conditionnement primaire des produits d'origine humaine, issus de prélèvement ou intermédiaires ou finis utilisés à des fins thérapeutiques*

Après le prélèvement, tous les tissus et cellules prélevés sont conditionnés de manière à minimiser le risque de contamination et sont stockés à des températures qui préservent les caractéristiques nécessaires des tissus et cellules et leur fonction biologique. Le conditionnement empêche également la contamination des personnes chargées du conditionnement et du transport des tissus et des cellules.

Le conditionnement primaire est le contenant stérile et étanche du produit, adapté et validé pour l'usage auquel il est destiné ; il entre en contact direct avec le produit de façon durable ou transitoire.

Si le conditionnement primaire est un dispositif médical, il respecte les dispositions de l'arrêté du 15 mars 2010 modifiant l'arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique et dispose d'un marquage CE au sens de l'article R. 5211-12 du même code. Néanmoins, en l'absence sur le marché d'un conditionnement primaire adapté au produit ayant le statut de dispositif médical et marqué CE à ce titre, il est qualifié par le responsable des activités afin de s'assurer qu'il répond aux spécifications fixées, notamment, en termes de sécurité physique (le cas échéant, résistance aux basses températures), chimique (absence d'interaction avec les produits en contact) et microbiologique (stérilité et absence de pyrogènes).

IX.1.2. *Conditionnement primaire des échantillons sanguins du donneur*

Les récipients utilisés pour le recueil des échantillons sanguins du donneur destinés à l'exécution des analyses de biologie médicale réglementaires, nécessaires à la sélection biologique du donneur sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* au sens de l'article R. 5221-4 du code de la santé publique et en tant que tels, disposent d'un marquage CE.

IX.1.3. *Conditionnement primaire des échantillons des produits utilisés à des fins de contrôle de la qualité du produit*

Les récipients utilisés pour le recueil et la conservation des échantillons des produits issus de prélèvement ou intermédiaires ou finis, destinés aux contrôles de la qualité de ces produits sont étanches et adaptés à la nature de l'échantillon et à celle de l'analyse. En particulier, la nature du récipient, son système de fermeture, la nature et la quantité ou la concentration des substances adjuvantes qu'il peut contenir sont connus et précisés en fonction de l'échantillon auquel ils sont destinés. Ils font l'objet d'une validation.

IX.2. Conditionnement extérieur

Cet emballage est obligatoire pour tous les produits d'origine humaine lors des étapes de transport et est indispensable pour certains de ces produits lors des étapes de prélèvement, préparation et conservation dans le but de garantir le maintien des conditions d'asepsie du conditionnement primaire (ex. : double emballage des têtes fémorales).

IX.3. Conditionnement des déchets à risque biologique issus des activités des établissements ou organismes autorisés

Les déchets potentiellement contaminés sont placés dans des récipients à usage unique, scellés et étanches destinés à être incinérés et répondant à la réglementation en vigueur relative aux déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques.

X. – ÉTIQUETAGE DES CONDITIONNEMENTS

X.1. Généralités

L'apposition des étiquettes sur les conditionnements des produits d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques et les caractéristiques de l'étiquette assurent la pérennité et la lisibilité des informations fournies.

Les informations fournies sont compréhensibles pour permettre de connaître la nature et l'origine du produit et être conformes à la réglementation en vigueur.

Dans le cas particulier où l'étiquetage du conditionnement primaire ne peut être réalisé sans rompre l'asepsie, il est admis que seul le conditionnement extérieur (considéré dans ce cas comme un « double primaire ») soit étiqueté si :

- il est indissociable du conditionnement primaire une fois fermé ;
- il ne renferme qu'un seul conditionnement primaire ;
- il est muni d'un système d'inviolabilité.

L'apposition d'étiquettes complémentaires, par exemple étiquettes code à barres, ne masque pas les renseignements préexistants.

X.2. Étiquetage des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC

X.2.1. Produits issus de prélèvements

X.2.1.1. Étiquetage du conditionnement primaire

Cet étiquetage permet de contrôler l'identification des prélèvements à leur arrivée à l'établissement ou l'organisme autorisé. Il mentionne, sous réserve de préserver l'asepsie du conditionnement primaire lorsque nécessaire, au minimum l'identification du produit ou le code du don ainsi que le type de tissus ou de cellules.

Si sa taille le permet, il y a également lieu d'y faire figurer les informations suivantes :

- (1) Date (et si possible heure) du don.
- (2) Mises en garde.
- (3) Nature de tout additif éventuel (pour autant qu'un additif ait été utilisé).
- (4) En cas d'usage autologue, l'étiquette indique : « Pour usage autologue uniquement ».
- (5) En cas de don destiné à un receveur déterminé, l'étiquette identifie le receveur désigné.

Si l'une des informations prévues aux points (1) à (5) ci-dessus ne peut être mentionnée sur le conditionnement primaire, elle est indiquée sur une feuille distincte accompagnant ce conditionnement.

Si le maintien de l'état d'asepsie du conditionnement primaire ne permet pas l'étiquetage précisé ci-dessus, il pourra être utilisé un conditionnement extérieur inviolable. Celui-ci satisfait alors aux exigences du conditionnement primaire.

X.2.1.2. Étiquetage du conditionnement extérieur

Le conditionnement extérieur mentionne les informations suivantes :

- (1) « Élément ou produit du corps humain ».
- (2) Nature, description et caractéristiques du produit.
- (3) Numéro d'identification du donneur.
- (4) Date (et si possible heure) du prélèvement.
- (5) Mises en garde.
- (6) Nature de tout additif éventuel (pour autant qu'un additif ait été utilisé).
- (7) En cas d'usage autologue, l'étiquette indique : « Pour usage autologue uniquement ».
- (8) En cas de don destiné à un receveur déterminé, l'étiquette identifie le receveur désigné.

Les points (4) à (8) figurent sur le conditionnement primaire si sa taille le permet.

Si l'une des informations prévues aux points (4) à (7) ci-dessus ne peut être mentionnée sur le conditionnement extérieur, elle est indiquée sur une feuille distincte l'accompagnant.

X.2.2. Produits en cours de préparation

L'identification du produit est assurée à toutes les étapes de sa préparation.

En cours de préparation, l'étiquetage du produit et le système informatique doivent empêcher tout risque de distribution inappropriée.

X.2.3. Produits finis

X.2.3.1. Étiquetage du conditionnement primaire

La validation des tissus, de leurs dérivés, et PTC en tant que produit à usage thérapeutique, par la personne responsable de l'établissement ou de l'organisme autorisé ou le cas échéant, par le responsable des activités du site de préparation du produit thérapeutique fini, se traduit par l'apposition d'un étiquetage définitif sur le conditionnement du produit.

L'étiquetage du conditionnement primaire comporte les informations nécessaires au suivi et à la traçabilité du produit et notamment :

- a) La mention « Élément ou produit du corps humain ».
- b) Le type de tissus ou de préparation de thérapie cellulaire.
- c) Le numéro d'identification du donneur.
- d) Le code d'identification des tissus ou des préparations de thérapie cellulaire et, le cas échéant, le numéro de lot.
- e) Les coordonnées de l'établissement ou de l'organisme autorisé en application de l'article R. 1243-6 et, le cas échéant, du site de préparation, ainsi que le type d'activité autorisé si, pour ce dernier point, le conditionnement le permet.
- f) La date de péremption (jour, mois, année et le cas échéant heure).
- g) La mention « RISQUE BIOLOGIQUE » lorsque la présence de marqueur de maladie infectieuse est avérée.
- h) En cas de don destiné à un receveur déterminé, l'étiquette doit identifier le receveur désigné (nom, prénom, date de naissance).
- i) En cas de don autologue, il y a lieu d'indiquer « pour usage autologue uniquement » et d'identifier le patient.
- j) La mention « pour greffe ».

Si l'information mentionnée aux points *h)* et *i)* ne peut être mentionnée sur l'étiquette du conditionnement primaire, elle doit être indiquée sur une feuille distincte accompagnant ce dernier.

Pour tout produit thérapeutique fini cédé par un établissement ou organisme autorisé à un autre établissement ou organisme autorisé ou dans le cas de transfert entre sites du même établissement ou organisme autorisé, l'étiquetage du conditionnement primaire n'est pas modifié et en aucun cas les étiquettes préexistantes ne sont enlevées ou masquées, toutes les mentions d'origine restent lisibles.

Pour tout produit thérapeutique fini importé, sans préjudice des dispositions réglementaires relatives à l'importation, les mêmes informations figurent sur l'étiquetage et les documents d'accompagnement lors de sa distribution. L'établissement ou organisme autorisé complète, si besoin, les informations requises manquantes sur les documents.

X.2.3.2. Étiquetage du conditionnement extérieur

Le conditionnement extérieur mentionne les informations suivantes :

- a) Les mentions « tissus » ou « cellules » ou « préparation de thérapie cellulaire » d'origine humaine.
- b) Le type de tissu ou de préparation de thérapie cellulaire.
- c) Le code d'identification des tissus ou des préparations de thérapie cellulaire, et le cas échéant, le numéro de lot.
- d) L'identification de l'établissement ou organisme autorisé conformément à l'article R. 1243-6 et le cas échéant du site expéditeur (adresse et numéro de téléphone) et de la personne à contacter en cas de problème.
- e) Les conditions de conservation afin de garantir la qualité et la sécurité des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire.

Dans le cas où les informations portées sur le conditionnement primaire ne sont pas lisibles au travers du conditionnement extérieur, ce dernier comporte en plus l'ensemble des mentions manquantes indiquées au paragraphe X.2.3.1.

X.3. Étiquetage des échantillons sanguins du donneur

Les prélèvements effectués par un professionnel de santé destinés à être transmis à un laboratoire de biologie médicale sont parfaitement identifiés, conformément à la réglementation en vigueur, en portant notamment les mentions suivantes :

- (1) Prénom et nom patronymique, nom marital ou nom d'usage du donneur ou code du donneur.
- (2) Date de naissance et sexe du donneur.
- (3) Date (jour, mois, année), heure du prélèvement.

L'étiquetage des échantillons sanguins du donneur se fait selon des procédures rigoureuses permettant l'identification sans ambiguïté de chaque échantillon au sein de l'enceinte de conservation.

Cet étiquetage mentionne au minimum le numéro d'identification du produit et permet d'établir un lien entre l'échantillon conservé et le donneur ou le produit, la date de prélèvement et l'étape de préparation.

X.4. Étiquetage des échantillons des produits en vue du contrôle de la qualité

L'étiquetage des échantillons représentatifs des tissus et cellules destinés à l'échantillonnage se fait selon des procédures rigoureuses permettant l'identification sans ambiguïté de chaque échantillon au sein de l'enceinte de conservation.

X.5. Étiquetage des conditionnements des déchets à risque biologique

Les déchets à risque biologique sont considérés comme des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés, et l'étiquetage est conforme à la réglementation concernant ce type de déchets.

XI. – TRANSPORT

XI.1. Règles générales

Les modalités de transport décrites dans ces bonnes pratiques s'appliquent aux transports nationaux et internationaux par les établissements ou organismes autorisés ou pour le compte de ceux-ci, sans préjudice de la réglementation en vigueur relative au transport des matières infectieuses, des produits définis ci-dessous :

- les tissus, leurs dérivés et les cellules et les PTC, les tubes échantillons issus du prélèvement de donneurs pour analyses ;
- les échantillons pour le contrôle de la qualité interne et externe des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des PTC et pour l'échantillonnage et la sérothèque.

Toutes les précautions sont prises pour éviter les risques de dégradations des constituants.

Les règles décrites dans le présent chapitre ne concernent pas le transport des déchets à risques biologiques ni le transport des échantillons pour les contrôles environnementaux.

Les produits sont transportés dans des conditions permettant :

- d'assurer leur conservation et leur intégrité ;
- d'assurer leur acheminement dans un délai préalablement défini ;
- de respecter les règles d'hygiène et de sécurité vis-à-vis de l'environnement et des personnes chargées du transport.

Ces règles sont applicables aux opérations suivantes : préparation des colis, acheminement (ou transport proprement dit) et réception des produits.

XI.1.1. Préparation des colis

Des procédures définissent les conditions de confection des colis, d'étiquetage, les instructions à donner et les documents à remettre aux personnes chargées du transport.

Lorsque les colis contiennent des liquides, de la glace carbonique ou de l'azote gazeux, l'étiquetage et la documentation sont conformes aux prescriptions spécifiques prévues dans ces cas.

L'établissement qui prépare les colis vérifie la conformité des emballages aux spécifications du donneur d'ordre y compris lorsque les emballages appartiennent à l'établissement destinataire ou à son prestataire de services.

XI.1.2. Acheminement des produits

L'acheminement des produits concerne les opérations correspondant à la prise en charge des produits, au trajet allant de l'établissement expéditeur à l'établissement destinataire et à la livraison, c'est-à-dire à la réception du produit par le destinataire.

En matière d'acheminement, des consignes sont établies par le donneur d'ordre en ce qui concerne, notamment :

- les moyens de transport (équipements spécifiques, entretien, hygiène) ;
- les circuits et les durées maximales d'acheminement ;
- la maîtrise des températures.

Les opérations d'acheminement sont de la responsabilité de l'établissement ou organisme donneur d'ordre.

XI.1.3. Réception des produits

Lors de la réception, le destinataire vérifie l'état du colis, du produit et des documents d'accompagnement.

La responsabilité de l'établissement ou organisme donneur d'ordre pour le transport court jusqu'à la réception du produit par le destinataire.

XI.2. Établissements ou organismes assurant le transport

L'établissement ou l'organisme autorisé peut réaliser avec ses propres moyens techniques et humains l'ensemble des opérations de transport. Il peut également confier une ou plusieurs des opérations de transport à des prestataires.

Lorsque les transports sont réalisés par l'établissement ou l'organisme autorisé, ils font l'objet de modes opératoires détaillant le conditionnement des produits à transporter, les conditions et mode de transport, les circuits, les délais, les responsabilités de chacun, le contrôle à réception. Le mode d'acheminement est choisi selon des critères de sécurité et de respect des conditions de conservation, adaptés aux produits transportés.

Le personnel chargé du transport reçoit des instructions en rapport avec le type de produits et, le cas échéant, une formation spécifique ou une sensibilisation au transport des produits à risques infectieux. Quelle que soit la structure qui assure le transport des produits, elle s'assure de l'application des dispositions législatives et réglementaires relatives à la sécurité du personnel.

Le recours à un prestataire peut être régulier ou exceptionnel.

Lorsque l'établissement ou organisme autorisé confie une ou plusieurs des opérations de transport à des prestataires, les obligations et responsabilités de chacun sont définies par le biais de contrats établis sur la base d'un cahier des charges ; des instructions sont données par écrit au personnel intervenant dans les étapes de transport.

Lorsqu'une situation d'urgence justifie le recours exceptionnel à un prestataire, l'établissement ou organisme autorisé donne des instructions écrites précises au prestataire pour le bon acheminement des produits.

XI.3. Matériel et hygiène

Le matériel de transport des produits (par exemple véhicules, enceintes thermostatées) est adapté et, le cas échéant, qualifié au regard des spécifications de transport propres à chaque produit, notamment : horaires, maintien des températures de conservation requises, transport dédié ou groupé, hygiène et sécurité.

Il fait l'objet d'une maintenance et d'un entretien régulier réalisés selon des modes opératoires.

Le matériel défectueux est retiré du circuit de logistique de transport ou, au moins, clairement étiqueté en tant que tel dans l'attente de réparation ou d'évacuation.

Les dispositifs d'enregistrement de température sont de portée et de précisions appropriées aux températures de conservation et d'acheminement des produits conformément aux spécifications. Ils sont étalonnés et vérifiés à intervalles réguliers.

Les récipients de transport et les conditionnements secondaires réutilisables sont maintenus propres et font l'objet d'un nettoyage et d'une décontamination décrits dans des modes opératoires.

Les véhicules servant au transport routier font l'objet d'un nettoyage régulier et d'un nettoyage/décontamination en cas de souillure par le produit.

XI.4. Règles de colisage et d'étiquetage du récipient de transport

Le conditionnement primaire qui contient le produit est inséré dans un conditionnement extérieur (voir le chapitre relatif à l'étiquetage du conditionnement). Pour le transport de produit à l'état liquide, le conditionnement extérieur est hermétique et un matériau absorbant est placé en quantité suffisante dans le colis pour contenir toute fuite éventuelle de liquide. L'ensemble est placé dans un récipient de transport. Les documents d'accompagnement usuels pourront être placés entre le conditionnement extérieur et le récipient de transport. Le colis constitué par ce triple emballage garantit une résistance aux chocs, un maintien de la stérilité du récipient primaire le cas échéant, un système permettant de s'assurer de la non-ouverture du colis lors du transport.

XI.4.1. Étiquetage du récipient de transport lors du prélèvement

L'étiquetage du récipient de transport lors du prélèvement comporte au minimum les informations suivantes :

- (a) Les mentions « TISSUS ET CELLULES » et « FRAGILE » ;
- (b) L'identification de l'établissement à partir duquel le colis est expédié (adresse et numéro de téléphone) et d'une personne de contact en cas de problème ;
- (c) L'identification de l'établissement de tissus destinataire (adresse et numéro de téléphone) et de la personne à contacter pour prendre livraison du conteneur ;
- (d) La date et l'heure de départ ;
- (e) Des spécifications concernant les conditions de transport afin de garantir la qualité et la sécurité des tissus et des cellules ;
- (f) Lorsque la fonction de la greffe ou de l'administration exige des cellules vivantes, la mention « ne pas irradier » ;
- (g) Lorsqu'il s'avère qu'un produit est positif pour un marqueur de maladie infectieuse, il y a lieu d'ajouter la mention « RISQUE BIOLOGIQUE » ;
- (h) Dans le cas de donneurs autologues, il y a lieu d'ajouter la mention « POUR USAGE AUTOLOGUE UNIQUEMENT » ;
- (i) Des spécifications concernant les conditions de conservation (comme la mention « NE PAS CONGELER ») ;
- (j) Le nombre d'unités transportées le cas échéant.

XI.4.2. Étiquetage du récipient de transport du produit intermédiaire ou fini

L'étiquetage du récipient de transport comporte au minimum les informations suivantes :

- (1) Les mentions « tissus » ou « cellules » ou « préparation de thérapie cellulaire » d'origine humaine et « fragile » ;
- (2) Lorsque la fonction de la greffe ou de l'administration exige des cellules vivantes, la mention « ne pas irradier » ;

- (3) Le nombre d'unités transportées, le cas échéant ;
- (4) L'identification de l'établissement ou organisme et, le cas échéant, du site expéditeur (adresse et numéro de téléphone) et de la personne à contacter en cas de problème ;
- (5) L'identification du site destinataire (adresse et numéro de téléphone) et de la personne à contacter pour réceptionner le colis ;
- (6) Des spécifications concernant les conditions de transport afin de garantir la qualité et la sécurité des tissus, des cellules et des PTC, telles que la température de transport et la durée de son maintien.

XI.5. Documents afférents au transport

Il est remis à la personne effectuant le transport ou à son représentant, en même temps que le ou les colis, une fiche de transport (cf. XII.2.2.5).

En prévision de tout accident ou incident pouvant survenir au cours du transport, il est remis au transporteur des consignes précisant d'une façon claire :

- la nature du danger présenté par les produits transportés ainsi que les mesures de sécurité à prendre pour y faire face ;
- les mesures à prendre pour le personnel et le produit, en cas de bris ou de détérioration des emballages, notamment lorsque les produits se sont répandus à l'extérieur de l'emballage.

Ces consignes comportent les coordonnées du service à contacter (nom, adresse et téléphone). Elles sont remises au personnel affecté au transport, au plus tard au moment où l'ordre de départ est donné, de manière à lui permettre de prendre toutes les dispositions nécessaires en cas de besoin.

XI.6. Délais et circuits des transports

Le transport des produits biologiques s'effectue dans les meilleurs délais. Les durées et les conditions de transport sont maîtrisées soit par un système qui garantit le maintien de la température, soit par la connaissance précise des étapes du circuit (notamment durée, conditions de stockage). Cette maîtrise passe notamment par la connaissance :

- de la durée estimée de transport en fonction de la destination ;
- du circuit entre le lieu d'expédition et le lieu de destination et les éventuels lieux de stockage intermédiaires.

XI.7. Validation des conditions de température pendant le transport

Les spécifications de température sont définies dans des procédures et correspondent, pour les tissus et leurs dérivés, des cellules et PTC, aux exigences fixées dans les autorisations des produits délivrés conformément à l'article L. 1243-5 du code de la santé publique pour chaque type de produit.

Les modalités de transport permettent de garantir ces spécifications.

Le transport fait l'objet :

- d'une validation incluant notamment les périodes de températures extrêmes ;
- d'un suivi sur la base d'un enregistrement lors de chaque transport ou d'un contrôle régulier fixé par une procédure.

Des indicateurs de durée de transport et de rupture de la chaîne du froid sont mis en place lorsque les conditions de transport l'exigent. Les capteurs de température font l'objet d'un suivi métrologique.

Lorsqu'un dispositif d'enregistrement continu de température est placé dans un emballage isotherme ou dans un compartiment thermostaté, un pictogramme ou une consigne écrite en définit le positionnement. Les données de température enregistrées sont fournies à l'établissement ou l'organisme expéditeur et, si nécessaire, au destinataire en vue d'être analysées.

Lorsque du dioxyde de carbone sous forme solide ou de l'azote sous forme liquide sont ajoutés dans le colis ou lorsque des accumulateurs de froid ou de chaud, des eutectiques sont utilisés, ceux-ci sont en quantité ou en nombre suffisant pour maintenir au sein du colis la température désirée pendant une durée adaptée et connue supérieure à celle estimée au départ. Leur position au sein du colis maintient une température homogène dans l'ensemble du volume du colis.

XI.8. Livraison et contrôle à réception

À l'arrivée, le transporteur remet au destinataire le tissu, son dérivé ou la PTC.

La personne qui réceptionne vérifie à réception la conformité des conditions de transport, et notamment :

- l'intégrité des colis ;
- les conditions de maîtrise de la température de transport ;
- le respect de la durée de transport.

Toute anomalie relevée fait l'objet d'un enregistrement par la personne en charge de la réception des produits. Les anomalies sont transmises au transporteur et à l'établissement ou organisme expéditeur. La recherche des causes est effectuée et des mesures correctives sont mises en place.

XII. – DOCUMENTS ET DONNÉES

XII.1. Généralités

Une procédure générale décrit la gestion des documents établis dans le cadre du système de management de la qualité.

Les documents du système de management de la qualité sont validés, signés et datés par les personnes compétentes habilitées par la personne responsable ou, le cas échéant, par le responsable des activités du site. Ils sont lisibles, compréhensibles et non ambigus ; le titre, la nature et l'objet sont clairement indiqués. Les documents ne sont pas manuscrits, excepté lorsqu'ils prévoient une transcription de données ; l'espace réservé à cette transcription est suffisant. Les données retranscrites sont lisibles et indélébiles.

Toute modification apportée à un document est contrôlée, datée, approuvée, justifiée et exécutée sans retard par les personnes compétentes habilitées. La correction permet la lecture du texte original.

La procédure de gestion des documents précise les règles d'élaboration, de modification et de diffusion des documents et permet de garantir que seules les versions en cours sont utilisées.

Les documents reproduits sont clairs, lisibles et gérés au même titre que les documents originaux.

Les règles de gestion et d'utilisation du système documentaire garantissent un niveau de sécurité et de confidentialité adapté à chaque type de données ou de documents.

L'accès aux registres et aux données est limité aux personnes habilitées, ainsi qu'à l'AFSSAPS, dans le cadre de l'application de mesures d'inspection et de contrôle.

XII.2. Documentation relative à la maîtrise de la qualité

L'établissement ou l'organisme autorisé prouve à l'aide d'une documentation exhaustive que chaque tissu ou PTC est préparé conformément aux dispositions du système de management de la qualité et que l'historique de l'ensemble des étapes allant du prélèvement à la greffe ou à l'administration peut être retracé.

XII.2.1. Documentation générale

La documentation regroupe l'ensemble des documents, procédures et enregistrements concernant notamment :

- l'organisation générale de l'établissement ou organisme autorisé et des sites, le cas échéant ;
- l'engagement de la direction de l'établissement ou organisme autorisé, la politique de la qualité, les objectifs et la planification de la qualité ;
- le personnel (responsabilité, fonction, qualification et formation) ;
- les locaux et matériels (qualification, vérification, maintenance) ;
- les produits utilisés pour la préparation des tissus, de leurs dérivés, et des PTC ;
- la traçabilité des tissus, de leurs dérivés, et des PTC assurant le lien entre le donneur et le receveur et garantissant l'anonymat en cas de donneur non apparenté ;
- l'environnement (bionettoyage, contrôles de l'air et des surfaces...) ;
- la préparation, les contrôles, la conservation, la distribution, la cession et le transport de chaque produit ;
- les spécifications exigées pour chaque tissu et PTC ;
- la gestion des non-conformités ;
- la gestion des modifications ;
- les déclarations d'incidents et d'effets indésirables de biovigilance ainsi que tous les documents complémentaires collectés dans ce cadre ;
- les conventions, les contrats, ou toute autre document (ex. : procédure, affiliation) établis avec les établissements de santé, les équipes de prélèvement ou de greffes et d'administration et avec les sous-traitants ;
- les rapports annuels d'activité et les rapports annuels de biovigilance ;
- les autorisations délivrées conformément à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique, les autorisations de produits délivrées conformément à l'article L. 1243-5 du code de la santé publique et, le cas échéant, les autorisations de recherches biomédicales délivrées conformément à l'article L. 1125-1 du même code ;
- l'élimination des déchets contaminés ou potentiellement contaminés.

XII.2.2. Documents particuliers

XII.2.2.1. Lors du prélèvement de tissus ou de cellules

Des procédures permettent à l'équipe de prélèvement de connaître les conditions techniques devant être mises en œuvre pour la sélection du donneur, le prélèvement, l'étiquetage du produit prélevé, son conditionnement, son stockage temporaire éventuel et son transport vers l'établissement ou l'organisme autorisé pour la préparation des tissus ou des cellules.

La documentation intègre les conventions ou procédures requises entre l'établissement réalisant le prélèvement et l'établissement ou l'organisme autorisé pour la préparation de tissus ou de cellules, donneur d'ordre.

La fiche opérationnelle de prélèvement est transmise par l'établissement réalisant le prélèvement à l'établissement ou organisme autorisé pour la préparation des tissus ou des PTC.

XII.2.2.2. Lors de la préparation de tissus, de leurs dérivés, ou de cellules

Un dossier de préparation est établi ou complété à chaque étape de préparation, précisant toutes les données nécessaires à la qualité et à la traçabilité : les données qualitatives et quantitatives sur les tissus, de leurs dérivés, et les cellules et les PTC ; les références des matériels, des consommables et des produits thérapeutiques annexes utilisés ; les noms des techniciens impliqués et le visa du responsable de la préparation.

Tout écart ou anomalie est détecté et signalé et soumis à la décision de la personne responsable ou au responsable des activités et géré en suivant la procédure de gestion des non-conformités.

Les constats et leur traitement sont archivés dans le dossier de préparation correspondant. Les relevés, prouvant que toutes les étapes requises et spécifiées par les procédés et les procédures, sont établis manuellement ou avec des appareils d'enregistrement.

XII.2.2.3. Lors de la validation finale du produit thérapeutique fini

Un certificat de validation du produit thérapeutique fini daté et signé est émis par la personne responsable ou, le cas échéant, par le responsable des activités, et mentionne :

- (1) La description et, si nécessaire, les dimensions ou volume du tissu de ses dérivés ou de la PTC ;
- (2) La morphologie et les données fonctionnelles, le cas échéant ;
- (3) L'origine du tissu, de son dérivé ou de la PTC (don autologue ou allogénique, prélèvement sur donneur vivant ou *post mortem*...);
- (4) Le lieu et la date de prélèvement ;
- (5) Le procédé de préparation (type et numéro d'autorisation du produit) ;
- (6) La date de péremption du produit avant et, le cas échéant, après ouverture et manipulation ;
- (7) La présence de résidus potentiellement nocifs (antibiotiques, oxyde d'éthylène, etc.) ;
- (8) L'ensemble des informations prévues sur l'étiquette du conditionnement primaire du produit thérapeutique fini.

XII.2.2.4. Lors de la distribution

Au vu de la prescription médicale nominative, un document de distribution est émis et mentionne :

- (1) La date de distribution des tissus et des PTC ;
- (2) La personne en charge de la distribution ;
- (3) Le code d'identification attribué au produit ;
- (4) L'identité du receveur désigné dans la prescription médicale ;
- (5) Les instructions relatives à l'ouverture du conditionnement, ainsi qu'à toute manipulation ou reconstitution nécessaire. Les mises en garde et précautions d'emploi ;
- (6) Les instructions relatives à la notification des effets et incidents indésirables ;
- (7) Les consignes de conservation à réception avant utilisation des tissus et des PTC ;
- (8) Toute autre information utile à l'utilisateur en vue de l'alerter sur un point particulier ;

Ce document de distribution et le certificat de validation, destinés à accompagner les tissus, et leurs dérivés, ou les PTC jusqu'au site de greffe ou d'administration, sont conservés dans le dossier médical du receveur.

XII.2.2.5. Lors du transport

Une fiche de transport est jointe au récipient de transport. Elle a pour but d'assurer le suivi entre les établissements expéditeur et destinataire et de garantir la traçabilité des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des PTC.

Elle identifie toutes les personnes intervenant dans le transport, du départ à l'arrivée, y compris les transporteurs et le destinataire.

Elle mentionne le lieu de l'expédition, le lieu de livraison, les dates et les horaires d'enlèvement et de livraison des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des PTC, les différentes étapes du transport, le nombre de colis transportés ainsi que tout retard ou incident intervenant pendant le transport.

La traçabilité du transport doit pouvoir être documentée.

XII.2.2.6. Lors de la greffe ou de l'administration

Pour permettre à l'établissement ou à l'organisme autorisé d'établir le lien entre le donneur et le receveur, la fiche de greffe ou d'administration mentionne les nom, prénom, date de naissance du receveur, le code du produit, le nom du médecin ayant effectué la greffe ou l'administration, la date de la greffe ou de l'administration, l'indication de la greffe ou de l'administration ainsi que les complications éventuelles. Un exemplaire de la fiche dûment remplie est retourné à l'établissement ou organisme en charge de la distribution et, le cas échéant, à l'établissement ou organisme en charge de la préparation du produit.

XII.3. Dossier du tissu et de la PTC

Un dossier du produit thérapeutique fini est établi en vue de retracer l'historique complet du produit ; il reste accessible aux personnes habilitées selon les dispositions prévues dans le paragraphe relatif à l'archivage.

Ce dossier contient au minimum les informations relatives :

- au consentement au don (ou au recueil de la non-opposition au don, le cas échéant) ;
- au prélèvement et à la sélection clinique et biologique du donneur ;
- aux différentes étapes de transport allant du prélèvement à la greffe ou l'administration ;
- à la préparation du produit, ses contrôles et sa conservation ;
- à la validation finale ;
- à la distribution et cession ;
- à la greffe ou à l'administration.

Quel que soit le support utilisé, il est démontré que les données médicales et techniques enregistrées dans le dossier de préparation sont fiables et constituent une représentation fidèle de l'historique du produit.

Ces données doivent permettre de rappeler ou de retirer les produits concernés en cas de nécessité.

XII.4. Archivage

Les établissements ou organismes autorisés archivent tout document retraçant l'historique de toutes les actions effectuées sur les tissus et leurs dérivés, les PTC et les échantillons sanguins ayant servi à la sélection biologique du donneur.

Les documents concernant la traçabilité et la sécurité des tissus, de leurs dérivés, et des PTC sont archivés pendant une durée de trente ans après leur utilisation clinique.

Les autres documents relatifs à l'activité de l'établissement ou de l'organisme autorisé sont conservés dix ans après la date d'expiration, d'utilisation clinique ou d'élimination du produit, sauf lorsqu'ils font l'objet d'une réglementation spécifique.

Les locaux d'archivage sont sécurisés, protégés contre les dégâts des eaux et conformes à la réglementation en vigueur concernant la protection incendie. Ces mêmes exigences s'appliquent dans le cas d'un archivage réalisé par un prestataire.

Les dossiers de suivi conservés par un système informatique sont protégés contre toute perte ou altération de données.

Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable et de façon lisible notamment dans le cadre des enquêtes ascendantes et descendantes de traçabilité.

Quel que soit le système de gestion et d'archivage de la documentation, la confidentialité des données médicales et techniques est assurée. Une description des moyens mis en œuvre pour sensibiliser et former le personnel aux mesures de protection mises en place et à leurs obligations en matière de confidentialité et de respect du secret professionnel est établie.

Une procédure définit le lieu d'archivage, la durée, la fréquence, la méthode, le support de classement et les personnes autorisées à consulter les archives.

Dans tous les cas, l'archivage de données de santé à caractère personnel respecte la réglementation en vigueur.

XIII. – SYSTÈMES INFORMATISÉS

XIII.1. Généralités

Sont enregistrées, au minimum, par un système de traitement informatisé, les données concernant :

- le numéro ou code d'identification du greffon ;
- l'identité du donneur et les coordonnées de l'établissement de santé ayant réalisé le prélèvement ;
- la date du prélèvement des tissus ou des cellules ;
- le type de don (usage autologue/allogénique, donneur vivant/multi-tissus/*post-mortem*) ;
- la nature des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des PTC (par exemple os, cornée, cellules souches hématopoïétiques) ;
- les caractéristiques essentielles du tissu ou des PTC ;
- la date de réception des tissus ou des cellules sur le site de l'établissement ou de l'organisme autorisé ;
- le statut des tissus, de leurs dérivés, des cellules ou des PTC (c'est-à-dire en quarantaine, validé, refusé, distribué, greffé ou administré, retourné, détruit...) ;
- les numéros de lot des PTA ;
- la date de distribution ou de cession ;
- l'identité du receveur et les coordonnées de l'établissement de santé ayant réalisé la greffe ;
- la date de la greffe.

Un système informatisé peut couvrir l'ensemble ou une partie d'un processus allant du prélèvement à la distribution ou cession jusqu'au retour de la fiche de greffe ou d'administration du tissu de ses dérivés ou de la PTC.

Les systèmes informatisés assurent la pérennité des données générées, notamment lors de tout changement de version des applications et de l'archivage des données. Il est démontré que les données enregistrées sont fiables.

La conservation sur support informatique d'informations médicales concernant le donneur ou le receveur ainsi que la transmission de ces informations par voie électronique entre professionnels respectent la réglementation en vigueur relative au respect de la confidentialité de ces données.

XIII.2. Personnel

Il est essentiel de veiller à ce qu'il y ait une coopération entre le personnel occupant les postes clés dans l'établissement ou l'organisme autorisé et le personnel chargé des systèmes informatisés. Les personnes concernées par l'utilisation du système informatisé reçoivent une formation appropriée. Cela garantit que la compétence appropriée est disponible et mise à profit pour fournir toute assistance dans le domaine de la conception, de l'installation, de la validation et du fonctionnement des systèmes informatisés.

XIII.3. Validation du système informatique

La validation correspond à la preuve formalisée, par le donneur d'ordre, de la satisfaction des besoins de l'ensemble des parties prenantes du système informatisé. Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs, et notamment de l'usage auquel le système est destiné, des risques inhérents à son utilisation, de la nature prospective, ou rétrospective de la validation et de l'introduction ou non de nouveaux éléments par rapport au précédent système, le cas échéant. La validation couvre toutes les étapes du cycle de vie d'un système informatisé, qui sont : la planification, les spécifications, la programmation, les essais, la réception, la qualification et les procédures, dont celles concernant la gestion des changements et des incidents. Si le système informatisé mis en place doit remplacer un système manuel, les deux fonctionnent en parallèle pendant un certain temps dans le cadre de la procédure d'essai et de validation.

XIII.4. Exigences de sécurité

XIII.4.1. Locaux et équipements

Le matériel informatique est installé de sorte que des facteurs extérieurs ne puissent pas causer des interférences. Des mesures préventives et correctives de protection du système sont mises en place.

Il appartient à l'administrateur du système informatique de revoir, surveiller et tester les systèmes de contrôles informatiques pour s'assurer de leur efficacité.

Une description écrite et détaillée du système informatique est établie (éventuellement avec des diagrammes) et mise à jour.

XIII.4.2. Gestion des accès

Les données ne sont introduites ou modifiées que par des personnes autorisées. Afin d'éviter l'introduction non autorisée de données, les moyens les plus appropriés comprennent l'usage d'une

clé, d'une carte d'accès ou d'un code personnel ou encore la limite d'accès aux terminaux et à certaines applications. Un compte utilisateur est établi et permet le changement régulier des mots de passe. Il faut prévoir une procédure pour l'octroi, le retrait et le changement de l'autorisation d'introduire et de modifier les données, y compris pour la modification des mots de passe personnels.

Si des données critiques, telles les données biologiques d'un donneur ou les résultats des contrôles de la qualité, ne sont conservées qu'informatiquement, il est alors nécessaire de prévoir un contrôle pour vérifier l'exactitude de ce qui est enregistré. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés.

Le système enregistre l'identité des opérateurs qui introduisent ou confirment des données critiques. L'autorisation de modifier les données est réservée à des personnes nommément désignées. Toute modification de données critiques est autorisée et enregistrée, avec le motif du changement, l'identité de l'opérateur et la date et l'heure des modifications.

XIII.4.3. *Modification du système*

Toute modification d'un système ou programme informatisé est réalisée conformément à une procédure prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en œuvre de la modification. Cette modification est enregistrée. Toute modification de changement des besoins est validée par une personne habilitée.

XIII.4.4. *Disponibilité et pérennité des données*

Les données sont protégées par des moyens physiques ou électroniques contre les dommages, accidentels ou volontaires. Les données stockées sont contrôlées en vue de garantir leur accessibilité. Si des modifications de l'équipement informatique ou des programmes sont proposées, des contrôles sont effectués, à une fréquence appropriée au support du stockage de l'information. Les données sont protégées par des opérations de sauvegarde effectuées à intervalles réguliers.

XIII.4.5. *Défaillance du système*

Il convient de prévoir des plans de secours et des mesures de remplacement adéquats, permettant le fonctionnement des systèmes devant être mis en œuvre en cas de panne. Ces plans de secours sont testés annuellement, pour s'assurer que leur efficacité demeure intacte. Le temps nécessaire à la mise en place des mesures de remplacement est en rapport avec le degré d'urgence. À titre d'exemple, si la gestion du stock de produits est assurée par un système informatisé, la panne de ce dernier ne retarde pas la mise en œuvre de mesures conservatoires, si un signalement de biovigilance l'exigeait. La décision de retrait d'un système informatisé est précédée d'une réflexion sur la pérennité des données, en particulier sur les moyens de migration des données sur le nouveau système et sur l'impact des données archivées.

XIII.5. **Signature électronique**

Dans le cas de signatures électroniques des étapes de validation finale, de distribution ou de cession des tissus, de leurs dérivés, et des PTC, la signature électronique répond à la réglementation en vigueur.

XIII.6. **Archivage des données informatisées**

L'archivage des données informatisées est assuré sur un support pérenne et la capacité à relire les informations durant toute la durée légale d'archivage est démontrée.

Il est recommandé d'utiliser des formats standards d'échange de données tels les formats PDF ou XML, afin d'envisager, le cas échéant, la migration des données sur un nouveau support. Dans ce cas, la bonne exécution du transfert des données est vérifiée et la capacité à relire les informations est maintenue durant toute la durée réglementaire (*cf.* XII.4).

XIV. – GESTION DES NON-CONFORMITÉS, RÉCLAMATIONS ET BIOVIGILANCE

L'établissement ou l'organisme autorisé établit et met en œuvre un processus d'amélioration continue de la qualité, qui prend en compte notamment le traitement des non-conformités aux spécifications et qui prévoit des actions correctives et préventives.

Une procédure définit les modalités pour identifier les non-conformités, les documenter, évaluer leur criticité, définir et faire la preuve de leur prise en charge, ainsi que celles pour la clôture des fiches d'anomalie.

Les non-conformités et les mesures correctives entreprises sont classées et compilées. Leur revue périodique permet le suivi et la clôture des incidents ainsi que l'appréciation des actions mises en œuvre, dans le cadre d'un processus d'amélioration continue de la qualité.

Les non-conformités concernent, notamment, les tissus, leurs dérivés, les cellules et PTC, les consommables, les réactifs, les matériels, les locaux, le transport et l'organisation. Il convient d'effectuer, lorsque cela est nécessaire, une déclaration de biovigilance et d'informer, si besoin, les autres vigilances potentiellement concernées.

Des dispositions particulières sont prises pour empêcher l'utilisation non autorisée de produits, matériels ou locaux non conformes.

XIV.1. Gestion des tissus, de leurs dérivés, des cellules et PTC non conformes

À chaque étape significative de la réception à la distribution du produit, ses spécifications sont vérifiées. Si un écart est constaté par rapport à une spécification, il est identifié et enregistré.

Les produits non conformes sont mis en quarantaine par des moyens physiques ou informatiques. Ils sont identifiés et enregistrés de façon adéquate, afin d'éviter toute utilisation tant qu'aucune action appropriée n'est décidée par les personnes habilitées et désignées à cet effet. À chaque fois que cela est possible, les causes des non-conformités sont recherchées et des mesures correctrices et préventives sont mises en place. Ces dernières font l'objet d'une évaluation après leur application.

Le traitement des produits non conformes fait l'objet d'un processus décisionnel. Selon le statut du produit, l'action appropriée peut correspondre, notamment, à une destruction, à un rappel ou un retrait, ou à une alerte.

Le retrait des produits est décidé par l'AFSSAPS, le rappel est à l'initiative de l'établissement ou de l'organisme autorisé.

En cas de décision de rappel de produit, le message d'alerte émis par l'établissement ou l'organisme autorisé est validé par la personne responsable et la procédure de rappel appliquée.

Les destinataires et les quantités distribuées ou cédées sont recensés, une zone réservée à la conservation des produits défectueux est définie, les produits retournés comptabilisés et étiquetés (rappel de produit – ne pas utiliser). Le déroulement du rappel est enregistré, il est procédé à un bilan comparatif des quantités distribuées ou cédées et celles récupérées, qui donne lieu à un rapport final (bilan comparatif)

L'efficacité des dispositions prises est évaluée périodiquement.

Toutes les informations relatives au rappel ou au retrait des produits et aux communications faites par l'établissement ou l'organisme autorisé sont documentées et conservées pendant trente ans.

Les dispositions appropriées sont prises pour empêcher la récurrence des non-conformités. Il est nécessaire de répertorier les non-conformités, de les analyser, de les gérer et d'informer largement tous les intervenants.

XIV.2. Réclamations

Dans le cas de réclamation, celle-ci est examinée, en fonction de la nature de l'anomalie rapportée et du type de défaut constaté (défaut mineur, majeur, ou critique, selon une classification établie).

Le dossier du produit objet de la réclamation et, le cas échéant, ceux préparés lors des campagnes précédente et suivante font l'objet d'un examen ; les décisions et mesures prises sont enregistrées dans le dossier du produit correspondant.

Une réponse est adressée à l'auteur de la réclamation. Les réclamations sont examinées régulièrement.

XIV.3. Biovigilance

L'établissement ou l'organisme autorisé désigne un correspondant local de biovigilance, conformément à l'article R. 1211-40 du code de la santé publique. Ce correspondant a notamment en charge la mise en place de procédures concernant le signalement d'incident ou d'effet indésirable, le retrait ou le rappel de produits, les échanges d'informations entre les sites, les établissements de santé préleveurs ou greffeurs et les sous-traitants, rédigées avec l'ensemble des partenaires concernés.

Le correspondant local de biovigilance procède aux investigations appropriées dans le cadre des enquêtes de biovigilance et mène à bien toute étude demandée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Lors de la survenue d'un effet indésirable, d'un incident ou d'un

risque d'incident, tels que définis aux articles R. 1211-29, R. 1211-30 et R. 1211-31 du code de la santé publique, l'enquête mise en œuvre par le correspondant local de biovigilance a notamment pour but d'apprécier le risque de récurrence et les conséquences de l'événement, en mettant en œuvre, le cas échéant, des mesures conservatoires sur d'autres produits encore en stock.

Les déclarations de biovigilance sont effectuées selon le modèle de fiche et les modalités fixées par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (cf. www.afssaps.fr, à la rubrique biovigilance).

Les incidents survenant après la validation finale du greffon ou entraînant une perte de chance pour un receveur potentiel, voire un risque pour un donneur vivant font l'objet d'une déclaration systématique de biovigilance. Les informations en rapport avec l'incident ou effet indésirable ayant fait l'objet d'une déclaration de biovigilance comprennent notamment :

- la fiche de déclaration de l'incident ou effet indésirable ;
- les éléments d'enquêtes permettant d'étayer la déclaration ;
- les documents relatifs aux communications faites par l'établissement ou l'organisme autorisé aux correspondants locaux de biovigilance d'autres structures, aux utilisateurs ou aux autorités compétentes (par exemple : courriers d'échanges avec les personnes ou établissements et organismes concernés, liste des personnes contactées, courriers de rappels) ;
- la gestion des produits concernés ;
- les actions préventives et correctives mises en place, le cas échéant.