



Le Ministre de la Santé et de la Sécurité sociale,

Vu la demande présentée par ISOS, société à responsabilité limitée, tendant à obtenir l'autorisation de collecter, de transformer et de distribuer des tissus humains ;

Vu la loi du 1^{er} août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines ;

Vu l'avis du 19 octobre 2007 de Monsieur le docteur Gérard SCHARLL, médecin-chef de service auprès de la Direction de la Santé ;

Arrête :

Art. 1^{er} – La société à responsabilité limitée ISOS est autorisée à exercer des activités de collecte, de réception, de stockage et de distribution de tissus utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme dans son établissement situé à L-5365 Munsbach, 19, Parc d'Activité Syrdall.

Art. 2 – L'autorisation se limite aux tissus suivants : têtes fémorales récoltées lors d'arthroplasties de la hanche.

Art. 3 – Les activités de distribution autorisées comportent exclusivement

- l'envoi à des fins de transformation des tissus réceptionnés à un établissement de tissus à ce agréé,
- la distribution en vue de l'utilisation finale de produits manufacturés dérivés de tissus transformés auprès d'un établissement tiers visé au tiret qui précède, pour autant que ces produits manufacturés restent dans le champ d'application de la loi du 1^{er} août 2007 précitée, conformément à son article 1^{er} sous (2), alinéa final.

Art. 4 – La société détentrice de la présente autorisation observe les dispositions découlant pour elle de la loi du 1^{er} août 2007 précitée ainsi que des règlements pris ou à prendre en son exécution, sous peine des sanctions administratives énoncées à l'article 27 de la loi précitée et des sanctions pénales pouvant être encourues par ses préposés, énoncées à l'article 32 de cette même loi.

Art. 5 – La présente autorisation est enregistrée sous le numéro 001/07.

Luxembourg, le 12 novembre 2007

Le Ministre de la Santé,

Mars DI BARTOLOMEO



La Ministre de la Santé,

Vu la loi du 1^{er} août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines ;

Vu la demande en date du 7 février 2020 présentée par Luxembourg Bone and Tissue Bank, société à responsabilité limitée, tendant à obtenir l'autorisation d'importation, de réception, de stockage et de distribution de tissus osseux ainsi que des fascias latas ;

Vu l'avis du Directeur de la santé en date du 11 mars 2020 ;

Arrête:

Art. 1^{er}. - La société à responsabilité limitée Luxembourg Bone and Tissue Bank est autorisée à exercer des activités d'importation, d'exportation, de collecte, de réception, de stockage et de distribution de tissus osseux ainsi que des fascias latas dans son établissement situé à L-5365 Munsbach, 19, rue Gabriel Lippmann, Parc d'Activité Sydrall.

Art. 2. - La société détentrice de la présente autorisation observe les dispositions découlant pour elle de la loi du 1^{er} août 2007 précitée ainsi que des règlements pris ou à prendre en son exécution, sous peine des sanctions administratives énoncées à l'article 27 de la loi précitée et des sanctions pénales pouvant être encourues par ses préposés, énoncées l'article 32 de cette même loi.

Art. 3. - La présente autorisation est enregistrée sous le numéro 001/2020.

Art. 4. - La présente autorisation est valable pour une durée de 5 ans à partir de la date d'émission de la présente autorisation ministérielle.

Luxembourg, le 16 juin 2020

Pour la Ministre de la Santé,

Laurent JOMÉ
Premier Conseiller de Gouvernement

Copie pour information à Monsieur le directeur de la Santé

Report for EU TE Code LU007720

Name of TE	Luxembourg Bone and Tissue Bank		
National Code	170001		
Competent Authority	LU035-Ministère de la Santé		
Country	Luxembourg		
Address	19, avenue Gabriel Lippmann	Phone	+352787286
	L-5365 Munsbach	E-mail	info@lbtb.lu
	Luxembourg	www	
Status	Active		

Competent Authority	LU035-Ministère de la Santé	
Name of Licence Holder		Last Update
Type of Authorisation	System site inspection	

Type of tissues/cells	Detail	Activities							
		Procurement Donation	Testing	Preservation	Processing	Storage	Distribution	Import	Export
Membrane, Fascia Lata						A	A	A	A
Cardiovascular, Vessels									
Musculoskeletal, Bone						A	A	A	A
Musculoskeletal, Cartilage						A	A	A	A
Other						A	A	A	A
Saphenous veins						A	A	A	A
Skin	Allogenic					A	A	A	A
	Autologous					A	A	A	A
		A - Authorized S - Suspended R - Revoked C - Ceased activity							



EUROPEAN ASSOCIATION OF TISSUE AND CELL BANKS

This Certificate confirms that
Luxembourg Bone and Tissue Bank
is an

ACTIVE INSTITUTIONAL MEMBER
of the European Association of Tissue and Cell Banks

On behalf of EACTB:

18.01.2024

Date

This Certificate is valid for the year 2024

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Borjesson'.

President of EACTB





Dossier de l'Etablissement de tissus et cellules (DET)

Merci de compléter ce dossier pour chaque site si l'Etablissement de Tissus (ET) possède plusieurs sites

Il s'agit de :

Une déclaration initiale

Une déclaration modificative

Une déclaration de la cessation de l'activité partielle ou totale

Nombre de page de la déclaration : _____

Section A : Informations générales

Nom complet de l'ET	Luxembourg Bone & Tissue Bank (LBTB)
Nom de la personne responsable, telle que défini par la Directive 2004/23/EC et la loi de 2007	Olivier LEYNEN
Veillez joindre le curriculum vitae de la personne responsable	Voir annexe 1
Nom de la personne en charge du système de management de la qualité (si applicable)	Olivier LEYNEN
Veillez joindre le curriculum vitae de la personne en charge du système de management de la qualité	
Adresse postale de l'ET	19 rue Gabriel Lippmann, Parc d'activités Syrdall, L-5365, MUNSBACH
Numéro de téléphone	+ 352 78 72 86
Numéro de fax	+ 352 78 72 87
Adresse e-mail	info@lbtb.lu



<i>Résumé des activités</i>		
Type de tissus ou cellules	Activités réalisées au sein de l'entité (insérer le code AA)	Processus de préparation (PP) appliqué (insérer le(s) code(s) PP)
Squelettique	PA 5 ; PA 6 ; PA 7 ; PA 8	PP 15
Cutané	PA 5 ; PA 6 ; PA 7 ; PA 8	
Vasculaire	PA 6 ; PA 7	
Ophtalmique		
Membrane amniotique		
Ovarien		
Testiculaire		
Autre tissus:	PA 5 ; PA 6 ; PA 7 ; PA 8	
Moëlle osseuse		
PBSC (peripheral blood stem cell), cellules souches du sang périphérique		
Sang de cordon		
Oocytes		
Spermatozoïdes		
Autres cellules		
Embryons		
Zygotes		
Autre		

Codes d'activités réalisées (AA)

Don : PA1 Obtention : PA2 Test : PA3 Transformation : PA4
Stockage : PA5 Distribution : PA6 Import : PA7 Export : PA8



Codes des processus de préparation (PP)			
Couper/broyer/mettre en forme	PP1	Déminéralisation	PP13
Centrifugation	PP2	Stockage en milieu de culture pour organe	PP14
Trempage dans un antibiotique ou une solution antimicrobienne	PP3	Stockage à 4°C	PP15
Stérilisation (pas par irradiation)	PP4	Glycérolisation (à haute concentration)	PP16
Stérilisation par irradiation	PP5	Décongélation	PP17
Séparation de cellules, concentration et purification	PP6	Fécondation in vitro (FIV)	PP18
Filtration	PP7	Injection intracytoplasmique de sperme (ICSI)	PP19
Lyophilisation (freeze-drying)	PP8	Préparation de sperme	PP20
Congélation	PP9	Éclosion assistée (assisted hatching)	PP21
Cryopréservation	PP10	Culture à blastocyte (culture to blastocyste)	PP22
Vitrification	PP11	Maturation in vitro	PP23
séchage	PP12	Biopsie de corps polaire/embryonnaire	PP24



Section B : Activités - Détails

Veillez joindre un diagramme/graphique illustrant l'entièreté de l'activité de l'ET.

L'ET procède-t-il à l'obtention de tissus et cellules ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
L'ET obtient-il des tissus et cellules provenant d'organisations externes d'obtention ?	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
	Si oui, veuillez indiquer quelles sont ces organisations externes d'obtention	
	Hôpitaux Robert Schuman (Grand-Duché de Luxembourg)	
	Centre Hospitalier Emile Mayrisch – Site Esch (Grand-Duché de Luxembourg)	
	Centre Hospitalier Emile Mayrisch – Site Nieder Korn (Grand-Duché de Luxembourg)	
	Centre Hospitalier du Nord (Grand-Duché de Luxembourg)	
	Hans Biomed (Corée du Sud)	
	Bone Bank Allografts (États-unis)	
	BIOBank (France)	
	BioProtec (France)	
	CTS (Etats-Unis) voir document Annexe 4	

L'ET procède-t-il aux tests des donneurs ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
	Si non, veuillez indiquer quelles sont les organisations qui réalisent les tests des donneurs de tissus et cellules	
	Laboratoire Nationale de Santé (LNS)	
	LABM LxBIO	
	VRL Laboratories	
	LABS, INC.	
	Lab Corps (Viromed Laboratories, Inc.)	
	NIT (Viracor – IBT Laboratories, Inc.)	
	Qualtex Laboratories	
	Pour CTS : Annexe 2	



Quels sont les types de tissus/cellules/substances d'origine humaine reçues par l'ET (par sa propre obtention ou obtention par d'autres) ?	Veillez lister les tissus/cellules/substances d'origine humaine ou joindre au présent document une liste séparée
Squelettiques	Têtes fémorales
	Os longs
Cutané	Dermes
Autres Tissus	Veines Saphènes
	Fascia Lata



Quel est le nombre de donneurs pour lesquels des tissus et cellules ont été reçus par votre établissement l'année dernière ? (devrait être égal au nombre déclaré de le rapport annuel)	Donneurs vivants allogéniques (non liés, non partenaires) N =
	Donneurs vivants allogéniques (liés, partenaires) N =
	Donneurs vivants autologues N =
	Donneurs décédés N =

Quels sont les types de tissus/cellules transformés par l'ET ?	Veillez lister les types de tissus/cellules ou joindre au présent document une liste séparée
	Aucune transformation effectuée par la LBTB

Comment sont validées les méthodes de transformation ? (afin de démontrer qu'elles ne rendent pas les tissus et cellules cliniquement inefficaces ou nocifs pour le receveur) (il n'est pas nécessaire de compléter cette section si un dossier de processus de préparation est utilisé)	<input type="checkbox"/> par des études réalisées par l'ET
	<input type="checkbox"/> par des études publiées
	<input type="checkbox"/> par l'analyse rétrospective des résultats cliniques
	<input type="checkbox"/> autre (veuillez préciser)



<p>Quelles sont les méthodes de test appliquées aux tissus ou cellules qui permettent le contrôle qualité en cours de processus et final ?</p>	<p>Veillez lister les méthodes de test du contrôle qualité (en cours de processus et final) des tissus/cellules ou joindre au présent document une liste séparée</p> <table border="1"><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr><tr><td> </td></tr></table>					



Quels sont les types de tissus/cellules/substances d'origine humaine (produits finalisés) qui sont distribués par l'ET ?	Veillez lister les types de tissus/cellules/substance d'origine humaine (produits finalisés) distribués ou joindre au présent document une liste séparée
	Os
	Demineralized Bone Matrix
	Fascia Lata
	Veines Saphènes
	Derme
+ voir annexe 3 Liste des Produits	

L'ET reçoit-il des tissus/cellules (produits finalisés) d'autres ETs situés au Luxembourg pour distribution ?	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON
	Si oui, veuillez indiquer quels sont les types de tissus/cellules ainsi que le nom des Ets d'où ils proviennent

L'ET reçoit-il des tissus/cellules d'autres ETs situés dans d'autres Etats Membres de l'Union Européenne pour distribution ?	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
	Si oui, veuillez indiquer quels sont les types de tissus/cellules ainsi que le nom des pays d'où ils proviennent et les Ets concernés
	BIOBank, France (en bleu sur la liste des produits)
	BioProtec, France (en vert sur la liste des produits)



L'ET importe-t-il des tissus/cellules de pays hors Union Européenne pour distribution ?	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
	Si oui, veuillez indiquer quels sont les types de tissus/cellules ainsi que le nom des pays d'où ils proviennent et les Ets concernés	
	Hans Biomed, Corée du sud (en orange sur la liste des produits)	
	Bone Bank Allografts, États-Unis, Texas (en violet sur la liste des produits)	
	CTS États Unis : voir annexe 4	

Quel est le nombre d'unité de tissus ou de cellules (paquet individuel, sac, flacons,...) distribué par l'ET pour des applications humaines au cours de l'année précédente (devrait être égal au nombre indiqué dans le rapport annuel) : _____

Section C : Personnel

Nom du Directeur de l'ET (si différent de la personne responsable)	M. Luc A. ALBY
Veuillez joindre un bref curriculum vitae du Directeur	Déjà communiqué avec le premier TED
Nom du Directeur Médical (si différent de la personne mentionnée ci-dessus)	Médecin agréé Dr. Benoit OCHS
Veuillez joindre un bref curriculum vitae du Directeur médical	Déjà communiqué avec le premier TED
Nom du Processing Manager (le cas échéant)	
Veuillez joindre un bref curriculum vitae du Processing Manager	
Nombre total de personnel	4 salariés + 2 prestataires



Veillez fournir un organigramme indiquant les rôles et les relations

(à insérer dans le cadre ci-dessous, ou à joindre au présent dossier sur un document séparé)

Veillez indiquer dans l'organigramme combien de personnes travaillent pour la sélection des donneurs, pour l'obtention, pour la transformation, pour le contrôle qualité, pour le management de la qualité, pour l'administration, pour le stockage et le transport.

Voir annexe 5

Section D : Les installations

Veillez décrire les installations pour la transformation et le stockage. Veillez indiquer le nombre de pièces, leurs dimensions et leur classification environnementale le cas échéant.

Veillez attacher un plan de la zone, renseignant les détails :

- des pièces (numérotées), leur fonction et/ou usage et le personnel,
- des tissus et cellules
- du personnel, du matériel et des flux des déchets



Pas de changement, annexe 6

Section E : L'équipement

Veillez fournir une liste de tous les équipements critiques utilisés pour la transformation et les tests.

un réfrigérateur entre 3 et 7°C pour une conservation temporaire



Veillez décrire le système utilisé pour assurer la traçabilité (le cas échéant)

Un logiciel de suivi de température a été installé sur le poste n°3 permettant, grâce à un affichage en temps réel, de suivre non seulement la température intérieure du réfrigérateur Dométic ML285 se trouvant dans la zone quarantaine, mais également de nous alerter si un problème est survenu (porte laissée trop longtemps ouverte ou mal fermée, coupure de courant ...) un appel sur le portable du Directeur de l'établissement M. ALBY est passé automatiquement, s'il n'est pas joignable, l'appel est transféré à la personne responsable. Il est possible de consulter un relevé des courbes de températures jusqu'à aujourd'hui, ou dans une période donnée.

Toute alerte sera directement notifiée sur une « Fiche de dysfonctionnement », puis classée dans le dossier « Dysfonctionnement et plaintes ».

La traçabilité du matériel corporel humain est encodée dans une base de données informatique dont le logiciel d'utilisation a été développé spécifiquement pour la LBTB sur base d'un cahier des charges spécifique.



Section F : Contrats/conventions/accords avec d'autres organisations

Y a-t-il des activités effectuées par des tiers (de l'obtention à la distribution) ?	<input checked="" type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
	Si oui, veuillez indiquer quelles sont ces activités ainsi que le nom de l'organisme qui agit en tant que tiers	
	Laboratoire National de Santé (LNS) : Effectue les sérologies sur les patients Luxembourgeois	
	Hôpitaux Robert Schuman : obtention des têtes fémorales après consentement du donneur et sérologie du LNS	
	Centre Hospitalier du Nord, Ettelbruck : obtention des têtes fémorales après consentement du donneur et sérologie du LNS	
	Centre Hospitalier Emile Mayrisch, Esch : obtention des têtes fémorales après consentement du donneur et sérologie du LNS	
	Centre Hospitalier Emile Mayrisch, Niederkorn : obtention des têtes fémorales après consentement du donneur et sérologie du LNS	
	BIOBank : traitement des têtes fémorales collectées au Luxembourg et en France avec le procédé Supercrit© pour processing ou transfert	
	Hans Biomed : réception, traitement et tests des tissus qui seront distribués à la LBTB	
	Bone Bank Allografts : réception, traitement et tests des tissus qui seront distribués à la LBTB	
	BioProtec : Obtention, conservation et distribution	
CTS Etats-Unis voir annexe 4		



Section G : Transport et distribution

Veillez décrire les dispositions prises pour le transport de chaque type de tissus et cellules depuis l'obtention jusqu'à l'ET

Pas de changements :

Ci-joints, les documents et procédures mis en place pour décrire les dispositions prises pour le transport de chaque tissus et cellules depuis l'obtention jusqu'à la LBTB, pour les prélèvements au Grand-Duché de Luxembourg.

ORG-005 : Acceptation du matériel corporel humain provenant d'un autre établissement ou après préparation hors établissement (DOC-015 mentionné, ajouté : Bon de réception de matériel corporel humain)

ORG-013 : Transport lié à la collecte au Luxembourg

Veillez décrire les dispositions prises pour le transport de chaque type de tissus et cellules depuis l'ET jusqu'à l'organisation responsable de l'application humaine

Ci-joints les documents et procédures mises en place pour décrire les dispositions prises pour le transport de chaque type de tissus et cellules depuis la LBTB jusqu'à l'organisation responsable de l'application humaine.

ORG-009 : Distribution vers d'autres banques de tissus (DOC-007 mentionné, ajouté : Fiche de contrôle de tissus humains avant envoi par la LBTB,)

ORG-010 : Distribution vers les institutions hospitalière (MCH-004 mentionné, ajouté : Codage des données concernant le donneur, DOC-016 mentionné, ajouté : Fiche de validation des codes containers, TNC-005 mentionné, ajouté : Traçabilité)

MCH-008 : Codification européenne

DOC-019 : Etiquette extérieure du conditionnement de transport matériel transformé



Section H : Notification des événements et réactions indésirables

Veillez décrire les dispositions prises pour la notification et la gestion des événements et réactions indésirables sévères

Ci-joints les documents et procédures utilisés pour décrire les dispositions prises pour la notification et la gestion des événements et réactions indésirables sévères.

Pas de modifications

Un rapport est envoyé chaque année au Ministère de la Santé du Luxembourg.

DOC-011 : Notification des incidents indésirables graves

DOC-012 : Document de notification des réactions indésirables graves

DOC-021 : Modèle de rapport annuel RI et II

TNC-001 : Gestion de rappel des produits

TNC-004 : Matéριοvigilance



Section I : Système de management de la qualité

Veillez donner une brève description du système qualité utilisé dans l'ET

Veillez joindre au présent document la liste des SOPs en place	
	Voir DOC-001 joint



L'ET a-t-il été certifié/accrédité par un organisme externe ou une société professionnelle	<input type="checkbox"/> OUI	<input checked="" type="checkbox"/> NON
	Si oui, veuillez indiquer les détails (quand et par qui ?) et le numéro de certification	

Section J : Signature et date

Signature de la personne responsable

O. LETNEN

Date : 7/2/2020

Casualty insurance certificate

Chubb European Group SE, La Tour Carpe Diem, 31 Place des Corolles, Esplanade Nord - 92400 Courbevoie, certifies that

GROUPE LEPINE
175 RUE JACQUARD
69730 GENAY
FRANCE

acting on its own behalf and on behalf of the following subsidiary

ISOS LBTB

Is insured under **Casualty policy N°FRLSCA33626**, the purpose of which is to cover the financial consequences of liability incurred by the Insured for damage or injury caused to third-parties and arising from the Insured's activities stated in the Contract.

It is notified that this coverage applies in Difference-In-Conditions and in Difference-In-Limits of the Primary local policy issued.

Limits :

<i>Coverages</i>	<i>Limits of liability</i>
Public Liability	10 000 000 € per claim
Included	
Employer's Liability in France	3 000 000 € per claim and in the annual aggregate
Sudden and Accidental Pollution	750 000 € per claim and in the annual aggregate
Damages and Financial Losses	3 000 000 € per claim
Included	
Pure Financial Losses	750 000 € per claim
Property in Care, Custody and Control	500 000 € per claim

<i>Coverages</i>	<i>Limits of liability</i>
Products Liability	8 000 000 € per claim and in the annual aggregate
Included	
Pure Financial Losses	2 000 000 € per claim and in the annual aggregate
Third party Recall Costs	2 000 000 € per claim and in the annual aggregate
First party Recall Costs	1 000 000 € per claim and in the annual aggregate



Insurance Period :

From 01/01/2024 to 12/31/2024

This certificate is issued as a purpose of information only and is delivered to whom it may be concerned. It does not imply coverage from the Insurer.

The certificate shall not engage Chubb European Group SE beyond the terms and conditions of the policy which it refers to.

Courbevoie, January 16th 2024

Chubb European Group SE
entreprise régie par le Code des assurances, au capital social de 896.176.662 euros, sise La Tour Carpe Diem, 31 Place des Corolles, Esplanade Nord, 92400 Courbevoie, immatriculée au RCS de Nanterre sous le numéro 450 327 374. Chubb European Group SE est soumise au contrôle de l'Autorité de Contrôle Prudentiel et de Résolution (ACPR) 4, Place de Budapest, CS 92459, 75436 PARIS CEDEX 09.





Opérations administratives de surveillance et contrôle des établissements de tissus Luxembourg Bone and Tissue Bank

RAPPORT D'INSPECTION PÉRIODIQUE

Liste des abréviations utilisées dans le texte

Acronyme/abréviation	Dénomination in extenso
ANC	Autorité nationale compétente
Bioprotec	Bioprotec, ET agréé en France sous le numéro national : 06901T et sous le code européen d'établissement de tissus : FR06901T
Bone Bank Allografts	Bone Bank Allografts, ET établi au Texas (USA), enregistré auprès de la Food and Drug Administration sous l'identifiant 3000779542
Solvita	Solvita (anciennement : Community Tissue Services), ET établi au Ohio (USA), enregistré auprès de la Food and Drug Administration sous l'identifiant 0001570984
DiSa	Direction de la santé
EDQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare) du Conseil de l'Europe
ET	Etablissement de tissus
ETI	Etablissement de tissus importateur
Guide EDQM	Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application", 5 th edition (2022).
LBTB	Luxembourg Bone and Tissue Bank, ETI autorisé au Luxembourg sous le code national : 170001 et sous le code européen d'établissement de tissus : LU007720
Loi organes	Loi modifiée du 25 novembre 1982 relative aux organes destinés à la transplantation
Loi T&C	Loi du 1 ^{er} août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines
MON	Modes opératoires normalisés
N/A	Non applicable
NC	Non-conformités
NUD	Numéro unique de don
OASC	Opération administrative de surveillance et contrôle
OO	Organisme d'obtention
SAE	Incident indésirable grave (serious adverse event)
SAR	Réaction indésirable grave (serious adverse reaction)
SEC	Code européen unique (single european code)
SoHO	Substances d'origine humaine destinées à l'application humaine
TB	Tissue banking
TBF	Tissue bank of France - Génie Tissulaire, ET agréé en France sous le numéro national 06904T et sous le code européen d'établissement de tissus : FR06904T
T&C	Tissus et/ou cellules d'origine humaine destinés à l'application humaine
VISTART	Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation (joint action européenne)



Guide VISTART	VISTART inspection guidelines for EU competent authorities responsible for the inspection and authorization of blood and tissue establishments
1^{er} RGD	RGD modifié du 30 août 2007 concernant 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
2^{ème} RGD	RGD modifié du 30 août 2007 déterminant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention, et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaine

Informations générales

N° de référence du rapport	LBTB/ER-MB-JB/20240716
ET concerné	LBTB (Luxembourg Bone and Tissue Bank), ETI autorisé au Luxembourg sous le numéro national : 170001 et sous le code européen d'établissement de tissus : LU007720
Adresses de l'ET	19 rue Gabriel Lippmann, Parc d'Activité Sydrall, L-5365 Munsbach
Date de l'OASC	16/07/2024
Déroulement de l'OASC	Briefing, inspection et débriefing : 14h00 – 15h00
Personnel de la LBTB ayant participé à l'OASC	- M. Luc Albi, directeur - M. Olivier Leynen, pharmacien, personne responsable - Mme Nagako Ryback, CEO - Mme Sylvie Trimbur, assistante logistique
Portée de l'OASC	Ce rapport se base sur les informations orales et écrites fournies aux inspecteurs avant, durant et après l'inspection du 16/07/2024 ; durant le briefing, deux documents ont été remis en mains propres aux inspecteurs, à savoir : un formulaire ¹ de demande modificative d'activités, daté du 16/07/2024, concernant le stockage et la distribution d'allogreffes artérielles ; des documents techniques relatifs à ces greffons, émanant de l'ET français Bioprotec. Après l'inspection, notamment le 20/09/2024, la LBTB a transmis à l'ANC les conventions écrites conclues avec les ETs européens destinataires des T&C.
Rappels sur les antériorités	A l'occasion de la dernière inspection périodique (09/03/2021) des NC avaient été relevées (rapport d'inspection ET-LBTB/ER-PL/20210309). L'ANC avait ensuite constaté un traitement efficace des dites NC (rapport ET-LBTB/ER/20220421).

¹ Intégrant entre-autres le nouvel organigramme de la LBTB.



Base légale	<ul style="list-style-type: none">- Directives européennes 2004/23/CE, 2006/17/CE, 2006/86/CE, 2012/39/UE, 2015/565/CE et 2015/566/UE (tissus et cellules humains destinés à des applications humaines) ;- Règlement UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil (protection des personnes physiques à l'égard des données personnelles - RGPD) ;- Loi modifiée du 21 novembre 1980 portant organisation de la Direction de la Santé ;- Loi modifiée du 25 novembre 1982 relative aux organes destinés à la transplantation, ci-après « loi organes » ;- Loi du 1^{er} août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines, ci-après « loi T&C » ;- RGD modifié du 30 août 2007 concernant 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, ci-après « 1^{er} RGD » ;- RGD modifié du 30 août 2007 déterminant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention, et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaine, ci-après « 2^{ème} RGD ».
ANC	Direction de la santé – Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale
Inspecteurs	M. Miguel Bautista (MB) Dr Enrico Randazzo (ER) M. Johan Boucher (JB)
Email de l'ANC	cells-tissues-organs@ms.etat.lu
Experts prenant part à l'OASC	N/A
Aspects ayant fait l'objet de l'OASC	<ul style="list-style-type: none">- La conformité des diverses activités de TB envisagées par l'ET avec le cadre normatif et scientifique ;- L'organigramme, les jobs descriptions, les rôles de chaque membre de l'équipe ;- Les locaux, installations, matériels et équipements ;- Le stockage et la libération des T&C ;- L'étiquetage des T&C obtenus et étiquetage externe du récipient de livraison.
Aspects n'ayant pas fait l'objet de l'OASC	<p>De nombreux éléments ayant déjà été vérifiés à l'occasion des inspections antérieures, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none">- La formation du personnel ;- Les MON ;- Les systèmes de contrôle interne, ainsi que les actions préventives et correctives qui en découlent ;- La gestion des plaintes, les événements indésirables graves, les réactions indésirables graves, les rappels ;



	<ul style="list-style-type: none">- La traçabilité, la gestion des données et de leur confidentialité ;- La gestion des rejets, du stockage et la destruction du matériel fourni par les donateurs dans le cas où ils ne seraient pas adéquats pour une application humaine.
Activités de TB réalisées actuellement²	<p>1) Stockage et distribution de T&C lyophilisés émanant d'ET européens³, à savoir (diverses formes et conditionnements) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Tissus osseux ;- Fascias latas ;- Conduits de régénération nerveuse issus de veines/artères de cordons ombilicaux ;- Membranes amniotiques ; <p>2) Stockage et distribution de veines saphènes⁴ émanant d'un ET européen⁵, conservées en froid positif dans du sérum physiologique ;</p> <p>3) Importation, stockage et distribution de tissus osseux et fascias latas lyophilisés (diverses formes et conditionnements) émanant de deux ET établis aux Etats-Unis d'Amérique⁶.</p>
Nouvelles activités de TB envisagées⁷ dont il est question dans le présent rapport	<p>Stockage et distribution de greffons artériels émanant d'ETs européens, conservés en froid positif dans du sérum physiologique.</p> <p>L'ET fournisseur actuellement envisagé est la banque de tissus française Bioprotec.</p> <p>Les destinataires de ces greffons seront, pour l'heure, les hôpitaux luxembourgeois.</p> <p>Aussi pour ce nouveau volet d'activité, comme c'est déjà le cas pour les veines saphènes⁴, la LBTB envisage de ne pas se servir de l'autorisation de stockage et de distribution, en se limitant à un rôle dans le contrôle documentaire et dans la traçabilité.</p>

² Depuis l'acquisition partielle de la LBTB de la part du groupe français Lépine (2021), la LBTB a arrêté les activités de don et obtention de T&C au niveau des OO hospitaliers.

³ Actuellement, il s'agit des deux ET français Bioprotec et TBF - Génie Tissulaire. En effet, la collaboration avec BIOBank aurait été arrêtée.

⁴ Lors de l'inspection du 16/07/2024, les inspecteurs ont appris que, sur le plan pratique, la LBTB ne se sert pas de ces autorisations. En effet, les veines saphènes ne transitent pas par la LBTB, leur distribution se faisant directement entre Bioprotec et les hôpitaux luxembourgeois. Ainsi, la LBTB n'assume qu'un rôle de contrôle documentaire ainsi que la traçabilité des pièces.

⁵ TBF Génie Tissulaire.

⁶ Notamment Bone Bank Allografts et Solvita.

⁷ Formulaire de demande modificative d'activités remis aux inspecteurs durant l'inspection.



	<p>REMARQUE :</p> <p>La demande modificative introduite par la LBTB en date du 10/07/2024 porte sur le stockage en froid positif et sur la distribution d'allogreffes artérielles.</p> <p>Comme déjà discuté dans les rapports d'inspection antérieurs, en particulier dans le rapport ET-LBTB/ER-PL/20210309, la LBTB dispose d'équipements adaptés pour le stockage de T&C qui se maintiennent en froid positif. De même, la LBTB dispose de procédures adéquates concernant la distribution des T&C.</p> <p>Par le présent rapport, les inspecteurs avisent la demande modificative telle qu'elle a été formulée.</p> <p>Ledit avis ne se réfère pas à d'éventuelles activités de stockage ou distribution de T&C réalisées par des tiers.</p>
Autres nouvelles activités de TB envisagées	<p>Une autre demande modificative, introduite par la LBTB le 01 septembre 2022, est en cours de traitement, visant l'importation, le stockage et la distribution de T&C provenant de l'établissement de tissus mexicain « Novoinjertos », à savoir (diverses formes et conditionnements) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Tissus osseux ;- Derme décellularisé ;- Fascias latas. <p>Cette demande n'est pas prise en compte ici, mais elle est traitée séparément (dossier LBTB-NI).</p>
Notes	<p>Dans chaque section du présent rapport, la colonne de gauche renseigne la base légale applicable et fournit un aperçu synthétique de la matière ; le lecteur est averti que <u>les aperçus synthétiques représentent seulement des résumés</u> et ne remplacent évidemment pas les dispositions légales, qui seules font foi.</p>

Exigences pour la sélection des donneurs et pour l'obtention, telles que spécifiées dans la Directive 2006/17/CE

RECEPTION ET LIBERATION DES T&C OBTENUS

Base légale : art. 20 de la loi, art. 10ter 1.b du 1^{er} RGD, annexe II partie A du 1^{er} RGD, annexe IV.2 du 2^{ème} RGD.

Aperçu synthétique : à l'arrivée des T&C, l'ET destinataire vérifie chaque lot de T&C et établit par écrit que l'expédition, le transport, le conditionnement, l'étiquetage, la

N/A : depuis 2021, il n'y a plus d'obtention de T&C.



documentation d'accompagnement et les échantillons satisfont aux exigences légales et aux exigences techniques spécifiques de l'ET destinataire. Cette vérification doit être faite par des personnes désignées/ autorisées. L'ET consigne par écrit l'acceptation ou le rejet des T&C.

Chaque ET doit disposer de prescriptions techniques consignées par écrit pour la vérification de chaque lot de T&C, y compris les échantillons. Ces prescriptions techniques doivent concerner plusieurs éléments répertoriés dans l'annexe IV 2. du 2^{ème} RGD.

En l'attente d'avoir effectué la vérification de conformité des T&C, des échantillons et des documents qui les accompagnent, l'établissement receveur doit laisser les T&C en quarantaine.

Si une livraison n'est pas conforme ou si les résultats des analyses sont incomplets, la livraison doit être mise en isolement, afin d'éviter tout risque de contaminer d'autres T&C conservés, transformés ou stockés ; l'ET doit avoir des procédures écrites pour l'isolement.

A la réception, il faut attribuer la séquence d'identification du don, si celle-ci n'a pas déjà été attribuée (c.à.d. quand la réception est faite depuis un organisme d'obtention ou depuis un fournisseur d'un pays tiers) ; la séquence d'identification du don représente l'une des deux parties du SEC ; le SEC dans son entièreté doit être attribué au plus tard avant la distribution du produit.

Exigences pour l'accréditation, la désignation, l'autorisation ou la licence des ET, tels que spécifiés dans la Directive 2006/86/CE

ORGANISATION ET MANAGEMENT

Personne responsable de l'ET

Base légale : art. 18 de la loi T&C.

Aperçu synthétique : la personne responsable doit remplir les deux conditions suivantes : a) être un médecin autorisé à exercer au Luxembourg ou une personne titulaire d'un diplôme dans le domaine de la biologie ; b)

M. Olivier Leynen, pharmacien

CONFORME



<p>disposer d'une expérience pratique d'au moins deux ans dans les domaines pertinents. Le candidat à cette fonction fournit un CV à l'autorité compétente. Il incombe à la personne responsable de mettre en œuvre les exigences légales applicables et de veiller à leur respect et de communiquer à l'autorité compétente toutes les informations légalement prévues.</p>	
<p>Organigramme <u>Base légale</u> : annexe I partie A.2 du 1^{er} RGD ; <u>Aperçu synthétique</u> : l'organigramme définit clairement les liens de responsabilité et les rapports hiérarchiques ; les tâches, les fonctions et les responsabilités doivent être clairement documentées et bien comprises ; les descriptions des divers postes doivent être claires, documentées et actualisées pour tous les membres du personnel.</p>	<p>Durant l'inspection, le nouvel organigramme de la LBTB est présenté aux inspecteurs.</p> <p>CONFORME</p>
<p>Médecin agréé <u>Base légale</u> : annexe I partie A.3 du 1^{er} RGD. <u>Aperçu synthétique</u> : chaque ET doit pouvoir s'adresser à un médecin agréé ; ce dernier donne des conseils sur les activités médicales de l'ET, telles que la sélection des donneurs, l'examen des résultats cliniques relatifs aux T&C appliqués ou les relations éventuelles avec les cliniciens utilisateurs ; il exerce une surveillance sur les activités médicales de l'ET.</p>	<p>Dr Laurence Barnouin</p> <p>CONFORME</p>
<p>Personnel <u>Base légale</u> : articles 19 et 26 de la loi T&C ; parties B.1 et B.3 de l'annexe I du 1^{er} RGD. <u>Aperçu synthétique</u> : le personnel des ET doit être qualifié par rapport aux tâches à exécuter et doit être en nombre suffisant ; il est informé du contexte éthique, juridique et réglementaire plus large dans lequel son travail s'inscrit ; il est soumis un programme de formation initiale et continue ; la compétence du personnel est évaluée à des intervalles appropriés, précisés dans le système de qualité.</p>	<p>En nombre suffisant. Les exigences relatives à la formation ont déjà été vérifiées antérieurement.</p> <p>CONFORME</p>

RELATIONS AVEC LES TIERS	
<p>Entités établies dans des pays tiers (extra-EU)</p>	<p>Bone Bank Allografts (USA) et Solvita (USA). La LBTB a été adéquatement autorisée à importer des T&C depuis ces ET.</p> <p>CONFORME</p>
<p>Entités établies dans l'EU <u>Base légale</u> : art. 25 de la loi T&C. <u>Aperçu synthétique</u> : un ET conclut un accord écrit avec un tiers à chaque fois où une</p>	<p>A l'heure actuelle, les ETs européens distributeurs de la LBTB sont Bioprotec et TBF.</p>



<p>intervention extérieure à l'ET a lieu et que cette activité a une influence sur la qualité et la sécurité des T&C traités avec un tiers, et notamment dans les cas suivants : lorsque l'ET confie à un tiers la responsabilité d'une des étapes de la transformation des T&C ; lorsqu'un tiers fournit des biens et des services ayant une incidence sur l'assurance de la qualité et de la sécurité des T&C, y compris leur distribution ; lorsqu'un ET fournit des services à un ET qui ne dispose pas d'une autorisation ; lorsqu'un ET distribue des T&C transformés par des tiers.</p> <p>L'ET évalue et sélectionne les tiers en fonction de leur aptitude à respecter les normes établies par la présente loi.</p> <p>L'accord passés entre un ET et un tiers précise les responsabilités du tiers et le détail des procédures.</p> <p>L'ET tient une liste complète des accords qu'il a conclus avec des tiers.</p> <p>L'ET fournit des copies des accords passés avec les tiers à la demande du directeur de la santé.</p>	<p>Ces banques de tissus sont régulièrement agréées en tant qu'ETs en France.</p> <p>Des conventions écrites régissent les relations entre la LBTB et ces ETs.</p> <p>CONFORME</p> <p>Les ETs européens actuels destinataires des distributions de la part de la LBTB sont les suivants :</p> <p><u>Belgique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- Weefsel En Cellenbank (code européen d'ET BE980009). <p><u>Espagne</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- DILESA (code européen d'ET : ES007369) <p><u>Grèce</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- Ascon Ltd (code européen d'ET : GR015137) ;- Atron Health (code européen d'ET : GR006423) ;- Clinilab S.A. (code européen d'ET : GR015656) ;- Filippou Healthcare (code européen d'ET : GR014116) ;- Health and Iasis Medical Products P.C. (code européen d'ET : GR010520) ;- Health Team (code européen d'ET GR015336) ;- Madison Medical M Limited Company (code européen d'ET GR006442) ;- Medalia (code européen d'ET GR013436). <p><u>Slovénie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- Educell Podjetje Za Celično Biologijo d.o.o. Ljubljana (code européen d'ET : SI001195). <p>D'après les informations dont les inspecteurs disposent, les relations avec ces ETs destinataires sont régies par des conventions écrites⁸.</p> <p>CONFORME</p>
--	--

LIEUX ET EQUIPEMENTS	
<p>Installations et locaux</p> <p><u>Base légale</u> : annexe I partie D du 1^{er} RGD ;</p> <p><u>Aperçu synthétique</u> : l'ET doit disposer d'installations adaptées aux activités ; si des activités de transformation sont réalisées, des</p>	<p>Pas de changements depuis la dernière inspection</p> <p>CONFORME</p>

⁸ Ces conventions ont été transmises à l'ANC le 20 septembre 2024.



exigences spécifiques sont prévues pour la qualité de l'air et l'hygiène de l'environnement ; si des activités de stockage sont menées, il faut déterminer les conditions de stockage indispensables pour préserver les propriétés des T&C, y compris les paramètres clés tels que la température, l'humidité ou la qualité d'air. Les paramètres critiques (température, humidité, qualité d'air, etc.) doivent être contrôlés, surveillés et enregistrés pour faire la preuve de leur conformité avec les conditions de stockage précisées.

Les locaux de stockage doivent assurer une séparation et une distinction claires entre les T&C avant libération/en quarantaine et ceux qui sont libérés ou rejetés, afin de prévenir toute confusion et contamination croisée entre eux. En cas de stockage de T&C prélevés selon des critères spéciaux, il faut prévoir, dans les espaces de stockage des matières sous quarantaine ou libérées, des zones de séparation physique ou des dispositifs de stockage ou d'isolement sécurisés, pour détenir certains ces T&C.

L'ET doit disposer de règles et procédures écrites pour le contrôle de l'accès aux locaux, le nettoyage et l'entretien, l'élimination des déchets et la réorganisation des services en cas d'urgence.

Équipements et matériels :

Base légale : annexe I partie C du 1^{er} RGD ;

Aperçu synthétique : les équipements et matériels doivent être conçus et entretenus de sorte à convenir à l'usage auquel ils sont destinés ; ils doivent réduire autant que possible tout risque pour les receveurs et/ou le personnel.

Tous les équipements et dispositifs techniques critiques doivent être identifiés et validés, et faire l'objet de contrôles réguliers et d'un entretien préventif, conformément aux instructions des fabricants. Lorsque l'équipement ou les matériels concernent des paramètres critiques de transformation ou de conservation (par exemple température, pression, comptage des particules, niveaux de contamination microbienne), ils doivent être identifiés comme tels et faire l'objet d'une surveillance, d'alertes, d'alarmes et de mesures correctives appropriées, le cas échéant, pour détecter les dysfonctionnements et les défauts et garantir le maintien des paramètres critiques dans des limites acceptables à tout moment. Tous les équipements dotés d'une fonction de mesure

Les équipements sont très simples :

- Armoires pour le stockage des produits lyophilisés ;
- Réfrigérateur médical, qui auparavant servait pour le stockage des têtes fémorales avant leur envoi chez Biobank pour transformation ; actuellement inutilisé.

CONFORME



critique doivent être étalonnés sur la base d'une norme identifiable, s'il en existe une. Les équipements neufs et réparés doivent être testés à l'installation et être validés avant utilisation. Les résultats des tests doivent être documentés.

L'entretien et la réparation, le nettoyage, la désinfection et l'assainissement de tous les équipements critiques doivent être effectués régulièrement et enregistrés.

Des procédures doivent exister sur le fonctionnement de chaque partie d'équipement critique, détaillant la marche à suivre en cas de dysfonctionnement ou de panne.

Les procédures relatives aux activités de l'ET doivent décrire de façon détaillée les caractéristiques de tous les matériels et réactifs critiques utilisés. Des spécifications doivent notamment être définies pour les additifs (solutions, par exemple) et les matériaux d'emballage. Les réactifs et matériels critiques doivent satisfaire à des exigences et caractéristiques documentées et, le cas échéant, aux exigences de la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux et de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

STOCKAGE DES TISSUS

Base légale : art. 22 de la loi, annexe I partie D et annexe II partie C du 1^{er} RGD.

Aperçu synthétique : le stockage doit préserver les propriétés des T&C ; les paramètres critiques (comme la température, l'humidité, la qualité d'air...) doivent être contrôlés, surveillés et enregistrés pour faire la preuve de leur conformité avec les conditions de stockage.

L'ET doit disposer de règles et procédures écrites pour le contrôle de l'accès aux locaux, le nettoyage et l'entretien, l'élimination des déchets et la réorganisation des services en cas d'urgence.

Le temps de stockage maximal doit être précisé pour chaque type de condition de stockage. La période choisie doit être liée, entre autres, à la détérioration possible des propriétés requises pour les T&C.

Une évaluation des risques documentée, approuvée par la personne responsable définie à l'article 17 de la directive 2004/23/CE, doit être entreprise pour déterminer le sort réservé à tous les T&C

Puisque les T&C stockés par la LTBTB sont lyophilisés, leur conservation est simple (température ambiante) et leur durée de validité est de plusieurs années. La procédure de stockage n'a pas changé par rapport à l'inspection de 2021.

CONFORME



<p>stockés, après l'instauration de tout nouveau critère de sélection des donneurs, d'une modification dans les analyses à effectuer ou de toute modification significative d'une étape quelconque de la transformation qui renforce la sécurité ou la qualité.</p> <p>Des accords et procédures doivent être définis afin que, en cas de cessation d'activités, les T&C soient transférés vers un autre ou d'autres ET autorisé(s) installé(s) au Luxembourg ou à l'étranger.</p>	
--	--

LIBERATION DES T&C EN VUE DE LEUR DISTRIBUTION	
<p><u>Base légale</u> : Annexe II partie C du 1^{er} RGD.</p> <p><u>Aperçu synthétique</u> : il faut assurer une séparation et une distinction claires entre les T&C avant libération/en quarantaine et ceux qui sont libérés ou rejetés, afin de prévenir toute confusion et contamination croisée entre eux. Dans les espaces de stockage des matières sous quarantaine ou libérées, il faut prévoir des zones de séparation physique ou des dispositifs de stockage ou d'isolement sécurisés, pour détenir certains T&C prélevés selon des critères spéciaux.</p>	<p>La procédure de libération de la LBTB a déjà été analysée antérieurement.</p> <p>CONFORME</p>

DISTRIBUTION DES T&C FINAUX	
<p><u>Base légale</u> : Annexe II partie D du 1^{er} RGD.</p> <p><u>Aperçu synthétique</u> : lorsque les activités pour lesquelles l'agrément/la désignation/l'autorisation/la licence est demandé impliquent la distribution de T&C, les procédures autorisées suivies par l'ET doivent satisfaire aux critères énoncés ci-après.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Les conditions de transport critiques, telles que la température et la durée maximale, doivent être définies de telle sorte que les propriétés requises des T&C soient préservées.2. Le conditionnement/l'emballage doit être sécurisé et assurer le maintien des T&C dans les conditions déterminées. Tous les conditionnements et emballages doivent être validés pour l'usage auxquels ils sont destinés.3. Si la distribution est confiée par contrat à un tiers, elle doit donner lieu à une convention écrite garantissant le maintien des conditions requises.4. L'ET doit comprendre parmi son personnel des personnes habilitées à juger de la nécessité d'un rappel, ainsi qu'à entreprendre et coordonner les actions nécessaires.	<p>La procédure de distribution des T&C n'a pas changé. Par contre, le nombre de pays européens vers lesquels les allogreffes sont distribuées a augmenté. En effet, les pays européens actuellement destinataires des envois sont : Belgique, Espagne, Grèce et Slovénie (cf. plus haut le paragraphe « relations avec les tiers »).</p> <p>CONFORME</p>



5. Il y a lieu de prévoir une procédure de rappel efficace, comprenant une description des responsabilités et des mesures à prendre. Parmi ces mesures figure la notification à l'autorité compétente.

6. Les mesures doivent être prises dans des délais donnés et consistent notamment à retracer le circuit de tous les T&C concernés. Le cas échéant, elles doivent comporter une enquête ascendante ou rétrospective. Ces démarches ont pour but d'identifier tout donneur qui aurait pu contribuer à provoquer la réaction chez le receveur et de retrouver les T&C existants provenant de ce donneur, ainsi que d'avertir les destinataires et les receveurs de T&C prélevés sur le même donneur d'un éventuel danger.

7. Des procédures doivent être mises en place pour le traitement des demandes de T&C. Les règles d'attribution des T&C à certains patients ou établissements de soins doivent être documentées et mises à la disposition de ces parties, sur demande.

8. Un système documenté doit être mis en place pour le traitement des produits retournés, y compris les critères qui président à leur inscription dans l'inventaire, le cas échéant.

GESTION DES DONNEES

Documentation et enregistrement

Base légale : article 4 de la loi T&C ; article 9, annexes I partie E et annexe VI du 1^{er} RGD.

Aperçu synthétique : chaque ET doit disposer d'un système clair et efficace pour la documentation de ses activités et pour l'enregistrement des données ; il doit avoir des registres et des MON autorisés. Le système doit garantir la standardisation des travaux effectués et la possibilité de retracer toutes les étapes. La documentation doit être conforme aux exigences légales et être mise à jour régulièrement. Toute modification des documents doit être contrôlée, datée, approuvée, documentée et exécutée sans retard par le personnel autorisé. Une procédure de contrôle des documents doit être mise en place pour assurer l'historique des réexamens et modifications de documents et pour garantir que seules les versions actuelles des documents sont utilisées. Les données enregistrées doivent être lisibles et indélébiles. Les enregistrements doivent satisfaire aux exigences de confidentialité. L'accès aux registres et aux données doit être limité aux

Pas de changements depuis la dernière inspection

CONFORME



personnes autorisées par la personne responsable, ainsi qu'à l'autorité compétente, dans le cadre de l'application de mesures d'inspection et de contrôle.

Les ET et les ORAH conservent les données indiquées par la loi sur un support approprié et lisible pendant au moins trente ans à partir de l'application des T&C et mettent en place des actions adéquates pour la conservation des données en cas de cessation d'activités. Lorsqu'il s'agit de cellules reproductrices finalisés à l'assistance médicale à la procréation, les données doivent être conservés pendant au moins 50 ans à partir de l'application des T&C.

Données à conserver durant au moins 30 ans par les ET (au moins 50 ans pour les cellules reproductrices prélevées à des fins d'assistance médicale à la procréation) : identification du donneur ; identification du don, comprenant au minimum les éléments suivants : identification de l'organisme d'obtention ou de l'ET, numéro unique du don, date de l'obtention, lieu de l'obtention, type de don ; identification du produit comprenant au minimum les éléments suivants : identification de l'ET, type de T&C/produit, numéro du groupe de lots (dans le cas d'un regroupement), numéro du sous-lot (le cas échéant), date d'expiration (le cas échéant), statut des T&C (c'est-à-dire en quarantaine, prêt à l'emploi, etc.), description et origine du produit, étapes de transformation appliquées, matériaux et additifs entrant en contact avec les T&C et ayant un effet sur leur qualité et/ou sécurité, identification du lieu émettant l'étiquette finale ; code européen unique (le cas échéant) ; identification de l'application humaine, comprenant au minimum les éléments suivants : date de distribution ou d'élimination, identification du médecin ou de l'utilisateur final/lieu d'utilisation.

Données à conserver durant 30 ans par les organismes responsables de l'application humaine : identification de l'ET fournisseur ; identification du médecin ou de l'utilisateur final/installation ; type de T&C ; identification du produit ; identification du receveur ; date d'application ; code européen unique (le cas échéant).



TRACABILITE – ASPECTS DE BASE

Base légale : articles 4, 15 et 26 de la loi T&C ; articles 9, 10, 10 bis et 10 ter et annexes II partie E, F, et annexe VI du 1^{er} RGD ; article 3.11 du 2^{ème} RGD.

Aperçu synthétique :

GENERALITES :

Chaque unité de T&C doit être traçable à toutes les étapes des activités et elle doit être identifiée par une étiquette.

Les produits et matériels entrant en contact avec les T&C doivent, eux aussi, être traçables.

Le flux de la traçabilité des T&C doit aller de l'obtention jusqu'à l'application humaine (ou la destruction) et inversement.

Les moyens de la traçabilité sont le code européen unique et les documents.

Les données qui permettent la traçabilité sont à conserver durant au moins 30 ans après l'utilisation clinique (au moins 50 ans pour les cellules reproductrices).

Les inspecteurs ont pris au hasard une allogreffe venant de l'un des fournisseurs USA et prête pour la distribution, stockée dans la partie « libérée » de l'armoire de stockage. Ils ont constaté que l'étiquette de conditionnement primaire de la LBTB⁹, qui auparavant était collée sur la boîte en carton (conditionnement secondaire), est maintenant correctement apposée sur le film plastique enrobant le produit, conformément aux recommandations émises après l'inspection de 2021.

REMARQUE :

Pour l'heure, l'étiquetage de la LBTB renseigne le SEC de manière uniquement analogique.

Néanmoins, une adaptation du système informatique est en cours, qui permettra d'exprimer le SEC aussi en code QR.

TRACABILITE – ASPECTS SPECIFIQUES

Base légale : articles 4, 15 et 26 de la loi T&C ; articles 9, 10, 10 bis et 10 ter et annexes II partie E, F, et annexe VI du 1^{er} RGD ; article 3.11 du 2^{ème} RGD.

Aperçu synthétique :

AU MOMENT DE L'OBTENTION :

Conditionnement primaire : chaque unité de T&C obtenus doit être identifiée d'une manière univoque.

Au moment de l'obtention, l'ET ou l'OO attribue un numéro unique de don (13 caractères alphanumériques) à chaque don et à chacun des produits qui lui sont associés ; le numéro unique de don est apposé moyennant une étiquette sur le conditionnement primaire ; sur l'étiquette doit figurer aussi le type de T&C ; l'entièreté de la séquence d'identification du don doit être attribuée par l'ET (au plus tard) après

D'après les informations fournies lors de l'inspection, les systèmes de traçabilité déjà en place continuent d'être utilisés sans modifications.

CONFORME

⁹ Pour rappel, chaque produit provenant d'un autre ET extra-EU est identifié par un code équivalent au SEC, attribué selon les modalités prévues par la législation en vigueur dans ce pays. Avant la distribution dans l'espace européen, la LBTB appose une deuxième étiquette avec un code SEC sur chacun de ces produits émanant de pays tiers, et prend le soin de consigner le SEC ensemble avec le code d'origine.



l'obtention (ou au moment de la réception des T&C si ces derniers ont été prélevés par un OO ou s'ils proviennent d'un fournisseur établi hors EU).

Conditionnement primaire ou documents d'accompagnement : selon que la taille du conditionnement primaire le permette ou pas, les informations suivantes doivent figurer sur le conditionnement primaire ou sur les documents d'accompagnement : a) date (et si possible heure) du prélèvement ; b) mises en garde ; c) nature de tout additif éventuel ; d) en cas d'usage autologue, l'étiquette doit indiquer: « pour usage autologue uniquement » ; e) en cas de don destiné à un receveur déterminé, l'étiquette doit identifier le receveur désigné.

AVANT LA DISTRIBUTION :

Conditionnement primaire : chaque ET qui procède à la distribution doit attribuer un code européen unique (SEC) à chaque unité de T&C, au plus tard avant la distribution ; l'ET doit apposer le code SEC d'une manière indélébile et permanente sur l'étiquette du conditionnement primaire.

Par dérogation, l'attribution du code SEC n'est pas obligatoire pour les cellules reproductrices à utiliser entre partenaires ; en effet, dans ce cas, il y a lieu d'appliquer au moins la séquence d'identification du don, au moins dans les documents d'accompagnement.

Conditionnement primaire ou fiche d'accompagnement : selon que la taille du conditionnement primaire le permette ou pas, les informations suivantes doivent figurer sur le conditionnement primaire ou sur une fiche d'accompagnement fixée au conditionnement primaire de sorte qu'ils restent ensemble :

a) identification de l'ET ; b) description et, si nécessaire, dimensions du produit ; c) morphologie et données fonctionnelles, le cas échéant ; d) date d'expiration ; e) date d'expiration après ouverture/manipulation ; f) tests biologiques effectués sur le donneur et résultats ; lorsqu'il est avéré que des T&C sont positifs pour un marqueur de maladie infectieuse, mention « RISQUE BIOLOGIQUE » ; g) date de distribution des T&C ; h) recommandations en matière de stockage ; i) instructions relatives à l'ouverture du conditionnement et de



<p>l'emballage, ainsi qu'à toute manipulation/reconstitution nécessaire ; l) instructions relatives à la notification des réactions et/ou incidents indésirables graves ; m) présence de résidus potentiellement nocifs (antibiotiques, oxyde d'éthylène, etc.) ; n) en ce qui concerne les T&C importés, le pays où a été réalisée l'obtention et le pays exportateur (s'il est différent du pays où a été réalisée l'obtention).</p> <p>Fiche d'accompagnement : L'ET doit apposer le code SEC non seulement sur le conditionnement primaire mais aussi sur les documents d'accompagnement.</p> <p>Par dérogation, l'attribution du code SEC n'est pas obligatoire pour les cellules reproductrices à utiliser entre partenaires ; en effet, dans ce cas, il y a lieu d'appliquer au moins la séquence d'identification du don, au moins dans les documents d'accompagnement.</p> <p>Conditionnement du conteneur de transport : L'étiquette du conteneur utilisé pour le transport doit comporter au minimum les informations suivantes : a) les mentions « TISSUS ET CELLULES » et « FRAGILE » ; b) l'identification de l'ET/OO expéditeur (adresse et numéro de téléphone) et d'une personne de contact en cas de problème ; c) l'identification de l'ET 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 T&C ; f) pour tous les produits cellulaires, il convient d'ajouter 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 stockage (comme la mention « NE PAS CONGELER »).</p>	
<p>Confidentialité <u>Base légale :</u> RGPD UE 2016/679, évoqué indirectement par l'art. 14 de la loi T&C (la loi du 2 août 2002 sur le traitement des données à caractère personnel étant remplacée par le RGPD).</p>	<p>D'après les informations reçues lors de l'inspection, toutes les données personnelles concernées par les activités sous rubrique sont traitées de manière conforme aux dispositions du RGPD.</p> <p>CONFORME</p>



GESTION DE LA QUALITE

Système de qualité

Base légale : art. 17 de la loi T&C et annexe I partie F du 1^{er} RGD.

Aperçu synthétique : chaque ET doit disposer d'un système de qualité fondé sur les principes de bonnes pratiques, conforme aux exigences techniques arrêtées par la Commission Européenne. Le système de qualité doit être gardé à jour et il doit comprendre : des MON, des guidelines, des manuels de formation et de référence, de formulaires de compte rendu, les données relatives au donneur, les informations sur la destination finale des T&C. Tous ces documents doivent être disponibles pour les inspections.

Chaque ET doit mettre en place un système d'audits pour surveiller la qualité de ses activités.

Les audits doivent être effectués de manière indépendante et par des personnes formées et compétentes, au moins tous les deux ans, afin de s'assurer du respect des protocoles approuvés et des exigences réglementaires.

Les résultats doivent être documentés. En cas de manquement au respect des exigences prévues par les standards de qualité et de sécurité il faut procéder à des investigations documentées, assorties d'une décision sur d'éventuelles mesures correctives et préventives.

Le sort réservé aux T&C non conformes doit être décidé conformément aux procédures écrites, sous le contrôle de la personne responsable, et enregistré. Tous les T&C concernés doivent être identifiés et comptabilisés.

En cas de manquements, les mesures correctives doivent être documentées, mises en œuvre et menées à terme efficacement et dans des délais appropriés. Il conviendra d'évaluer l'efficacité des mesures préventives et correctives, après leur application.

L'ET devra mettre en place des processus permettant d'évaluer l'efficacité du système de gestion de la qualité, afin de garantir une amélioration systématique et permanente de celui-ci.

Le système de gestion de la qualité, mis en place et documenté dans le « Manuel qualité », reste inchangé depuis la dernière inspection et les correctifs apportés en 2022.

L'audit réalisé en juin 2020 a été suivi de mesures correctives, notamment la documentation complète des résultats d'audits internes, conformément aux exigences réglementaires. Toutes les actions correctives en lien avec la gestion des risques pour le personnel et les procédures d'étiquetage ont été mises en œuvre et sont maintenant pleinement opérationnelles.

CONFORME



<p>Risques pour le personnel <u>Base légale</u> : Annexe I partie A.5 du 1^{er} RGD. <u>Aperçu synthétique</u> : veiller à ce que les risques inhérents à l'utilisation et à la manipulation de matière biologique soient identifiés et réduits autant que possible, tout en maintenant une qualité et une sécurité adéquates pour l'usage auquel les T&C sont destinés. Font notamment partie de ces risques ceux liés aux procédures, à l'environnement et à l'état de santé du personnel propres à l'ET.</p>	<p>Il n'y a plus de stockage au réfrigérateur d'unités tissulaires prélevées auprès des hôpitaux. Pour le reste, pas de changements depuis la dernière inspection.</p> <p>CONFORME</p>
<p>Événements indésirables : réactions indésirables graves (SAR) et incidents indésirables graves (SAE) <u>Base légale</u> : articles 2.m, 2.n et 7 de la loi T&C ; articles 5 à 7, annexe III parties A et B, annexe IV parties A et B du 1^{er} RGD. <u>Aperçu synthétique</u> : chaque ET doit informer les ORAH des modalités selon lesquelles ils doivent lui signaler les SAR et les SAE. Les ORAH doivent disposer de procédures permettant de conserver l'enregistrement des données relatives aux T&C appliqués et de notifier sans délai aux ET a) toute SAR observée au cours ou à la suite de l'application clinique et susceptible d'être liée à la qualité et à la sécurité des T&C ; b) tout SAE qui pourrait influencer sur la qualité et la sécurité des T&C. Chaque ET met en place une procédure précise, rapide et vérifiable, lui permettant de retirer de la distribution, quand nécessaire, tout produit susceptible d'être lié à un SAR ou SAE.</p>	<p>Le système de gestion des SAE et SAR au sein de la LBTB est resté inchangé depuis les actions correctives apportées en 2022. Les ORAH sont informés de la manière dont ils doivent signaler les SAR et SAE à la LBTB, conformément aux procédures révisées. Ces procédures incluent l'enregistrement de tous les incidents dans les documents de traçabilité et la communication de rapports d'investigation détaillés aux autorités compétentes. Ces rapports incluent les mesures correctives prises pour éviter la récurrence des événements indésirables. Un système de gestion des rappels de produits affectés par un SAR ou SAE est également en place. Lors de l'inspection de 2024, aucune nouvelle SAR ou SAE n'a été signalée, et le processus en place a été jugé conforme aux exigences réglementaires.</p> <p>CONFORME</p>
<p>Réactions indésirables graves (SAR) <u>Base légale</u> : articles 2.n et 7 de la loi T&C ; articles 5 à 7 et annexe III parties A et B du 1^{er} RGD ; <u>Aperçu synthétique</u> : Notification immédiate : Auteur : la personne responsable de l'ET ; destinataire : l'ANC ; objet : toutes les informations utiles disponibles concernant la suspicion de la réaction indésirable grave ; contenu : au moins les informations présentées à l'annexe III partie A du 1^{er} RGD ; modalités : l'ET doit disposer de procédures spécifique pour la notification. Information sur les mesures complémentaires prises : auteur : l'ET ; destinataire : l'autorité compétente ; contenu : les mesures prises concernant d'autres T&C impliqués qui ont été distribués.</p>	<p>Le système de gestion des SAR au sein de la LBTB suit les procédures établies et conformes aux exigences légales. Lors de l'inspection de 2024, aucune nouvelle SAR n'a été signalée.</p> <p>CONFORME</p>



<p>Notification des conclusions de l'investigation : auteur : l'ET ; destinataire de la conclusion de l'investigation : l'autorité compétente ; objet : analyse de la cause et des conséquences de la réaction indésirable grave ; contenu : la conclusion de l'investigation doit comporter au minimum les informations présentées à l'annexe III, partie B du 1^{er} RGD ; modalités : l'ET doit disposer de procédures spécifiques pour la communication de la conclusion de l'investigation.</p>	
<p>Incidents indésirables graves (SAE) <u>Base légale</u> : articles 2.m et 7 de la loi T&C ; articles 5 à 7 et annexe IV parties A et B du 1^{er} RGD. <u>Aperçu synthétique</u> : Notification immédiate du SAE : auteur : la personne responsable de l'ET ; destinataire : l'autorité compétente ; objet : toutes les informations utiles disponibles concernant les suspicions de cas d'incidents indésirables graves ; contenu : au moins les informations présentées à l'annexe IV, partie A, du 1^{er} RGD ; modalités : l'ET doit disposer de procédures spécifiques pour la notification ; Notification des conclusions de l'investigation : auteur : l'ET ; destinataire : l'autorité compétente ; objet : analyse de la cause et des conséquences de l'incident indésirable grave ; contenu : la conclusion de l'investigation doit comporter au minimum les informations présentées à l'annexe IV, partie B du 1^{er} RGD ; modalités : l'ET doit disposer de procédures spécifiques pour la communication de la conclusion de l'investigation ; Analyse de l'incident : l'ET doit évaluer l'incident indésirable grave pour déterminer les causes évitables pendant le processus ; Mesures à prendre : chaque ET met en place une procédure précise, rapide et vérifiable, lui permettant de retirer de la distribution tout produit susceptible d'être lié à un incident ou une réaction indésirable.</p>	<p>Lors de l'inspection de 2024, aucune nouvelle notification de SAE n'a été signalée.</p> <p>CONFORME</p>
<p>Notification des réactions et incidents indésirables graves à la Commission EU <u>Base légale</u> : art. 7 du 1^{er} RGD. <u>Aperçu synthétique</u> : le Ministre de la Santé présente à la Commission, au plus tard le 30 juin de l'année suivant celle considérée, un rapport annuel sur les notifications de réactions et d'incidents indésirables graves transmises à l'autorité compétente.</p>	<p>Lors de l'inspection de 2024, il a été confirmé que la LBTB respecte ses obligations de notification, permettant à l'ANC de transmettre chaque année les SAR et SAE du pays, d'une manière globalisée, à la Commission Européenne.</p> <p>CONFORME</p>



<p>Procédure de rappel</p> <p><u>Base légale</u> : annexe II, partie D du 1^{er} RGD.</p> <p><u>Aperçu synthétique</u> : la procédure de rappel doit être efficace et comprendre une description des responsabilités et des mesures à prendre ; parmi ces mesures il y a la notification à l'autorité compétente.</p> <p>La procédure vise à retracer le circuit de tous les T&C concernés afin de : 1. retrouver le donneur qui aurait pu contribuer à provoquer la réaction chez le receveur ; 2. retrouver les T&C existants provenant de ce donneur ; 3. avertir les destinataires et les receveurs de T&C prélevés sur le même donneur d'un éventuel danger.</p> <p>La procédure de rappel peut comporter une enquête ascendante ou rétrospective. Elle est menée par des membres du personnel étant habilités à juger de la nécessité d'un rappel, ainsi qu'à entreprendre et coordonner les actions nécessaires ;</p> <p>Elle doit se dérouler dans un temps défini. Un système documenté doit être mis en place pour le traitement des produits retournés, y compris les critères qui président à leur inscription dans l'inventaire.</p>	<p>Une procédure de rappel est en place.</p> <p>CONFORME</p>
<p>Gestion des rejets, du stockage et destruction du matériel fourni par les donneurs dans le cas où ils ne seraient pas adéquats pour une application humaine</p>	<p>La LBTB dispose d'une procédure pour la destruction du matériel non adéquat à l'application humaine, déjà vérifiée antérieurement.</p> <p>CONFORME</p>



Conclusions

Synthèse des non-conformités, (classées en critiques, majeures et autres - voir les définitions à la fin de ce rapport) ainsi que des remarques/recommandations

NC CRITIQUES : //

NC MAJEURES : //

NC AUTRES : //

REMARQUES :

- La LBTB dispose d'équipements lui permettant de stocker adéquatement des T&C en froid positif.
De même, la LBTB dispose de procédures adaptées de distribution.
La demande modificative introduite par la LBTB en date du 10/07/2024 porte sur le stockage et la distribution de greffons artériels, qui se maintiennent en froid positif.
Par le présent rapport, les inspecteurs avisent ladite demande. L'avis ne se réfère pas à d'éventuelles activités de stockage ou distribution de T&C réalisées par des tiers ;
- Une adaptation du système informatique de la LBTB est prévue, ce qui permettra l'impression du SEC aussi sous forme digitale (QR code).

Note finales et avis médico-technique sur la demande modificative sous rubrique (stockage et distribution de greffons artériels)

- Le rapport ET-LBTB/ER/20220421 avait fait état de la correction des NC relevées antérieurement.
Aucune nouvelle NC n'a été relevée à l'occasion de l'inspection sous rubrique ;
- Les inspecteurs émettent un avis favorable quant à la délivrance à la LBTB d'une autorisation ministérielle complémentaire relative au stockage et à la distribution de greffons artériels ;
- La nouvelle autorisation dont il est question n'enlève en rien l'obligation légale qui incombe aux destinataires luxembourgeois de ces greffons artériels d'être eux-aussi adéquatement autorisés en tant qu'ETs au cas où ils réaliseraient un stockage et une distribution intra-hospitalière desdits greffons ;
- La demande de modification d'activités relative à l'importation de T&C depuis un nouveau fournisseur établi



	dans un pays tiers (Novoinjertos) est traitée séparément (dossier en cours : LBTB-NI).
Timing de la prochaine inspection périodique (programme d'inspections)	En 2026 (programme d'inspections), sans préjudice d'OASC s'avérant nécessaire plus tôt.
Noms et signatures des inspecteurs	M. Miguel Bautista  Dr Enrico Randazzo  M. Johan Boucher 
Organisation Lieu et date Distribution du présent rapport	Direction de la santé Luxembourg, le 24/09/2024 Par la voie hiérarchique

Définitions des non-conformités (NC) suivant le guide VISTART :

1. NC critique :

- Une NC qui pose un risque significatif et direct pour la sécurité du donneur ou du receveur et/ou pour la qualité et la sécurité du sang, des tissus ou des cellules ;

ou :

- Une combinaison de plusieurs NC majeures, dont aucune n'est critique par elle-même, mais qui cumulativement pourraient constituer une déficience critique.

2. NC majeure : une NC qui :

- Pose un risque potentiel pour la sécurité humaine ;

ou :

- Indique une défaillance dans la mise en œuvre de procédures satisfaisantes ;



Dossier suivi par : NAHON Annaëlle
Tel : 247 85603
Email: annaëlle.nahon@ms.etat.lu

Réf. : 84axd149c

La Ministre de la Santé et de la Sécurité sociale,

Vu la loi du 1^{er} août 2007 relative aux tissus et cellules humains destinés à des applications humaines ;

Vu le règlement grand-ducal modifié du 30 août 2007 concernant 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 règlement grand-ducal modifié du 30 août 2007 déterminant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaine ;

Vu que la société « *Luxembourg Bone and Tissue Bank* », en abrégé « *LBTB* », établie au 19 rue Gabriel Lippmann, Parc d'Activité Sydrall, L-5365 Munsbach, est un établissement de tissus importateur autorisé au Luxembourg sous le numéro national 170001 et sous le code européen d'établissement de tissus LU007720 ;

Vu la demande de modification substantielle d'activités introduite par la LBTB le 10 juillet 2024, en application de l'article 3, paragraphe 3, de la loi précitée, et visant une autorisation de stockage et distribution d'allogreffes artérielles provenant d'établissements de tissus établis dans l'Union européenne ;

Vu le rapport LBTB/ER-MB-JB/20240716, relatif à l'inspection périodique menée en date du 16/07/2024 auprès de la LBTB par la division de la médecine curative et de la qualité en santé de la Direction de la santé, en application de l'article 31 de la loi précitée ;

Vu l'avis de la Direction de la santé en date du 24 septembre 2024 ;



ou :

- Indique une violation des directives et/ou des exigences nationales, et d'autres lignes directrices professionnelles pertinentes ;

ou :

- A le potentiel de devenir une déficience critique si non traitée ;

ou :

- Une combinaison de plusieurs NC mineures, dont aucune n'est majeure par elle-même, mais qui cumulativement pourraient constituer une déficience majeure.

3. NC mineure (NC autre) :

Une déficience qui ne peut être classée ni comme critique ni comme majeure.

Il convient de noter qu'il pourrait y avoir une combinaison de plusieurs non-conformités mineures, dont aucune individuellement n'est majeure ou critique, mais qui cumulativement représentent une non-conformité majeure ou critique.

Définition de « remarque/recommandation » :

Une remarque/recommandation est un conseil émanant des inspecteurs, relatif à une situation qui ne constitue pas une véritable non-conformité, mais qui devrait faire l'objet d'améliorations.