C.S.H.

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE CONCERNANT LA REVISION DE LA REGLEMENTATION DES

BANQUES DE TISSUS.

Durant la séance du 7 décembre 2001 dont le compte-rendu en ce qui concerne ce point, fut approuvé en séance, le Conseil Supérieur d'Hygiène (section II/5) a émis l'avis suivant concernant la révision de la réglementation des banques de tissus en référant aux avis:

Avis du CSH 5154 du 23.3.2001 (approuvé en séance) concernant le projet d'arrêté ministériel relatif à l'autorisation d'importation et d'exportation de tissus et cellules d'origine humaine . (avis demandé par M. Decoster en date du 23.03.2001) Annexe IV

Avis du CSH 5432 du 08.06.2001 (approuvé le 20.07.2001) concernant la proposition d'une modification de l'A.R. du 15.04.1988 relatif aux banques de tissus et de prélèvement, de la conservation, de la préparation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus. (avis demandé par la Ministre et le Dr. Dercq en date du 08.05.2001, réf. V645/H/data/weefsels/wijzKB88) Annexe V

Avis du CSH 5432 du 04.10.2001 (approuvé par écrit le 04.10.2001) relatif à la révision de l'A.R. du 15.04.1988 relatif aux banques de tissus et de prélèvement, de la conservation, de la préparation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus. (Avis demandé d'urgence par le Dr. Dercq) Annexe VI

1. Introduction :

Afin de tenir compte des différentes problématiques rencontrées actuellement par les banques de tissus et de répondre aux enjeux de santé publique qu'implique l'évolution actuelle des concepts liés aux tissus et cellules d'origine humaine la législation concernée datant de 1988 doit être revue. Les enjeux de santé publique portant sur ces produits d'origine humaine sont d'autant plus considérables qu'ils s'adressent à la prise en charge de patients atteints de pathologie lourde et pour qui ils constituent souvent l'ultime recours thérapeutique (l'accès à ces traitements devrait pouvoir leur être assuré). Ces tissus et cellules d'origine humaine restent cependant des produits à risques (risques infectieux, risques liés aux procédés de préparation ou conservation, risques liés à leur implantation,…) devant ainsi répondre à des impératifs stricts de sécurité sanitaire. En outre leur efficacité est à prouver formellement (impératifs de qualité). Enfin, compte tenu de leur origine humaine, ils doivent pouvoir répondre à des impératifs bioéthiques certains quel que soit le statut des organismes impliqués dans les différentes activités concernées par la mise à disposition à la population de ces produits.

De plus en plus d'opérateurs publics et privés s'intéressent à ces activités et produits, en l'absence même de cadre réglementaire.
Cette situation est d'autant plus préoccupante que l'AR de 1988 qui n'a encore jamais été adapté à l'évolution rapide dans ce domaine, ne pouvait tenir compte de la nature de ces nouveaux concepts apparus depuis lors, de leur développement ainsi que de l'augmentation des opérateurs qui s'investissent dans ce secteur. Un vide réglementaire s'est ainsi installé. Ce vide réglementaire entraîne actuellement le développement d'un marché parallèle de produits cellulaires ou tissulaires sans faire l'objet d'une évaluation et d'un contrôle par l'autorité compétente, en contradiction souvent avec les impératifs de sécurité sanitaire et de moralité publique (impératifs bioéthiques) .

Le cadre réglementaire à mettre en place (par la refonte de l'AR) devrait pouvoir préciser pour ces produits obtenus à partir de prélèvement sur le corps humain:

- les activités concernées par ces produits à savoir le prélèvement, la préparation, la transformation, la conservation, l'importation, la distribution, le transport et la délivrance ; les conditions et modalités d'autorisation pour chacune de ces activités par produits doivent être précisées ;

- les organismes agréés et en conséquence autorisés (banques de tissus ou de cellules et fabricants pharmaceutiques) précisant les activités autorisées et la nature du produit concerné par cet agrément et autorisation ; les conditions et modalités d'agrément et d'autorisation pour ces organismes doivent être précisées ;

- les produits concernés selon leur statut de tissu ou cellule traité par des banques de tissus agréées ou selon leur statut de médicament fabriqué par des fabricants pharmaceutiques et autorisé selon la procédure communautaire européenne centralisée d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

2. Principes fondamentaux et objectifs à atteindre

Les principes fondamentaux à respecter sont :

- Impératifs de qualité et de sécurité sanitaire (standards de référence ; dispositif de biovigilance et de traçabilité ; règles de bonnes pratiques (GMP (Good Manufacturing Practice)) relatives au prélèvement, à la conservation, à la préparation, au transport, à la distribution et à la délivrance de tissus ; modalités et organismes de contrôle)

- Impératifs bioéthiques (gratuité et anonymat du don de tissus, respect du corps humain, information et consentement, respect de la vie privée et protection de la confidentialité des informations collectées lors du prélèvement et/ou de l'implantation des tissus, prévention des risques de discrimination, accès équitable aux possibilités thérapeutiques offertes par l'utilisation des tissus humains)

Les objectifs essentiels à atteindre sont :

- Introduction dans la nouvelle législation des concepts nouveaux apparus après 1988 concernant la problématique des tissus et cellules, afin qu'ils puissent être réglementés et que le vide réglementaire actuel puisse être comblé.
  Il s'agit notamment de :
  - l'extension de la définition des tissus, notamment aux cellules et aux degrés de transformation des dérivés
  - l'usage allologue et autologue des tissus et cellules d'origine humaine
  - la problématique des tissus et cellules du sang du cordon
  - la définition et délimitation des fins thérapeutiques
  - la thérapie cellulaire, les associations thérapeutiques cellulaires ou tissulaires
  - la thérapie génique
  - les xénogreffes (non abordées dans le cadre de cette adaptation législative)
  - la problématique des recherches biomédicales

- Conformité et harmonisation de la législation nationale aux directives, recommandations, réglementations européennes

- Introduction formelle dans l'environnement réglementaire des standards de qualité publiés et adaptés par le CSH, références dans le cadre des procédures d' autorisation et de contrôles –sans doute également sous forme d'annexes; cette approche permettrait une meilleure et plus rapide adaptation des standards et des listes à l'évolution rapide dans le domaine des tissus et cellules

3. Les nouveaux concepts à introduire dans le cadre de la nouvelle législation

a. cordon et sang de cordon et cellules dérivées

Pour émettre les recommandations suivantes, le CSH s'est basé sur les documents en référence en annexe IV de cet avis.

Recommandations du CSH :

➢ le cordon et les cellules du sang du cordon font partie de la législation des tissus et cellules

➢ des standards de qualités pour les banques de cordons doivent être élaborés

➢ les usages thérapeutiques autologues à des fins préventives différées doivent être interdits (voir point b, 6°)

➢ Afin de pouvoir mettre rapidement en application ce dernier point (cf. demande urgente d'avis du Dr. Dercq, relatif à la révision de l'A.R. du 15/04/88 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus et l'avis du 04/10/01 du Conseil Supérieur d'Hygiène CSH5432 en réponse à cette demande) le CSH propose le remaniement de l'article 1° de l'AR de 1988 en introduisant déjà le cordon et sang de cordon dans la législation sur les banques de tissus et cellules et l'introduction dans cet arrêté de l'interdiction de leur prélèvement, préparation et préservation à des fins préventives d'intention différée (voir point b, 6°)

Importation/exportation : cfr. Paragraphe e.

b. définitions des tissus et cellules ; champ d'application

- Définition des tissus et cellules humains et de l'ensemble des éléments et produits d'origine humaine à retenir dans le champ d'application de cette législation :

1° " tissus et cellules " : les éléments constitutifs prélevés sur le corps humain à partir d'un donneur décédé (cœur battant ou cœur non-battant), d'un donneur vivant ou de résidus chirurgicaux.

Sont inclus dans cette définition :

- les tissus vivants ou les cellules vivantes sélectionnées, triées ou cultivées (multiplication – expansion) à partir de ces tissus, utilisées seules ou en association. La liste des tissus et cellules visés est reprise en annexe I de cet avis. Sur avis du CSH adressé d'initiative, à la demande du Ministre, à la demande de la direction de l'Art de guérir (Inspection d'Hygiène) ou à la demande de l'Inspection Générale de la Pharmacie, le Ministre peut adapter cette liste de tissus et de cellules. Le Ministre charge le CSH de la mise à jour de la liste de ces tissus et cellules. Le Ministre charge le CSH d'établir les standards de qualité pour chacun de ces tissus et de cellules ainsi que de les mettre à jour.
- les tissus dévitalisés ou cellules non-vivantes dérivées de tissus, utilisés seuls ou en association et pour lesquels les seuls degrés de transformation sont la perte du caractère vivant et/ou la transformation par un ou plusieurs procédés biotechnologiques n'incluant pas un degré suffisant de purification permettant d'isoler et caractériser pharmacologiquement un ou plusieurs éléments moléculaires et d'en garantir l'absence de tout autre contaminant tissulaire ou cellulaire. La liste des procédés biotechnologiques visés est reprise en annexe 1 de cet avis. Sur avis du Conseil Supérieur d'Hygiène adressé d'initiative, à la demande du ministre, à la demande de la direction de l'art de guérir (Inspection d'Hygiène) ou à la demande de l'Inspection Générale de la Pharmacie, le ministre peut adapter cette liste de procédés de transformations. Le ministre charge le Conseil Supérieur d'Hygiène de la mise à jour de cette liste.

2° " banque de tissus ou de cellules" : l'unité technique d'un hôpital ou d'un centre de transfusion sanguine, ayant autorisation du prélèvement, de la préparation (dont la transformation), de la conservation, de l'importation, de la distribution, du transport et de la délivrance d'un ou de plusieurs tissus ou cellules au sens du présent arrêté et ayant pour mission de garantir la qualité des tissus ou des cellules depuis le prélèvement jusqu'à leur délivrance ainsi que le respect des principes de bioéthiques, à savoir l'absence d'opposition au

don, la gratuité du don, l'anonymat donneur-receveur et l'absence de publicité ou lors d'usage allologue l'absence de toute discrimination au profit d'une personne déterminée ou d'un groupe de personnes déterminé.

3° " allogreffes " : tissus ou cellules prélevés sur un individu et implantés et/ou utilisés sur un individu différent appartenant à la même espèce (usage allologue).

4° " autogreffes " : tissus ou cellules prélevés et implantés et/ou utilisés chez le même individu (usage autologue).

5° " fins thérapeutiques " : utilisation dans le cadre du traitement d'une affection ou d'une déficience grave touchant le receveur.

6° " fin préventive d'intention différée " : par fin préventive d'intention différée on entend le prélèvement, la préparation, la conservation de tissus d'un donneur sain en vue d'une éventuelle délivrance et d'une utilisation autologue si ce donneur devait développer ultérieurement une affection ou déficience grave

- Listes des tissus et cellules à retenir dans le champ d'application de cette législation. (annexe 1 de cet avis)
- Listes des exclusions qui sont ou devront être reprises dans le champ d'autres législations ou réglementations spécifiques que sont :

    - Le sang périphérique, ses composants et ses dérivés (sauf les cellules souches) couverts par la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine;
    - les éléments secrétés ou produits par le métabolisme cellulaire, utilisés seuls ou en association ; ces éléments peuvent entrer dans le champ d'application de la législation sur les médicaments ou les dispositifs médicaux en fonction des mécanismes d'action principale recherchés dans ou sur le corps humain ;
    - les tissus reproducteurs, les gamètes et les embryons;
    - les tissus et cellules d'origine animale quel que soit leur niveau de transformation ;
    - les organes vascularisés.
    - le cheveu et les ongles ainsi que les secrétions et excrétions humaines (entre autres, l'urine, les fèces, la sueur, les secrétions salivaires ou lacrymales)
    - les tissus et cellules prélevés et utilisés à des fins diagnostiques ;
    - les cellules et lignées cellulaires destinées à la thérapie génique (cf.infra point e) ;
    - les médicaments visés par l'article 1er de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ;
    - les dispositifs médicaux visés par l'article 1er de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux ;
    - les dispositifs implantables actifs visés par l'arrêté royal du 15 juillet 1997 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs ;
    - les produits cosmétiques visés par l'arrêté royal du 15 octobre 1997 relatif aux produits cosmétiques
    - les recherches biomédicales dans le cadre du développement ou de procédures de validation de nouveaux concepts ou de nouvelles technologies
- Nécessité de définition du degré de transformation à partir duquel, il y a perte de la qualité de cellule ou tissu : ce degré de transformation doit aller bien plus loin que la simple perte du caractère vivant mais également inclure tout degré de transformation qui ne garantit pas pour le produit final une purification suffisante permettant d'isoler et caractériser pharmacologiquement un ou plusieurs éléments moléculaires et d'en garantir l'absence de tout autre contaminant tissulaire ou cellulaire (impératifs de qualité et de sécurité sanitaire).

- Définition des diverses utilisations de ces tissus et cellules et délimitation des utilisations à reprendre dans le champ d'application de la réglementation. Doivent être spécifiées les définitions des utilisations suivantes :

    - utilisations médicales et utilisations non médicales

- dans le cadre des utilisations médicales les notions de fins diagnostiques, fins thérapeutiques et fins de recherches biomédicales
- utilisation autologue et allologue
- notions de thérapie cellulaire et de thérapie génique

- Toute utilisation à des fins non médicales des tissus et cellules d'origine humaine ainsi que tout usage des cellules du sang du cordon à des fins préventives d'intention différée doit être interdit.
- Définition et modalités des banques de tissus et cellules : Statut, rôle, structure, règles de bonnes pratiques (GMP) et responsabilité, caractère non lucratif ; conditions et modalités d'agrément et d'autorisation d'activités ; conditions et modalités de sous-traitance d'une partie des activités autorisées à un autre organisme (voir annexe II de cet avis : éléments à reprendre lors de la rédaction de la réglementation)
- Définition des associations composites incorporant des tissus ou cellules et mise à disposition à des fins thérapeutiques ; conditions et modalités de mise à disposition en tant que tissus ou cellules par des banques de tissus ou de cellules agréées ainsi que conditions et modalités de mise sur le marché en tant que médicament par des fabricants autorisés (procédure européenne centralisée d'AMM + délivrance par le médecin directeur responsable de banque de tissus ou cellules) (voir annexe III de cet avis : Eléments à prendre en compte lors de l'élaboration de la réglementation)

Recommandations du CSH :

➢ remaniement de l'AR de 1988 introduisant les définitions des tissus et cellules, de leurs différentes utilisations et de leurs exclusions.

➢ la liste exhaustive de ces tissus et cellules et la liste des procédés biotechnologiques doit :

- être publiée en annexe d'une réglementation
- comprendre les cellules du cordon
- pouvoir être remaniée facilement en fonction de l'évolution biotechnologique rapide des connaissances liées aux tissus et cellules.

➢ Il faut donner dans ce cadre une base juridique et réglementaire au CSH pour l'établissement et la révision de ces listes ainsi que pour l'établissement et la révision des standards de qualité concernant ces tissus et cellules.

➢ Toute utilisation à des fins non médicales des tissus et cellules d'origine humaine doit être défendue.

➢ Toute utilisation de cellules et de tissus à des fins préventives d'intention différée doit également être interdite. (voir point b, 6°)

Afin de définir et réglementer les banques de tissus et cellules les éléments repris en annexe II doivent être incorporés dans la réglementation. Ces éléments viennent en complément des éléments de la réglementation existante.

Afin de définir et de réglementer les associations à fins thérapeutiques incorporant des tissus ou cellules, les éléments repris en annexe III doivent être pris en compte par les différents services compétents concernés par l'élaboration de cette réglementation.

c. thérapie cellulaire

Définition :

- thérapie cellulaire : concerne des cellules d'origine humaine ainsi que leurs dérivés qui ont subi un certain degré de transformations (sélection, tri, multiplication et expansion) à l'exclusion de toute modification de leur matériel génétique. Les manipulations ont pour objet de leur conférer des propriétés thérapeutiques. Le produit de thérapie cellulaire obtenu est destiné à être greffé ou injecté à un receveur à usage autologue (cellules prélevées chez le receveur) ou allologue

(cellules prélevées chez un tiers donneur) .

Problématique :

Ces produits de thérapie cellulaire peuvent être classés en fonction de leur destination (usage thérapeutique à des fins autologues ou à des fins allologues) :

- produits de thérapie cellulaire à des fins autologues : dans ce cas, les cellules sont prélevées chez le patient et lui sont greffées ou injectées une fois transformées ; ces produits ne sont donc pas " fabriqués industriellement " et ne peuvent par conséquent faire l'objet de transactions commerciales à but lucratif (procédé plutôt que produit). Ils entrent strictement dans le cadre réglementaire des tissus et cellules.
- produits de thérapie cellulaire à des fins allologues : en fonction de la complexité de leur degré de fabrication leur statut est comparable soit à celui des produits de thérapie cellulaire à des fins autologues lorsqu'ils sont utilisés seuls, soit à celui des associations thérapeutiques composites cellulaires ou tissulaires lorsqu'ils sont utilisés en association

Recommandations du CSH :

➢ les produits de thérapie cellulaire à des fins autologues et les produits simples à des fins allologues doivent être considérés comme des tissus ou cellules et les activités les concernant être autorisées pour des banques de tissus et cellules. Des modalités d'autorisation de sous-traiter une partie de ses activités (à l'exclusion du prélèvement et de la délivrance) doivent être envisagées.

➢ pour les produits complexes à des fins allologues (association composite thérapeutique) une réglementation doit être rédigée concernant les conditions et modalités d'autorisation des activités des organismes ou établissements qui ne peuvent être agrées comme banques de tissus et cellules et dont les procédés ou/et les produits concernent la thérapie cellulaire.

Une telle réglementation devrait être prise dans le cadre des spécialités pharmaceutiques plutôt que de faire partie d'un chapitre spécifique de la législation sur les banques de tissus et cellules.

Une telle autorisation accordée à un organisme commercial ne pourrait pas concerner les activités de prélèvement et de délivrance en Belgique.

d. thérapie génique

Définition :

- thérapie génique : concerne les tissus et cellules ainsi que leurs dérivés qui sont transformés par des procédés biotechnologiques plus complexes modifiant le matériel génétique de ces tissus et cellules (technologie de l'ADN recombinant, expression contrôlée de gènes, méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux).

Problématique :

1° Ces éléments tissulaires ou cellulaires transformés, utilisés seuls ou en association, entrent indiscutablement dans le champ d'application du " Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant les mesures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence Européenne pour l'évaluation des médicaments ".

Une autorisation CE centralisée de mise sur le marché doit être demandée et ces éléments tissulaires ou cellulaires transformés génétiquement, utilisés seuls ou en association, doivent être considérés comme médicament et entrent dans le champ d'application de la législation sur les médicaments ; la compétence nationale et

ses moyens de contrôle et de régulation ne peuvent plus dès lors réellement s'exercer qu'au niveau :

- des procédures et modalités de distribution en gros
- des modalités de délivrance sur le territoire national
- de l'évaluation des dossiers soumis lors de procédures d'autorisation de mise sur le marché, incluant la surveillance des tissus et cellules d'origine humaine et de leurs dérivés entrant dans la thérapie génique

2° Autres éléments utiles, dont il doit être tenu compte :

- la thérapie génique dépasse le cadre réglementaire des cellules et tissus et fait également intervenir les réglementations européennes et nationales spécifiques des organismes génétiquement modifiés, notamment la Directive 90/220/ CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement
- la maîtrise des procédés biotechnologiques et les moyens à mettre en œuvre et les investissements pour la réalisation de la thérapie génique dépassent en général les moyens financiers, structurels et statutaires (organisme sans but lucratif) des banques de tissus et de cellules
- l'importance des investissements nécessaires entraîne inévitablement une réglementation pertinente concernant la protection des brevets, difficilement compatible avec les principes de bioéthique des banques de tissus et cellules (gratuité du don de tissus ; anonymat du donneur ; absence de but lucratif,…)

Recommandations du CSH :

➢ les produits de thérapie génique devraient rester exclus de la présente réglementation et faire l'objet plus tard d'une réglementation spécifique à élaborer ultérieurement.

➢ (Rappel) Une réglementation doit être rédigée concernant les conditions et modalités d'autorisation des activités des organismes ou établissements qui ne peuvent être agréés comme banques de tissus et cellules et dont les procédés ou/et les produits concernent la thérapie cellulaire ou génique.

Une telle réglementation devrait être prise dans le cadre des spécialités pharmaceutiques plutôt que de faire partie d'un chapitre spécifique de la législation sur les banques de tissus et cellules.

Une telle autorisation accordée à un organisme commercial ne pourrait pas concerner les activités de prélèvement et de délivrance en Belgique.

e. importation / exportation

Le CSH renvoie à ce sujet à son avis CSH 5154 du 23.3.2001 (approuvé en séance) concernant le projet d'arrêté ministériel relatif à l'autorisation d'importation et d'exportation de tissus et cellules d'origine humaine Le CSH recommande l'introduction des éléments de cet avis dans ce cadre réglementaire.

f. problématique des xénogreffes

Pour émettre les recommandations suivantes, le CSH s'est basé sur les documents en référence en annexe IV de cet avis.

Recommandation du CSH:

➢ Le Conseil Supérieur d'Hygiène émet l'avis d'attendre une clarification et une mise en place d'une réglementation européenne actuellement en cours concernant la problématiques des

xénogreffes. Il attire cependant l' attention sur l'importance des enjeux de santé publique que représentent ces xénogreffes dans l'avenir et la nécessité pour la Belgique d'être représentée dans les groupes d'études européens qui étudient la mise en place de cette réglementation communautaire

g. problématique des recherches biomédicales concernant les tissus et cellules

Pour émettre les recommandations suivantes , le CSH s'est basé sur les documents en référence en annexe IV de cet avis.

Recommandations du CSH :

➢ Les recherches biomédicales concernant les tissus et cellules devraient rester exclues de la présente réglementation et être réglementées dans le cadre général de la réglementation spécifique sur la recherche médicale

➢ nécessité d'une distinction claire et d'une délimitation univoque entre une fin thérapeutique d'une part et une fin de recherches médicales d'autre part en ce qui concerne l'utilisation clinique de tissus et cellules.

Recommandations générales du CSH:

➢ La communication entre les administrations concernées ainsi que la communication à l'intérieur de ces administrations devront être améliorées . Leurs réglementations doivent être mises en concordance en tenant compte de l'évolution de la réglementation européenne et être actualisées particulièrement en ce qui concerne :

- la définition et modalités des banques de tissus et cellules
- la définition des associations à fins thérapeutiques incorporant des tissus ou cellules
- la définition du médicament
- la définition d' un processus industriel
- la définition de la notion de " mise sur le marché " .

Tout vide juridique doit être évité. Les éléments à reprendre peuvent être trouvés en annexes II et III de cet avis.

➢ Le CSH souligne l'importance d' être informé en temps utile de l'avancement de ces travaux afin de pouvoir vous faire part de son avis.

➢ Le CSH recommande que, sans préjudice des dispositions pratiques existant en matière de secret médical, toutes les parties concernées par l'application du présent arrêté sont tenues de garder la confidentialité de toute information obtenue dans l'exécution de leur mission.

Pour le Président de la Section II/5

Le Secrétaire du Conseil Supérieur d'Hygiène,

G. Devleeschouwer

Annexe I

Listes des tissus et cellules et des procédés biotechnologiques

la liste des tissus et cellules à inclure dans la réglementation est:

les tissus oculaires (cornée et sclérotique), les tissus musculo-squeletiques (os, cartilage, tissu

osteochondral, tendon, ligament et fascia, ménisque, muscle lisse et muscle strié), les tissus cardio-vasculaires (valve cardiaque, les vaisseaux - artères et veines, myoblaste), la peau, les chaînes ostéotympaniques, les tissus hépatiques, les tissus neurologiques, les tissus endocriniens, les tissus dentaires, les cellules hématopoïétiques et cellules souches (moelle osseuse et sang périphérique) et les tissus et cellules d'origine fœtale (placenta, cordon et sang du cordon), les cellules souches mésenchymateuses et les cellules souches embryonnaires;

la liste des procédés biotechnologiques à inclure dans la réglementation est :

l'application d'un procédé de lyophilisation ou de déshydratation physique ou chimique, l'application d'un procédé de centrifugation ou de lyse tissulaire ou cellulaire physique ou chimique, l'application d'un procédé d'inactivation ou de sécurisation virale ou vis-à-vis des prions.

Annexe II

Banques de Tissus ou Cellules : principes à respecter

1. Conditions d'agrément, autorisation des activités, autorisation de sous-traitance de certaines activités

A. Chaque banque de tissus ou de cellules doit être agréée par le Ministre après un rapport du service compétent et après l'avis du Conseil Supérieur de l'Hygiène. Cet agrément doit mentionner les tissus ou cellules pour lesquels une banque est spécifiquement agréée.

Cet agrément ne peut être accordé que pour des hôpitaux, des centres de transfusion sanguine et des organismes à but non lucratif.

Pour être agréée, la banque de tissus ou de cellules doit respecter les règles de bonne pratique voir point3, être dirigée par un médecin responsable dont les taches sont décrites au point4 et doit respecter les dispositions financières décrites au point 5 , doit présenter un système d'assurance de la qualité adéquat tenant compte du type de tissus ou de cellules qui la concernent et être en conformité avec les standards nationaux.

Ces standards sont établis et mise à jour par le Conseil Supérieur d'Hygiène compte tenu de la nature des tissus ou des cellules concernés, des normes scientifiques et éthiques admises et des législations, réglementations, recommandations et directives sur le plan national et international.

B. Cet agrément donne à la banque de tissus ou de cellules l'autorisation d'activités spécifiques : le prélèvement, la préparation (dont la transformation), la conservation, l'importation, la distribution, le transport et la délivrance des tissus ou cellules.

Cette autorisation peut être limitée pour une partie seulement de ces activités. L'agrément spécifiera dans ce cas les limites d'activités autorisées.

Pour une banque de tissus ou de cellules agréée, cette autorisation peut être étendue par le Ministre à des activités de préparation (dont la transformation), de conservation, d'importation, de distribution, de transport et de délivrance d'une association à des fins thérapeutiques incorporant des tissus et des cellules. Cette extension de l'autorisation ne peut concerner qu'une association dans laquelle les tissus et cellules incorporés appartiennent au même type que ceux pour lesquels la banque est spécifiquement agréée.

Cette extension de l'autorisation peut être limitée pour une partie seulement de ces activités. L'agrément spécifiera dans ce cas ces limites d'activités autorisées.

Une autorisation peut également être accordée par le Ministre, sur demande dûment motivée, à d'autres organismes que des banques de tissus et de cellules pour des activités requérant une haute technicité et exercées en sous-traitance d'une ou plusieurs banques de tissus ou cellules dans l'intérêt de la protection de la santé publique. Cette autorisation ne peut pas concerner les activités de prélèvement ou de délivrance pour lesquelles seulement les banques de tissus et de cellules peuvent être agréée.

Cette autorisation peut être limitée spécifiquement à une ou plusieurs activités visées.

Ces activités doivent être validées et avoir une approche éthique et un degré de qualité et de sécurité au

moins équivalents à ceux de la banque de tissus ou de cellules.

2. Modalités d'agrément ; modalités d'autorisation de sous-traitance

A. Pour être agréée en tant que banque de tissus ou de cellules, le médecin directeur concerné doit adresser une demande au Ministre.

La demande sera accompagnée d'un dossier contenant les éléments énumérés dans les standards de qualité établis et mise à jour par le Conseil Supérieur d'Hygiène. A cette demande seront joints les documents comptables de l'hôpital qui reprennent les coûts de la banque de tissus ou de cellules.

Avant de prendre une décision quant à l'agréation d'une banque de tissus ou de cellules, le Ministre organise un audit de l'organisme par le service compétent et demande l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène.

L'agréation est accordée pour une durée limitée avec un maximum de trois ans qui peut toutefois être renouvelée.

En cas de non-respect des dispositions, l'agréation peut être retirée par le Ministre avant l'expiration de la période pour la quelle elle est accordée. Cette décision sera motivée.

Toute modification d'un élément figurant dans le dossier initial de demande d'agrément doit faire l'objet d'une demande de modification qui est instruite dans les mêmes conditions que la demande initiale.

Le ministre peut déterminer des modalités d'introduction des demandes d'agréation et de toute modification ainsi que celles relatives à la notification de la décision d'octroi ou de retrait d'agréation

B. Pour obtenir une extension de l'autorisation à des associations incorporant des cellules et des tissus, le médecin directeur de la banque de tissus ou de cellules concernée doit adresser une demande motivée au Ministre accompagnée d'un dossier comprenant notamment :

1° la liste des produits et fournisseurs de tout matériel incorporé dans l'association à des fins thérapeutiques visée et/ou utilisé lors de la préparation de cette association ;

2° la description du processus de préparation et de conservation ainsi que les méthodes de contrôle de la qualité de cette association;

3° les éléments justifiant l'intérêt thérapeutique de cette association ;

4° une copie des conventions liant la banque de tissus ou de cellules aux autres organismes ou établissements dans le cadre des activités concernant cette association ;

5° les éléments relatifs aux coûts des activités concernées.

Avant de rendre sa décision quant à cette extension d'autorisation, le Ministre demande une évaluation par les services compétents ainsi que les avis du Conseil Supérieur d'Hygiène et de l'Inspection Générale de la Pharmacie.

L'extension d'autorisation est accordée pour une durée limitée avec un maximum de trois ans qui peut toutefois être renouvelée.

En cas de non-respect des dispositions du présent arrêté, l'extension d'autorisation peut être retirée par le Ministre avant l'expiration de la période pour la quelle elle est accordée. Cette décision sera motivée.

C. Pour être autorisé à exercer en sous-traitance des banques de tissus ou de cellules agréées une ou plusieurs activités de haute technicité, l'organisme concerné doit adresser une demande au Ministre accompagnée d'un dossier contenant :

1° la raison sociale et le siège social de l'organisme demandeur et, s'il est différent, le lieu où s'exercent les activités soumises à l'autorisation.

2° la description de ces activités. La description de ces activités, outre les caractères de haute technicité et l'intérêt pour la protection de la santé des activités décrites, doit faire apparaître leur conformité aux exigences pertinentes concernant les caractéristiques liées à l'éthique, à la qualité et à la sécurité micro-biologique.(voir point 3) et présenter un système d'assurance de qualité tenant compte du type de tissus ou cellules qui la concerne et être en conformité avec les standards nationaux.

3° le nom de la personne responsable des engagements de l'organisme demandeur quant à la conformité des activités décrites aux dispositions réglementaires pertinentes.

4° une copie de la convention liant l'organisme demandeur à la ou les banques de tissus ou de cellules en Belgique pour lesquelles ces activités sont exercées en sous-traitance.

Avant de rendre sa décision quant à l'autorisation d'exercer ces activités, le Ministre demande une évaluation par les services compétents ainsi que l'avis du Conseil Supérieur de l'Hygiène .

L'autorisation est accordée pour une durée limitée avec un maximum de trois ans, qui peut toutefois être renouvelée.

En cas de non-respect des dispositions ou pour des motifs de santé publique, l'autorisation peut être retirée par le Ministre avant l'expiration de la période pour laquelle elle est accordée. Cette décision sera motivée.

3. Règles de bonnes pratiques

A. La banque de tissus ou de cellules doit, en tenant compte de la nature des tissus ou de cellules, disposer du personnel suffisant et compétent, des locaux, du matériel et de l'appareillage nécessaires, d'un contrôle adéquat de l'environnement et mettre en œuvre un système d'assurance qualité, permettant de garantir la qualité et la sécurité sanitaire des tissus ou cellules et d'assurer l'exécution de toutes les activités depuis le prélèvement des tissus ou cellules jusque et y compris la délivrance visant à leur usage thérapeutique comme allogreffe ou autogreffe.

B. La banque de tissus ou de cellules doit mettre en oeuvre et pouvoir justifier le respect des conditions éthiques. La banque de tissus ou de cellules doit notamment s'assurer que :

1° les tissus ou cellules*, hormis ceux destinés à un usage autologue,* ont été prélevés ou collectés conformément à la loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes, après avoir vérifié l'absence d'opposition du donneur décédé ou le consentement éclairé du donneur s'il est en vie conformément au mode d'expression organisé par cette loi, sans qu'aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, n'ait été alloué au donneur ou ses proches et sans que le donneur ou ses proches ne puissent se réserver quelques droits sur ce tissu, notamment celui d'imposer une demande d'autorisation préalable au moment de l'implantation du tissu ou des cellules ou celui de limiter cette implantation au profit d'une personne ou d'un groupe de personnes déterminées.

2° une codification des tissus ou des cellules, hormis ceux destinés à un usage autologue*,* est mise en place afin de garantir strictement l'anonymat du donneur et du receveur tout en assurant la traçabilité des tissus ou des cellules. Au sens du présent arrêté, on entend par " traçabilité " l'ensemble des informations et des mesures prises pour permettre d'établir rapidement un lien entre le donneur et le ou les receveurs et pour pouvoir suivre et retrouver rapidement l'ensemble des étapes allant des informations cliniques du donneur à l'utilisation thérapeutique du tissu ou des cellules chez le receveur en passant par le prélèvement, la préparation, la conservation, la distribution, le transport et la délivrance des tissus ou des cellules.

C. La banque de tissus ou de cellules doit mettre en œuvre et pouvoir justifier le respect des conditions de sécurité sanitaire des tissus ou des cellules pour lesquels elle est agréée. La banque de tissus ou de cellules doit notamment s'assurer que :

1° les tissus et cellules prélevés pour un usage allogénique proviennent de donneurs dont l'anamnèse est connue et qui ont subi les examens cliniques, biologiques, microbiologiques et immunologiques qui apportent les données nécessaires pour établir que les donneurs ne sont suspects d'aucune maladie, transmissible ou non, susceptible de constituer une contre-

indication pour les receveurs.

2° les tissus et cellules dont elle dispose ont subi les examens indispensables à déterminer leur valeur clinique ainsi que les contrôles de qualité nécessaires permettant d'établir qu'ils ne présentent aucun indice faisant préjuger que leur utilisation comme allogreffe ou autogreffe pourrait nuire au receveur.

3° un système de traçabilité des tissus et cellules est mis en place.

La banque de tissus ou de cellules peut sous-traiter à un autre organisme (banque de tissus ou de cellules agréée ou organisme dûment autorisé - voir 2C)des activités requérant une haute technicité concernant une partie du processus de préparation, de transformation et/ou de conservation des tissus ou cellules pour lesquels elle est autorisée. Ces activités sous-traitées restent sous la responsabilité du médecin directeur de la Banque de tissus ou de cellules et doivent être validées et offrir un degré d'assurance qualité et de sécurité au moins équivalents. Elles doivent en outre être dûment autorisées. La banque de tissus ou de cellules notifie cette sous-traitance aux services compétents lesquels peuvent demander le cas échéant l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène.

Pour l'évaluation de la conformité aux exigences qui leur sont applicables, les banques de tissus se conforment aux standards de qualité établis et mise à jour par le Conseil Supérieur d'Hygiène.

4. Responsabilités du médecin responsable (médecin directeur)

La direction et l'organisation de la banque de tissus ou de cellules sont confiées à un médecin nommément désigné qui est responsable de sa politique médicale générale, des procédures qui la concerne ainsi que de la mise en place d'un système d'assurance de qualité adapté aux tissus et cellules. Ce médecin doit avoir les connaissances et l'expérience nécessaires en ce qui concerne les activités exercées par la banque de tissus ou de cellules dont il est responsable. Il doit consacrer un temps suffisant au fonctionnement de la banque de tissus ou de cellules. Il se tient au courant de l'état le plus récent de la science médicale dans les domaines qui concernent les activités de la banque de tissus ou de cellules et il en informe les médecins qui procèdent à des prélèvements ou à l'utilisation des allogreffes ou des autogreffes qu'il distribue. Le médecin directeur doit s'assurer du maintien du niveau de compétence du personnel de la Banque de tissus ou de cellules et veille à la formation continue du personnel.

Le médecin directeur d'une banque doit s'assurer que :

1° les procédures de mise en oeuvre de la banque de tissus ou de cellules dont il est responsable s'exécutent dans le respect des règles de bonne pratique décrites au point 3 et des dispositions concernant l'importation et l'exportation.

2° les tissus et cellules dont la banque dispose ne présentent aucun indice faisant préjuger que leur utilisation comme allogreffes ou autogreffe pourrait nuire au receveur.

5. Aspects financiers et comptables

Le Ministre fixe le prix de délivrance des tissus et cellules tant en vue d'une implantation allologue que d'un usage autologue de façon à exclure tout but lucratif.

Les opérations financières se rapportant aux activités accomplies dans une banque de tissus ou de cellules doivent conformément aux dispositions de la loi sur les hôpitaux*,* faire l'objet d'une comptabilité analytique permettant de déterminer le coût des activités. La banque de tissus ou de cellules adresse tous les ans au Ministre, un rapport complet sur ces opérations financières.

En ce qui concerne les aspects comptables et de prix du présent arrêté, les fonctionnaires du " Service Comptabilité des Hôpitaux " de l'Administration des Etablissements de Soins du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement, sont chargés du contrôle de l'exécution des dispositions du présent arrêté.

6. Importation

Voir avis du CSH 5154 du 23.3.2001 en annexe IV

Annexe III

Eléments à prendre en compte lors de l'élaboration de la réglementation

Définition :

association thérapeutique cellulaire ou tissulaire (produit composite de thérapie tissulaire ou cellulaire d'origine humaine) : concerne des tissus ou cellules ou leur dérivés au sens de la présente réglementation, incorporés, soit à titre d'excipient soit à titre de principe actif, comme partie intégrante d'un produit composite à des fins thérapeutiques, comprenant, hormis ces tissus et cellules, un ou plusieurs éléments susceptibles d'être considérés comme un médicament au sens de l'article 1er de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ou comprenant un dispositif médical au sens de l'article 1er de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux.

Problématique :

nécessité du respect d'un certain nombre de conditions médico-techniques concernant les composants d'origine humaine de l'association thérapeutique cellulaire ou tissulaire:

- principes bio-éthiques : le respect de l'anonymat du donneur et des conditions éthiques des prélèvements (consentement éclairé, gratuité du don, anonymat, non-discrimination, …), l'absence de transactions commerciales, au sens d'une activité à but lucratif, génératrice de profits. Le respect de cette condition médico-technique, qui doit s'exercer nécessairement pour chacun des dons de tissus et cellules entrant dans la composition de cette association thérapeutique, est insuffisamment rencontré dans le cadre réglementaire applicable aux médicaments (notamment après l'approbation du dossier d'autorisation de mise sur le marché lorsque d'autres cellules ou tissus doivent être prélevés pour entrer dans la composition de l'association) et se trouve être mieux garanti dans le cadre du contrôle des activités des banques de tissus et cellules (en particulier en ce qui concerne l'activité de prélèvement)
- critères de qualité : conditions médico-techniques portant sur la structure (personnel, locaux, matériel & infrastructure, circuit) de l'organisme autorisé ainsi que de ses procédures (flow-chart) de fabrication et de contrôle. Cette condition médico-technique peut être correctement rencontrée par l'obligation d'autorisation d'activités sur base de l'introduction d'un dossier permettant d'apprécier si ces conditions sont respectées et par l'obligation de contrôles exercés périodiquement par les services compétents de l'autorité européenne (si procédures d'autorisation communautaire) ou nationale (si procédures d'autorisation nationale). Le respect de cette condition médico-technique en ce qui concerne les activités de préparation, transformation, conservation, distribution et transport peut être correctement rencontrée par les banques de tissus et cellules ou par le fabricant industriel en tenant compte des dispositions réglementaires qui leur sont spécifiquement applicables.
- garantie d'efficacité thérapeutique et d'innocuité
- principes de sécurité sanitaire relatifs à l'utilisation de produits du corps humain notamment en termes de traçabilité et de biovigilance

Le respect de ces deux dernières conditions médico-techniques essentielles en particulier en ce qui concerne la traçabilité, la biovigilance, l'efficacité thérapeutique et l'innocuité, outre une procédure préalable d'autorisation de mise à disposition ou de mise sur le marché (cf. supra), nécessite une évaluation permanente sur base de follow-ups spécifiques obligatoires concernant chacune des implantations, non seulement en termes d'incidents ou d'effets secondaires liés ou non liés à cette association qu'en termes d'efficacité obtenue. Ce follow-up indispensable implique la traçabilité nominale des receveurs et la responsabilité médicale de celui qui assume la délivrance et celle de celui qui assume l'implantation. Ce type de contrôle est donc bien plus large que celui applicable aux médicaments et se trouve être mieux adapté dans le cadre du contrôle des activités des banques de tissus et cellules (en particulier en ce qui concerne l'activité de délivrance)

Proposition du CSH :

- les associations thérapeutiques cellulaires ou tissulaires (produit composite de thérapie tissulaire ou cellulaire d'origine humaine) sont généralement fabriquées industriellement par des fabricants pharmaceutiques et seront autorisés selon la procédure communautaire centralisée d'autorisation des médicaments à usage humain. Elles seront dès lors régies par les réglementations (notamment communautaires) applicables à ces médicaments. Cependant, compte tenu de la nécessité du respect d'un certain nombre de conditions médico-techniques concernant les composants d'origine humaine de cette association thérapeutique cellulaire ou tissulaire (principes bio-éthiques principes de sécurité sanitaire relatifs à l'utilisation de produits du corps humain notamment en termes de traçabilité et de biovigilance et de garantie d'efficacité thérapeutique et d'innocuité) ainsi que compte tenu de la nature et des caractéristiques de cette association thérapeutique cellulaire ou tissulaire qui se prêtent mal à la distribution pharmaceutique le prélèvement en Belgique (et au moins le contrôle des conditions du prélèvement s'il est effectué à l'étranger) et la délivrance devraient rester des activités autorisées seulement au médecin directeur de banques de tissus (cette autorisation de délivrance pourrait être prise conformément aux dispositions de l'article 6ter §2 de la loi du 25 mars 1960 sur les médicaments et de l'article 44 §1° de l'AR du 6 juin 1960 relatif à la fabrication (…) et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation)

- Le Conseil Supérieur d'Hygiène estime indispensable d'être consulté lors du processus d'évaluation de ces médicaments incorporant des tissus ou cellules d'origine humaine.

Annexe IV: Avis du CSH 5.154 du 23.03.2001

Concerne : votre demande d'avis du 23.03.2001

N° CSH : 5154

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE CONCERNANT

le projet d'arrêté ministériel relatif à l'autorisation d'importation et d'exportation de tissus et cellules d'origine humaine.

Durant la séance du 23.03.2001 le Conseil Supérieur d'Hygiène (section II/5) a émis un avis favorable concernant le projet d'arrêté ministériel relatif à l'autorisation d'importation et d'exportation de tissus et cellules d'origine humaine, approuvé en séance.

Pour le Président,

Le Secrétaire du Conseil Supérieur d'Hygiène

G. Devleeschouwer

ANNEXE V: Avis du CSH 5.432 du 08.06.2001

Concerne : demande d'avis de Mme la ministre Magda Alvoet,

Réf.: v645/h/data/weefsels/wijzKB88

N° CSH : 5432

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE CONCERNANT LA MODIFICATION DE l'A.R. DU 15.04.1988 RELATIF AUX BANQUES DE TISSUS ET DU PREVELEMENT, DE LA CONSERVATION, DE LA PREPARATION, DE l'IMPORTATION, DU TRANSPORT, DE LA DISTRIBUTION ET DE LA DELIVRANCE DE TISSUS.

Durant la séance du 08.06.2001, où ce point spécifique du compte-rendu fut approuvé en séance, mais revu en séance du 20.07.2001 , le Conseil Supérieur d'Hygiène (section II/5) a émis l'avis suivant concernant :

Concerne : Avis du C.S.H. concernant la modification de l'Arrêté Royal du 15/04/88 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus.

Pour les membres de la sous-section II/5 du C.S.H., il semble prématuré de vouloir trop rapidement modifier la définition du mot "tissus" de cet arrêté. Certes, ce terme est en évolution constante mais le réajustement de sa définition implique d'une part une réflexion entre experts qui va bien au-delà de la modification proposée et d'autre part incite à une grande prudence concernant l'éthique de ces mesures.

Rappelons qu'on ne peut en aucun cas légitimer une banque de sang du cordon qui ne repose sur aucun des fondements éthiques de la constitution d'une banque de tissus à savoir:

1. **la gratuité du don**
2. **l'anonymat**
3. **le but thérapeutique**

En effet, les parents font avec un paiement anticipé, un don non anonyme pour une indication thérapeutique hypothétique.

D'autre part, il est intéressant de voir apparaître dans cette proposition de loi la notion de greffe autologue, mais il faut absolument en définir les indications thérapeutiques.

Ces dernières ont leurs raisons d'être en ce qui concerne les greffes de peau, de kératinocytes et de sang de cordondans le cadre précis de pathologies auto-immunes , par exemple mais elles deviennent inacceptables dans d'autres situations nettement moins éthiques et beaucoup plus commerciales comme celles parfois proposées pour le sang de cordon .

Toutes ces questions ont déjà en partie été discutées au sein de l'EMEA.

En conclusion, la sous-section II/5 du C.S.H. estime cette proposition de texte inacceptable dans sa forme actuelle mais les membres présents se proposent d'établir une version qui tiendrait plus compte des problèmes précités. Ce travail conséquent justifie une demande de délai de deux mois. Le texte proposé vise à revoir tout l'arrêté et d'y inclure les sujets suivants: les dispositifs médicaux à composante cellulaire humaine ou animale, les greffes de cellules autologues comme les kératinocytes, les chondrocytes et le sang de cordon.

En vous remerciant de votre compréhension , veuillez recevoir l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Pour le Président de la section II/5,

Le Secrétaire du Conseil Supérieur d'Hygiène.

G. Devleeschouwer

Annexe VI : AVIS CSH relatif à la révision de l'A.R. du 15.4.1988 concernant les banques de tissus. (CSH5432)

Cher Dr. Dercq,

En réponse à votre demande urgente d'avis relatif à la révision de l'A.R. du 15/04/88 concernant les banques de tissus, les membres de la section II/5 du Conseil Supérieur d'Hygiène vous confirment qu'il existe à ce jour une version scientifique de ce projet de nouvel arrêté.

Ce texte tient compte des différentes problématiques rencontrées par les banques de tissus, ainsi que des évolutions toujours constantes dans ce domaine. Néanmoins, un délai supplémentaire d'environ un mois s'avère actuellement indispensable, pour faire face aux nombreuses difficultés juridiques que rencontre ce document.

Nous vous communiquons cependant les avis qui y sont clairement exprimés et dont vous pouvez déjà tenir compte sans réserve:

1. **Le Conseil est d'avis unanime que les banques de cordons fassent partie de la législation des tissus et cellules.**
2. **Le Conseil dans un avenir proche élaborera les standards de qualité pour les banques de cordons.**
3. **Le Conseil recommande de ne pas autorisé le prélèvement, la préparation et la conservation des cellules du sang du cordon à des fins préventives d'intention différée. Par fin préventive d'intention différée, on entend le prélèvement, la préparation et la conservation de tissus ou cellules prélevés sur une personne saine au cas ou cette même personne devrait développer ultérieurement une affection ou déficience grave.**

Vu l'importance de ce document et le temps consacré pour en faire un document cohérent, nous osons espérer qu'il aura l'attention qu'il mérite.

Nous vous remercions pour votre patience et nous vous prions de déjà prendre en considération les avis sus-mentionnés.

Pour toute information complémentaire, la version scientifique de ce document peut au besoin être consultée.

Salutations distinguées.

Pour le Président de la Section II/5

Le Secrétaire du Conseil Supérieur d'Hygiène

G. Devleeschouwer

Annexe VII: TEXTES EN REFERENCE

a. cordon et sang de cordon et cellules dérivées

- CPMP/BWP/41450/98 "Points to consider on the manufacture and quality control of human somatic cell therapy medicinal products" from European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, adopted on 31 May 2001.
- CDSP (2000) 42 version 11 "Guide on safety and quality assurance for organs, tissues and cells" from Council of Europ, adoption of final draft by the European Health Committee (CDSP) November 2001;
- ANNES G. et al. : The legal states of placental blood banking. NEJM 1999 ;19 : 1521-1524
- SUGARMAN J. et al : Ethical issues in umbilical cord blood banking. Working group on ethical issues in umbilical cord blood banking. JAMA 1997; 278:938-943
- Summary from American Academy of Pediatrics; Pediatrics 1999;104:116-118
- International Standards for cord blood collection, banking, selection and release. Netcord organization, June 2000
- Le sang de cordon; HUB, focus: cord blood. Ministère des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement May 2001

b. Thérapies cellulaires et géniques.

- Traité sur l'Union Européenne, modifié par le traité d'Amsterdam, tel qu'en particulier le titre XVIII (articles 163 à 173)

- Directive 90/220/ CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement
- Directive 98/44/EC on the legal protection of biotechnological inventions
- Council decision (1999/167/EC) of 25 January 1999 adopting a specific programme for research, technological development and demonstration on quality of life and management of living resources (1998-2002) (article 7 & annex II.1)
- Working Document on the social, legal, ethical, and economic implications of human genetics - Temporary Committee on human Genetics and Other New Technologies of Modern Medicine - from the European Parliament dd 8 June 2001

c. problématique des recherches biomédicales concernant les tissus et cellules

- Traité sur l'Union Européenne, modifié par le traité d'Amsterdam, tel qu'en particulier le titre XVIII (articles 163 à 173)
- Directive 98/44/EC on the legal protection of biotechnological inventions
- Council decision (1999/167/EC) of 25 January 1999 adopting a specific programme for research, technological development and demonstration on quality of life and management of living resources (1998-2002) (article 7 & annex II.1)
- Belgique: approbation du protocole de recherches par un comité éthique attaché à l'Université ou autre institution médicale

d. banques de tissus et cellules : réglementation existante au niveau de la au niveau de la Communauté Européenne :

- Traité sur l'Union Européenne, modifié par le traité d'Amsterdam, tel qu'en particulier l'article 6 (précédemment article F) des dispositions communes et l'article 30, et le nouvel article 152 (précédemment article 129) du traité CE relatif à la santé publique, en particulier le paragraphe 4(a) relatif aux substances d'origine humaine
- Résolution (78)29 du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe sur l'harmonisation des législations des Etats Membres relatives aux prélèvements, greffes et transplantations de substances d'origine humaine, adoptée le 11 mai 1978
- Résolution du Parlement Européen sur l'interdiction du commerce des organes à transplanter (A3-0074/93) du 14 septembre 1993
- Recommendation N° R(94)1 of the Committee of Ministers on human tissue banks (adopted by the the Committee of Ministers on 14 March 1994
- Convention du Conseil de l'Europe sur les droits de l'homme et la bio médecine signée le 4 avril 1997
- Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant les mesures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence Européenne pour l'évaluation des médicaments
- CPMP/BWP/41450/98 "Points to consider on the manufacture and quality control of human somatic cell therapy medicinal products" from European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, adopted on 31 May 2001.
- CDSP (2000) 42 version 11 "Guide on safety and quality assurance for organs, tissues and cells" from Council of Europ, adoption of final draft by the European Health Committee (CDSP) November 2001;
- Aspects éthiques des Banques de Tissus Humains du Groupe Européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission Européenne du 21 juillet 1998
- Traité sur l'Union Européenne, modifié par le traité d'Amsterdam, tel qu'en particulier le titre XVIII (articles 163 à 173)
- Directive 90/220/ CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement
- Directive 98/44/EC on the legal protection of biotechnological inventions
- Council decision (1999/167/EC) of 25 January 1999 adopting a specific programme for research, technological development and demonstration on quality of life and management of living resources (1998-2002) (article 7 & annex II.1)

- Working Document on the social, legal, ethical, and economic implications of human genetics - Temporary Committee on human Genetics and Other New Technologies of Modern Medicine - from the European Parliament dd 8 June 2001

e. banques de tissus et cellules : réglementation au niveau national :

- Loi du 13 juin 1986 sur le prélèvement et la transplantation d'organes
- Arrêté Royal du 15 avril 1988 relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus
- Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments

(Arrêté Royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation)
(Arrêté Royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments)
(Arrêté Royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux)

f. xénotransplantations

- Recommandation R (97) 15 du Comité des Ministres sur la xénotransplantation
- Recommandation 1399 (1999) de l'Assemblée Parlementaire relative à la xénotransplantation
- CDSP (2001) 30 – CDBI/CDSP-XENO (2001) 18 Draft Recommendation of the Committee of Ministers to Member States on Xenotransplantation from Eoropean Health Committee (CDSP)
- EMEA-CPMP-Biotechnology Working Party September meeting 11-12 September 2001: Points to consider on xenogeneic cell therapy medicinal products.

Adresse de correspondance :

Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement
Conseil Supérieur d'Hygiène

Adresse : C.A.E. - Quartier Esplanade 718
Boulevard Pachéco 19 Bte 5
B - 1010 BRUXELLES

Fax : 02/210.64.07

E-mail : guy.devleeschouwer@health.fgov.be

Site monitored by WebGuide - Hitwatchers Light