



CONDICIONES Y MODALIDADES DE IMPORTACIÓN-EXPORTACIÓN

Raphaël BARDONNET
Octubre 2017

SUMARIO

1.	AUTORIZACIONES LEGALES	3
	• Autorizaciones relativas a las actividades de BIOBank.....	3
	• Autorizaciones relativas a la importación y exportación.....	3
2.	ORIGEN Y SELECCIÓN DE LOS TEJIDOS	4
	• Presentación general de la organización.....	4
	• Selección clínica.....	5
	• Selección biológica.....	5
3.	TRANSFORMACIÓN DE LOS INJERTOS ÓSEOS	6
	• Principio del proceso Supercrit®.....	6
	• Aplicación.....	7
	• Validación de los injertos antes de la distribución.....	9
4.	GAMA DE PRODUCTOS	9
5.	TRAZABILIDAD DE LOS PRODUCTOS	10
	• Sistema de información.....	10
	• Trazabilidad de los tejidos en curso de transformación.....	10
	• Documentos de trazabilidad.....	11
	• Biovigilancia.....	11
6.	EXIGENCIAS LEGALES PARA EXPORTAR	12
	• Exportación a un país miembro de la UE o del EEE.....	12
	• Exportación a un país fuera de la UE o del EEE.....	12

1. AUTORIZACIONES LEGALES

• Autorizaciones relativas a las actividades de BIOBank

BIOBank es un banco de tejidos óseos de origen humano, autorizado por la Agencia Nacional de la Seguridad del Medicamento francesa (ANSM) para preparar, conservar, distribuir y ceder aloinjertos óseos viro-inactivados para la cirugía ortopédica y la cirugía dental.

BIOBank se encarga del conjunto de actividades que un banco de tejidos debe realizar, previstas por el artículo L.1243-2 del Código de Sanidad Pública francés (autorizado desde el 29 de septiembre de 2003), abarcando desde el tratamiento de los tejidos recolectados a la dispensación de los injertos. Estas etapas comprenden la selección de los donantes según criterios reglamentarios clínicos y biológicos y la inactivación viral propiamente dicha de los injertos óseos gracias a la aplicación del proceso Supercrit®.

Todas estas operaciones se realizan respetando las reglas de Buenas Prácticas de Bancos de Tejidos establecidas por decisión de la ANSM de 27 de octubre de 2010 y el Código de Sanidad Pública francés, cuyos artículos incorporan las Directivas Europeas 2004/23/CE, 2006/17/CE y 2006/86/CE.

Los injertos BIOBank provienen de cabezas femorales extraídas exclusivamente de donantes vivos durante artroplastias de cadera. Todas las extracciones se realizan en Francia por cirujanos ortopedistas en establecimientos de salud autorizados.

Como cualquier banco de tejidos francés, BIOBank posee una Autorización Única, expedida por la ANSM, que afecta, por un lado, a las actividades del establecimiento y, por otro, a los procesos de preparación que se aplican, los cuales están agrupados en familias según la forma de los injertos (anatómica, geométrica, gránulos, polvo, placas).

La Autorización Única de BIOBank, expedida el 10 de febrero de 2017, lleva el número: BT/16/O/014.

• Autorizaciones relativas a la importación y exportación

Como Establecimiento de Tejidos europeo, BIOBank está autorizado a exportar sus productos a los Estados miembros de la Unión Europea (UE) y parte del Espacio Económico Europeo (EEE). Esta autorización se extiende a ciertos países fuera de la UE y del EEE.

BIOBank también está autorizado a importar cabezas femorales extraídas de donantes vivos que podrán exportarse de nuevo al país de origen como injertos óseos viro-inactivados gracias al proceso Supercrit®. Esta autorización se limita a los establecimientos de tejidos que hayan firmado un contrato con BIOBank, cuya ejecución debe ser aprobada en primer lugar por la ANSM.

BIOBank está inscripto en el registro europeo de establecimientos de tejidos con el número: FR07701T (<https://webgate.ec.europa.eu/eucoding/reports/te/index.xhtml>)

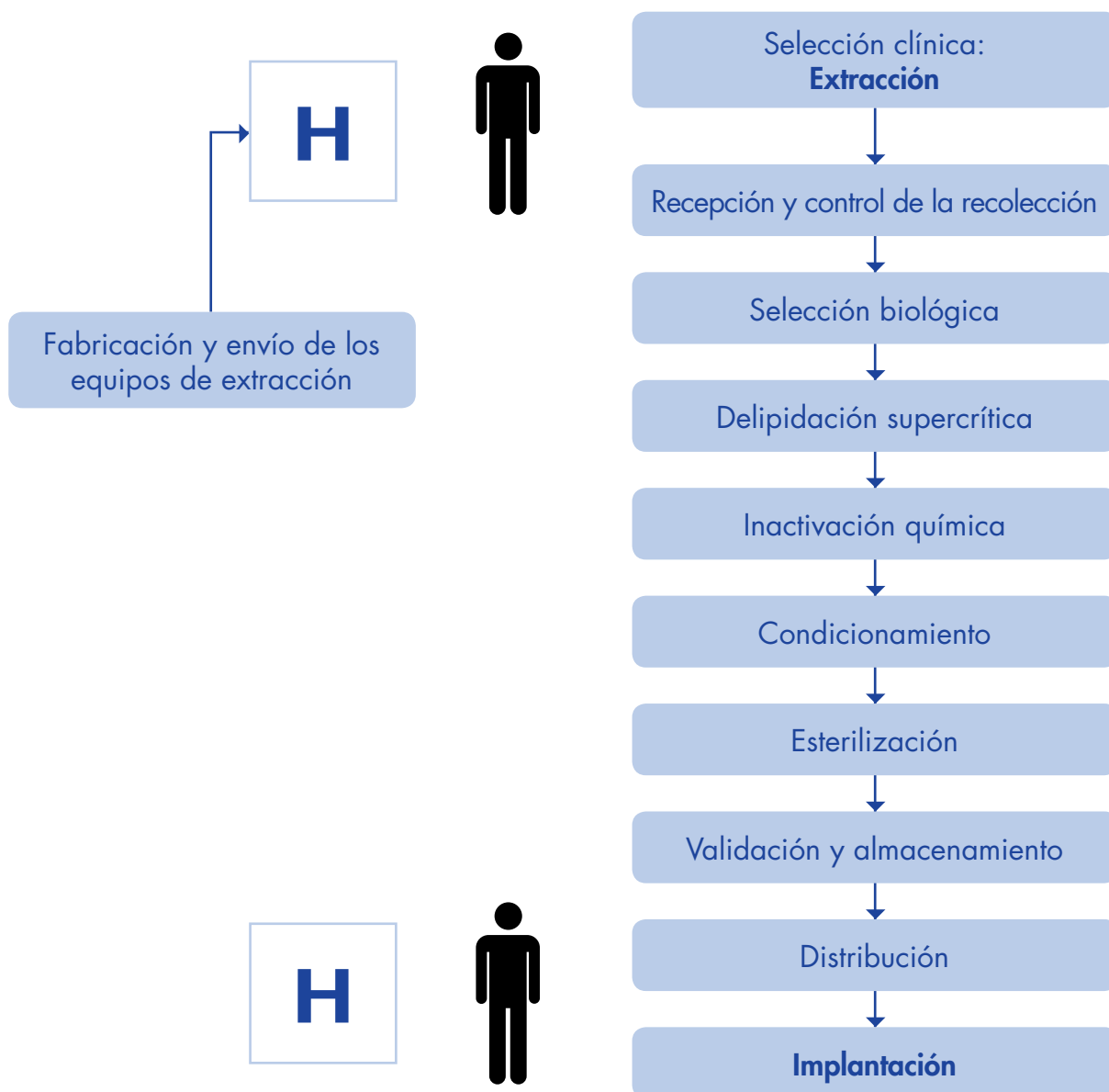
2. ORIGEN Y SELECCIÓN DE LOS TEJIDOS

• Presentación general de la organización

Los tejidos tratados por BIOBank provienen de cabezas femorales extraídas de pacientes que benefician de una artroplastia de cadera. A este respecto, la extracción de tejidos se realiza en el marco de una intervención quirúrgica regulada, garantizando una calidad y condiciones de asepsia óptimas.

BIOBank proporciona a los cirujanos que realizan el injerto un equipo de extracción estéril y específico para la recolección del tejido óseo y la extracción de sangre, gracias a la cual se llevará a cabo el análisis serológico de enfermedades transmisibles. Un transportador especializado garantiza la entrega de las extracciones a BIOBank en vehículos frigoríficos con una temperatura de -20 °C regulada por sondas de temperatura electrónicas.

BIOBank garantiza directamente las etapas de transformación, control de calidad y validación final. Un proveedor realiza la esterilización terminal por rayos gamma a 25 kGy.



• Selección clínica

La selección clínica es una etapa esencial que contribuye a la seguridad de los pacientes trasplantados, del personal de los equipos de extracción y de los bancos de tejidos. Sus modalidades están definidas en las reglas de buenas prácticas relativas a la extracción de tejidos y a la selección de residuos quirúrgicos utilizados con fines terapéuticos.

La Agencia de Biomedicina (ABM) establece los criterios de exclusión, los cuales están regulados por la legislación vigente. La conformidad a estos criterios y la búsqueda de signos de una patología que podría contra-indicar la extracción tienen como objetivo evitar la transmisión de enfermedades del donante al receptor.

Así pues, el equipo médico se hace cargo de un paciente bajo la responsabilidad del cirujano ortopedista, que debe:

- verificar el expediente médico del donante,
- asegurarse de que no existen contraindicaciones reglamentarias para la recopilación del tejido,
- asegurarse de que el donante no se opone a que la extracción se utilice con fines terapéuticos o científicos
- completar y firmar la ficha de extracción que acompañará al residuo quirúrgico.

• Selección biológica

Su marco jurídico está regido por las reglas de seguridad sanitaria fijadas por el Código de Sanidad Pública francés y el decreto de 23 de diciembre de 2010 sobre detección de enfermedades infecciosas.

El informe de exámenes biológicos está certificado por un laboratorio de análisis autorizado, menciona las técnicas y reactivos utilizados y lleva la firma del responsable de la investigación de marcadores. Los resultados son comunicados directamente al cirujano que realiza la extracción para que pueda informar al donante durante una entrevista médica.

Este certificado de conformidad biológica se adjunta a la ficha del injerto para que el cirujano que realiza el trasplante pueda conocer los resultados de los exámenes. Después se conservará en el expediente médico del receptor.

Cuadro con los marcadores de infección investigados durante la selección biológica:

Enfermedad	Elemento infeccioso	Marcador
Hepatitis B	VHB	Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs
Hepatitis C	VHC	Ac anti-VHC
Infección por el virus VIH	VIH 1 y 2	Ac anti-VIH 1 + 2 y Ag P24
Infección por el virus HTLV	HTLV I y II	Ac anti-HTLV I
Sífilis	Treponema pallidum	Ac anti-sífilis

Es obligatorio que una seroteca gestione cada suero que se analiza, identificado y conservado a -20°C. Esta seroteca permite realizar confirmaciones o complementos de exámenes biológicos gracias al uso de nuevas técnicas de detección.

3. TRANSFORMACIÓN DE LOS INJERTOS ÓSEOS

El proceso Supercrit® está particularmente adaptado al tejido óseo, y particularmente a las cabezas femorales, con el fin de garantizar la máxima seguridad del injerto desde el punto de vista microbiológico a la vez que se conservan las propiedades intrínsecas biológicas y mecánicas de la matriz ósea humana.

- **Principio del proceso Supercrit®**

Diversos métodos de tratamiento se han desarrollado con el objetivo de desvitalizar el tejido óseo. Generalmente combinan un disolvente de grasas con un tratamiento oxidante.

En los procesos clásicos, el disolvente (cloroformo o acetona) es esencial para desengrasar el tejido óseo que contiene numerosos adipocitos en sus cavidades medulares. La presencia de una gran cantidad de lípidos conlleva una mala humectabilidad del tejido, impidiendo o entorpeciendo la acción de los oxidantes acuosos. Puesto que su difusión en el tejido óseo es limitada, el volumen de los fragmentos óseos que pueden tratarse con eficacia es bajo. Además, el uso de estos disolventes desengrasante puede dejar residuos tóxicos indeseables.

Por el contrario, el proceso Supercrit® es un método basado en la delipidación del tejido óseo a partir de un fluido no tóxico, el CO₂ en estado supercrítico, asociado con la oxidación química de las proteínas residuales contenidas en los poros del tejido esponjoso.

El objetivo de este proceso, además de la inactivación viral, es eliminar las grasas, los desechos celulares y las proteínas medulares para dejar perfectamente preservada la estructura órgano-mineral del tejido óseo, compuesta de apatita carbonatada y de colágeno de tipo I. De este modo, la osteoconducción se produce en las mejores condiciones posibles.

Principio de la tecnología de los fluidos supercríticos:

Tras ser sometido a presión y temperatura críticas, el CO₂ deja de estar en estado gaseoso o líquido para pasar a un estado llamado fluido supercrítico. Como un líquido, tiene una elevada densidad y por consiguiente, una elevada capacidad disolvente. Esta propiedad, que puede ser aproximadamente proporcional a la densidad, es variable en función de la temperatura y la presión.

Otra propiedad interesante del CO₂ supercrítico es que muestra propiedades de transporte similares a las del gas debido a su poca viscosidad y su capacidad de difusión elevada.

Estas dos propiedades, **elevada difusión y elevado poder disolvente**, hacen que este fluido sea muy interesante para la extracción de compuestos contenidos en una matriz porosa como el tejido óseo esponjoso.

El CO₂ en estado supercrítico se utiliza a menudo como vehículo de extracción ya que es natural, seguro (no tóxico, no corrosivo, no inflamable), económico y se encuentra fácilmente disponible.

Además, sus datos supercríticos son bajos (presión crítica de 7,38 Mpa, temperatura crítica de 31 °C) y fáciles de conseguir. La baja temperatura crítica impide la desnaturalización de las moléculas biológicas sometidas a estas condiciones de temperatura y presión. Es una propiedad importante para el tejido óseo, puesto que la desnaturalización de las fibras de colágeno contenidas en la matriz ósea puede alterar sus propiedades mecánicas.

Así, el CO₂ en estado supercrítico es un compuesto que se adapta particularmente bien a la delipidación del tejido óseo esponjoso.

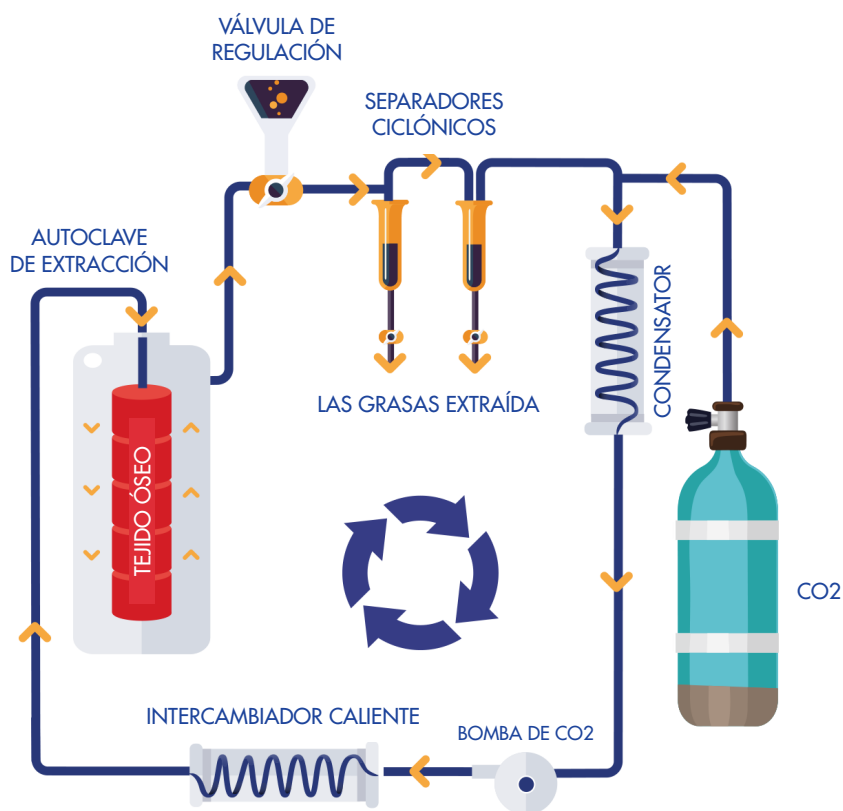


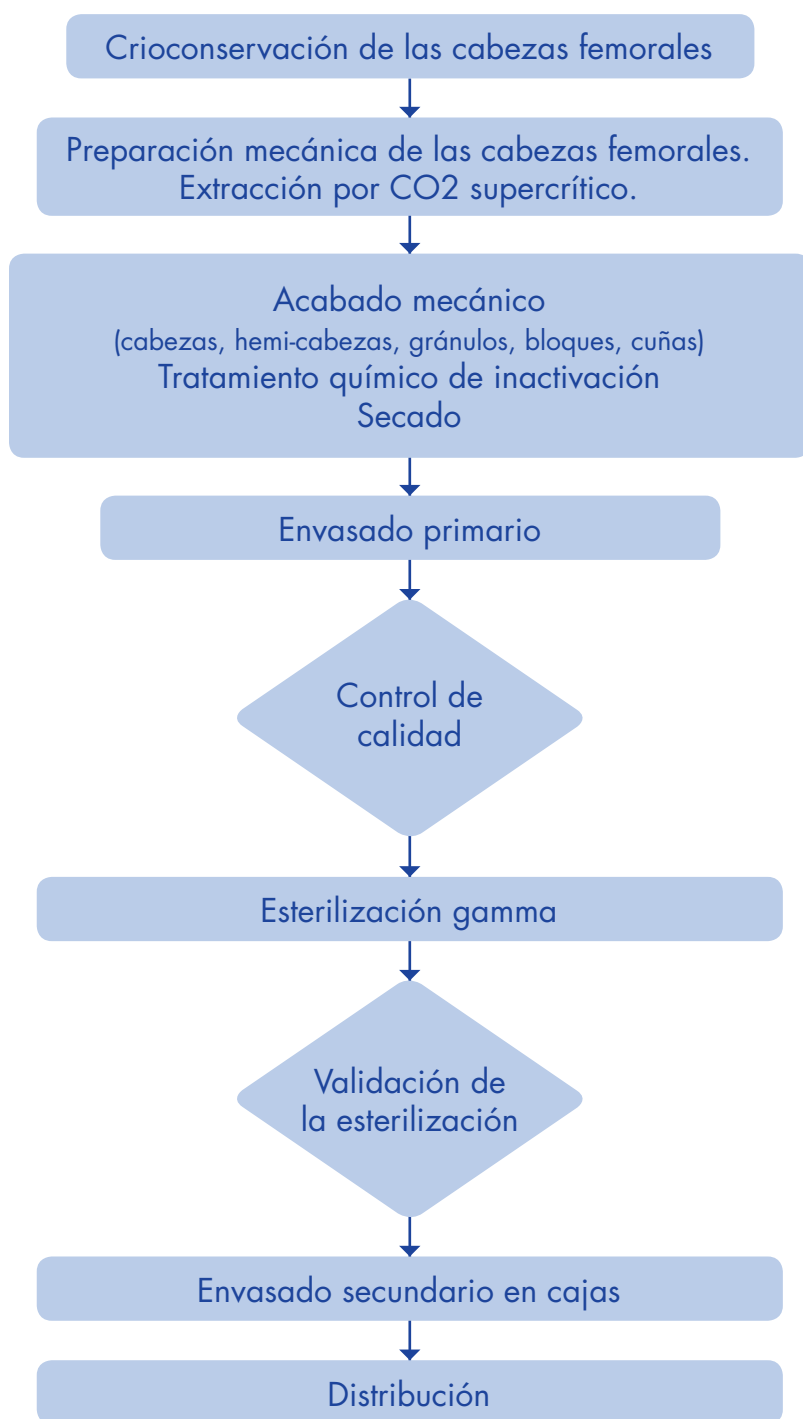
Diagrama de flujo de una máquina de extracción de CO2 supercrítico

• Aplicación

Los tejidos se preparan en lotes de varias piezas que respetan escrupulosamente la identificación de cada unidad. No se realiza ninguna mezcla de productos durante el transcurso del proceso. Entre cada operación, un responsable cualificado efectúa un control visual sistemático de los tejidos.

Cualquier manipulación sobre el tejido se lleva a cabo en un laboratorio especialmente preparado para el tratamiento aséptico de los tejidos. El ambiente de trabajo está constituido por salas blancas con atmósfera controlada, con una superficie total de 250 m², equipadas con materiales específicos de alta tecnología. Personal formado y cualificado realiza todas las etapas del proceso Supercrit® con excepción de la esterilización gamma.

Cuadro sinóptico de las operaciones:



Hemi-cabeza femoral congelada



Hemi-cabeza femoral luego de proceso Supercrit®

La esterilidad de los productos elaborados con un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10^{-6} se logra por radiación gamma con una dosis esterilizante de 25 a 30 kGy que se aplica sobre los injertos previamente protegidos por un doble embalaje primario. Esta etapa la realiza un proveedor autorizado para la esterilización de dispositivos médicos.

Se valida la esterilización de acuerdo a las normas EN 552 e ISO 11737-2.

Además de la eficacia de este proceso de esterilización terminal, otros argumentos adicionales que justifican la elección de esta técnica son la ausencia de calentamiento del material y de generación de residuos tóxicos.

- **Validación de los injertos antes de la distribución**

Una revisión sistemática de los expedientes de producción se realiza bajo la responsabilidad del director médico-técnico de BIOBank. Esta revisión permite autorizar el almacenamiento y la disposición de los injertos para su uso terapéutico.

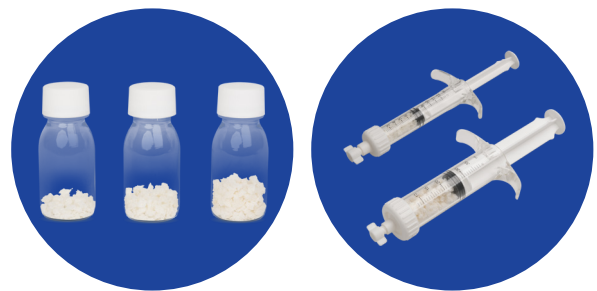
A continuación, la distribución y la cesión de los injertos se realizan según las prescripciones médicas nominativas de los profesionales médicos, respetando la reglamentación.

4. GAMA DE PRODUCTOS

Los injertos se presentan en diversas formas que pertenecen a las 5 familias de productos validadas por la ANSM:



Formas anatómicas (PPT1)



Virutas y gránulos (PPT5)



Formas geométricas (PPT3)



Formas en polvo (PPT6)

Los injertos BIOBank se presentan en diversas formas, adaptadas a las diferentes indicaciones terapéuticas a la hora de reconstruir el capital óseo.

Categoría	Forma
Formas anatómicas	- Cabeza femoral completa - Hemi-cabeza femoral
Formas geométricas	- Cuñas para osteotomía 6°, 8°, 10°, 12° y 14° - Bloques 20x10x10 mm y 30x20x10 mm
Gránulos de hueso esponjoso (3-4 mm) en frasco	- Volúmenes: 5, 7, 18 y 25 cc
Gránulos de hueso esponjoso (3-4 mm) en jeringa	- Volúmenes: 7, 18 y 25 cc
Polvos de hueso esponjoso y córtico-esponjoso en frasco	- Polvo de 0,5 mm en 0,5; 1; 2 y 4 cc - Polvo de 1 mm en 0,5; 1; 2 y 4 cc
Polvos de hueso esponjoso y córtico-esponjoso en jeringa	- Polvo de 0,5 mm en 0,5; 1 y 2 cc
Plaquetas y láminas	- Plaquetas de hueso córtico-esponjoso 15x10x4 mm y 22x12x5 mm - Lámina de hueso cortical 12x10 mm y 18x10 mm

5. TRAZABILIDAD DE LOS PRODUCTOS

• Sistema de información

La trazabilidad de los tejidos es un elemento esencial en la gestión del banco de tejidos. Está gestionada por un sistema de información especialmente diseñado para ello y posee las restricciones y derechos de acceso indispensables a la actividad de un banco de tejidos.

• Trazabilidad de los tejidos en curso de transformación

La trazabilidad de los tejidos tiene tres objetivos:

- Garantizar la trazabilidad del donante al receptor.
- Preservar el anonimato del donante y del receptor.
- Proteger el historial de datos de las actividades de BIOBank.

La Comisión Nacional de Informática y Libertades francesa (CNIL) debe autorizar a BIOBank para el registro de los datos nominativos.

La trazabilidad de los tejidos gira en torno a un número de identificación único y anónimo atribuido durante la extracción y complementado con un código de producto en función de la operación. La identificación se completa con el «Single European Code» (SEC) impuesto por la directiva EU 2015/565 de la Comisión Europea del 8 de abril de 2015 sobre la codificación de productos de origen humano.

Se establecen relaciones entre estas diferentes numeraciones así como entre los tejidos y las condiciones de preparación (expediente del tejido, expediente de producción, productos terapéuticos adicionales, consumibles...). Estas relaciones permiten rastrear cualquier historial de extracción, selección, conservación, transformación, cesión de un producto y biovigilancia.

La información necesaria para la trazabilidad se transcribe en etiquetas y documentos que acompañarán a los tejidos a lo largo de todo su ciclo de vida, respetando el anonimato del donante y receptor.

• Documentos de trazabilidad

Los documentos que permiten asegurar la trazabilidad de los injertos óseos conforme a las disposiciones legales se incluyen en la caja de sobreembalaje de los injertos:

- la «**Ficha de identidad del injerto**», certificada por el responsable médico-técnico de BIOBank, que recoge la información necesaria para la trazabilidad (origen, características, datos clínicos, resultados de la detección serológica, condiciones de preparación...)

Esta ficha debe conservarse en el expediente médico del paciente

- la «**Ficha de implantación**», que deberá ser completada por el equipo quirúrgico teniendo en cuenta las condiciones de uso y devuelta a BIOBank por correo postal o telecopia;

Se debe devolver esta ficha al banco de tejidos que ha distribuido el injerto al usuario final.

- las etiquetas de trazabilidad, permiten facilitar la gestión del expediente médico y, eventualmente, la gestión del registro de depósito.

• Biovigilancia

De acuerdo al decreto n° 2007-110 de 17 de julio de 2007 sobre biovigilancia, el sistema nacional francés de biovigilancia hace responsables a los profesionales de la salud de:

- incidentes que se produzcan en el proceso que va desde la extracción a la administración a los pacientes,
- efectos no deseados (sea cual sea su gravedad) que se observen tanto en los pacientes donantes vivos como en los receptores.

El equipo quirúrgico que detecte el incidente debe declararlo lo más pronto posible utilizando la ficha de biovigilancia de la ANSM, con ayuda del corresponsal local de biovigilancia (CLB) de su establecimiento. La ficha se transmite a la célula de biovigilancia de la ANSM. Una copia de esta ficha se envía a los contactos locales de biovigilancia de la ABM y de BIOBank.

En caso de urgencia, el profesional de salud deberá informar, sin retraso y directamente, a la célula de biovigilancia de la ANSM y al Servicio de Regulación y Apoyo (SRA) de la ABM.

En todos los casos, la declaración requiere la siguiente información:

1. la identidad y la información de contacto de los declarantes (la persona que informa y el CLB);
2. los productos afectados (tipo, número de identificación, código del producto);
3. el paciente implicado (donante o receptor);
4. la descripción del incidente o del efecto no deseado (fecha, descripción, consecuencias);
5. otros receptores del tejido afectado;
6. las acciones efectuadas (descripción, personas informadas).

Desde el momento en el que BIOBank queda informado del incidente, se pone en marcha una investigación para comprender las causas, solucionar el problema y evitar que se vuelva a repetir. En caso de que estén implicados productos que incumplan la normativa, el proceso de revocación de los tejidos se llevará a cabo bajo la autoridad del responsable médico-técnico de BIOBank.

Los resultados de la investigación y de las reclamaciones se transmitirán al cirujano y a las autoridades sanitarias competentes.

6. EXIGENCIAS LEGALES PARA EXPORTAR

• Exportación a un país miembro de la UE o del EEE

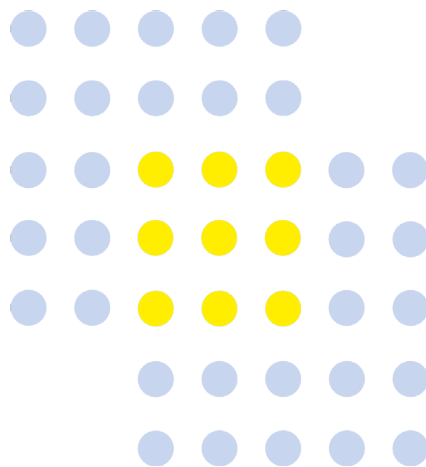
Es posible exportar sin restricciones los productos BIOBank que han sido autorizados por la ANSM, autoridad francesa competente, a estados miembros de la UE o el EEE. Las exigencias legales que puedan ser eventualmente aplicables las establecerá el país que recibe el injerto, el cual puede imponer sus medidas particulares sobre la entrada de productos de origen humano en su territorio. Estos detalles se estudiarán caso por caso.

• Exportación a un país fuera de la UE o del EEE

Según el decreto n° 2017-389, de 23 de marzo de 2017, para la exportación de productos BIOBank a un país fuera de la UE o el EEE es necesario solicitar a la ANSM para que la autorización de exportación de BIOBank se extienda a un nuevo destinatario.

La documentación que se debe entregar se detalla en la decisión de la ANSM de 2 de julio de 2015:

1. Descripción de las condiciones de transporte
2. Convenio o contrato que vincule a BIOBank y al organismo destinatario
3. Modelo de etiquetaje colocado en los paquetes
4. Información relativa al destinatario:
 - a. Nombre
 - b. Nombre de la persona responsable
 - c. Situación legal
 - d. Dirección
 - e. País
 - f. N° de teléfono / fax
 - g. Dirección de correo electrónico
5. Modelo del documento de trazabilidad



ZA Lavoisier - 4 rue Lebon
77220 Presles en Brie - France
Tel dental: +33 1 64 42 59 65
Tel ortopedia: +33 1 64 42 59 65
Fax: +33 1 64 42 59 60
e-mail: commercial@biobank.fr
www.biobank.fr