

Certificat de conformité

(COC-0007, Rev. 02)

Nous certifions par la présente que BioTissue Holdings Inc. (société mère de BioTissue Ocular Inc. et de BioTissue Surgical Inc. ci-après collectivement dénommée « la société ») est un fournisseur de 361 « cellules, tissus et produits cellulaires et tissulaires humains » (HCT/P), ainsi qu'un fabricant de dispositifs médicaux et un développeur de spécifications pour BioTissue Ocular. BioTissue Holdings Inc. répond aux exigences de la Food & Drug Administration (FDA) des États-Unis pour la fabrication et la distribution d'AmnioGraft®, CAM360 AmnioGraft™, et AmnioGuard® (HCT/Ps) et Prokera® Classic, Prokera® Slim, Prokera® Plus et Prokera® Clear (dispositifs médicaux). Ces produits sont conformes aux exigences spécifiées dans les bonnes pratiques tissulaires actuelles (21 CFR Part 1271), les normes actuelles de l'AATB et le règlement sur le système de qualité pour les dispositifs médicaux (21 CFR Part 820). BioTissue Holdings Inc. (en) certifie que :

- ✓ Prokera Classic, Prokera Slim, Prokera Plus et Prokera Clear sont homologués par la FDA américaine [510(k) Clearance] en tant que dispositifs médicaux de classe II et par Santé Canada en tant que dispositifs médicaux de classe IV et respectent les exigences de la réglementation 21 CFR 820 et des bonnes pratiques de fabrication actuelles (CGMP) pour les dispositifs médicaux.
- ✓ AmnioGraft, CAM360 AmnioGraft et AmnioGuard sont réglementés par le 21 CFR 1271 et la section 361 du Public Health Service Act (PHSA) et sont fabriqués conformément aux réglementations des bonnes pratiques actuelles en matière de tissus (CGTP) établies par la Food & Drug Administration (FDA) des États-Unis.
- ✓ La société est enregistrée et inspectée en tant que fabricant et distributeur de produits répertoriés auprès de la FDA (*disponible sur demande*)
- ✓ La société est enregistrée auprès de Santé Canada, en ce qui a trait à la sécurité des tissus et des organes cellulaires humains pour la greffe (*disponible sur demande*)
- ✓ La société est accréditée par l'American Association of Tissue Banks (AATB) (*disponible sur demande*)
- ✓ Les installations et les systèmes de gestion de la qualité de la société sont inspectés par la FDA, l'AATB et les organismes notifiés qui procèdent à la certification ISO 13485:2016 et Medical Device Single Audit Program (MDSAP) (*disponible sur demande*)
- ✓ La société est conforme aux normes AATB et aux exigences de la FDA pour le traitement des tissus
- ✓ Le système de gestion de la qualité de la société est certifié conforme à la norme internationale, ISO 13485:2016 pour la conception, le développement et la fabrication d'inserts cornéens qui incorporent la membrane amniotique pour le domaine de l'ophtalmologie (*disponible sur demande*)
- ✓ Le système de gestion de la qualité de la société est conforme au Medical Device Single Audit Program (MDSAP) reconnu par la FDA et Santé Canada, et certifié pour celui-ci.
- ✓ La société est autorisée par les départements de la Santé de la *Californie et de l'État de New York* (*disponible sur demande*)
- ✓ La société est enregistrée auprès du Maryland, de l'Illinois et de l'Oregon (*disponible sur demande*)
- ✓ L'État de Floride a délivré à la société une dérogation à l'enregistrement et à la certification en tant que banque de tissus, étant donné que la société n'achète pas, ne traite pas, ne conserve pas et ne distribue pas de tissus cadavériques (*disponible sur demande*)



Description du produit :

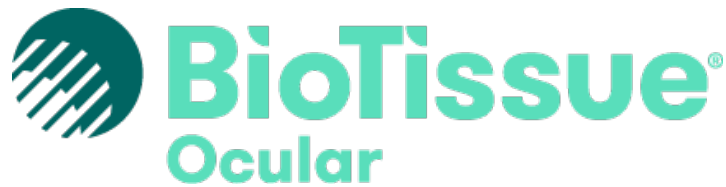
- AmnioGraft et CAM360 AmnioGraft sont des produits de membrane amniotique humaine cryoconservés qui sont traités aseptiquement et dévitalisés au niveau des cellules. Ces produits sont livrés sur un support en papier quadrillé non implantable pour permettre une manipulation et une application plus faciles. CAM360 AmnioGraft est stérilisé en phase terminale par irradiation gamma avec un niveau de garantie de stérilité (SAL) de 10^{-6} .
- AmnioGuard est un produit de membrane amniotique humaine ultra-épaisse cryoconservé dérivé du cordon ombilical, qui est traité de manière aseptique, dévascularisé et dévitalisé au niveau des cellules.
- AmnioGraft et AmnioGuard est fabriqué à l'aide du procédé de cryoconservation CryoTek®, à partir de dons de tissus humains recueillis lors de la naissance après l'accouchement par césarienne élective.
- AmnioGraft CAM360 est fabriqué à l'aide des procédés de conservation CryoTek® et SteriTek®, à partir de dons de tissus humains recueillis lors de la naissance.
- Au niveau de la surface oculaire, AmnioGraft agit en outre en tant qu'agent anti-cicatriciel, anti-inflammatoire et anti-angiogénique, tout en favorisant l'adhérence et la différenciation épithéliales. La FDA a autorisé ces revendications thérapeutiques pour utilisation sur la surface oculaire.
- Prokera Classic, Prokera Slim, Prokera Plus et Prokera Clear sont des dispositifs cornéens-épithéliaux constitués d'un conformateur ophtalmique qui incorpore la membrane amniotique (AmnioGraft). Prokera Classic, Prokera Slim, Prokera Plus et Prokera Clear sont destinés à l'usage unique chez un seul patient par des médecins qui traitent les yeux dont les cellules de surface oculaires ont été endommagées ou dont le stroma sous-jacent est enflammé et cicatrisé.
- Les cellules de ces tissus ont été dévitalisées pour réduire la possibilité de rejet de greffe tout en conservant les propriétés biologiques naturelles.
- Il n'y a pas de mise en commun des tissus de différents donneurs tout au long du processus de fabrication.

Lieu d'origine des tissus : La membrane amniotique humaine et les tissus du cordon ombilical ne sont prélevés que chez les donneurs aux États-Unis qui ont donné du tissu après un accouchement par césarienne élective ou un accouchement vaginal.

- ✓ La société acquiert des tissus de naissance (placenta, membrane amniotique et cordon ombilical) par le biais d'un programme d'acquisition interne ou de contrats conclus directement avec des partenaires d'acquisition agréés par la FDA ([disponibles sur demande](#))
- ✓ Le tissu est acquis chez les mères qui accouchent de bébés vivants et en bonne santé

Aptitude, sélection et tests du donneur :

- Ce tissu a été obtenu d'un donneur qui a été jugé admissible en fonction des résultats du dépistage et des tests du donneur. L'admissibilité des donneurs de HCT/P et l'adéquation du placenta, qui sont basées sur les résultats de la sélection des donneurs à l'accouchement pour les maladies infectieuses, malignes, neurologiques et auto-immunes et pour d'autres expositions ou habitudes sociales, ont été déterminées et documentées par BioTissue Holdings Inc.



- Un échantillon de sang, prélevé dans les ± 7 jours suivant le don, a fait l'objet de tests sérologiques menés par un laboratoire enregistré auprès de la FDA pour effectuer des essais des donneurs, et certifié pour effectuer lesdits essais sur les prélèvements humains, conformément aux amendements relatifs à l'amélioration des laboratoires (Clinical Laboratory Improvement Amendments ou CLIA) de 1988 et CFR 42, Chapitre 493, ou bien qui a satisfait à des exigences équivalentes, tel qu'établi par les Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Le donneur a été testé pour les maladies infectieuses suivantes et les résultats étaient non réactifs :

- | | |
|--|---|
| • Anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 | • Anticorps antihépatite C (HCVAb) |
| • VIH-1 (ARN-TAN) | • Virus de l'hépatite virale C (VHC, ARN-TAN) |
| • Antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) | • Syphilis (Test RPR [test rapide de la réagine plasmatique]) |
| • Anticorps nucléocapsidiques de l'hépatite virale B (HBcAb) | • Anticorps anti-HTLV 1 et 2 (Ac antiHTLV 1/2) |
| • Hépatite virale B (VHB, ADN-TAN) | • Virus West Nile (WNV, ARN-TAN) |

Contrôles des processus : Le produit final est traité pour BioTissue Ocular dans l'installation de salle blanche respectant les BPF de la société en s'appuyant sur les méthodes aseptiques respectant les normes ISO de classe 5 des enceintes de sécurité biologique. Le produit final, CAM360 AG, est stérilisé en phase terminale. Tous les autres produits finaux sont testés par un laboratoire indépendant certifié CLIA et sont rendus publics lorsque les tests microbiologiques pour les organismes aérobies, anaérobies et fongiques ne révèlent aucune croissance microbiologique. En outre, un examen technique, ainsi qu'un examen et une approbation de l'assurance de la qualité sont effectués avant que le produit soit rendu public. Les validations du processus aseptique et les tests d'intégrité de la fermeture du conteneur du système d'emballage final ont été effectués et ont été jugés acceptables.

Étiquetage et traçabilité : Chaque produit fini (HCT/P ou dispositif médical) est attribué et étiqueté avec un code d'identification unique qui relie le produit final au donneur. Un système est établi et tenu à jour pour faire le suivi du produit final du destinataire au donneur et du donneur au destinataire ou à la destination finale.

Stabilité : Les produits de BioTissue Ocular (AmnioGraft, CAM360 AmnioGraft, AmnioGuard, Prokera Classic, Prokera Slim, Prokera Plus et Prokera Clear) sont conservés dans des solutions de conservation validées et brevetées. Des études de validation ont été menées pour établir la date de péremption de ces produits à base de membrane amniotique lorsqu'ils sont conservés entre -80°C et 4°C (-112°F et $39,2^{\circ}\text{F}$). Des études de validation ont également été menées pour établir la date de péremption du CAM360 AmnioGraft lorsqu'il est conservé entre -20°C et 25°C (-4°F et 77°F). Les conditions d'entreposage et la date de péremption sont indiquées dans l'étiquetage des produits de BioTissue Ocular. Les études de validation comprennent l'analyse des sections de tissus suivie de la coloration morphologique des échantillons de tissus témoins et de contrôle, ainsi que l'essai de l'intégrité de la fermeture des emballages et des contenants des systèmes d'emballage finaux.

Emballage/expédition : Voir les inserts de produit individuels pour en savoir plus sur l'emballage. Les récipients d'expédition ont été validés par le biais d'essais simulés et réels de l'état d'expédition. Ces études fournissent également des données probantes objectives relatives au maintien de l'intégrité de l'emballage durant le transport, assurant ainsi une protection suffisante au produit pendant le processus de transport.



Entreposage : AmnioGraft, AmnioGuard, Prokera Classic, Prokera Slim, Prokera Plus et Prokera Clear sont stockés à froid avant l'expédition afin de conserver leur fonction naturelle et leur intégrité. Ces produits à membrane amniotique cryoconservée sont expédiés dans un expéditeur validé pour maintenir la température requise pendant l'expédition.

CAM360 AmnioGraft est conservé à une température ambiante contrôlée (20 °C - 25 °C, 68 °F - 77 °F) avant l'expédition et est envoyé dans un récipient d'expédition validé.

À la réception d'un produit BioTissue Ocular, assurez-vous que le délai de stockage validé et la température indiquée sur l'expéditeur n'a pas expiré. Retirez le produit de l'expéditeur et entreposez-le conformément aux conditions d'entreposage définies jusqu'à son utilisation.

Produit	Emplacement et température	Utilisation après réception
AmnioGraft, AmnioGuard, Prokera Classic, Prokera Slim, Prokera Plus, Prokera Clear	-80 °C – 4 °C (-112 °F – 39,2 °F) Exemple : Congélateur à ultra-basse température, congélateur standard ou réfrigérateur standard	Jusqu'à la date d'expiration imprimée sur l'emballage du produit (la durée de conservation est de 2 ans à compter de la date de fabrication)
CAM360 AmnioGraft	-20 °C - 25 °C (-4 °F – 77 °F)	Jusqu'à la date d'expiration imprimée sur l'emballage du produit (la durée de conservation est de 18 mois à compter de la date de fabrication)

Les produits AmnioGraft, AmnioGuard et Prokera entreposés dès réception, tel que défini dans le tableau ci-dessus, peuvent être exposés à une température ambiante contrôlée (20 °C - 25 °C, 68 °F - 77 °F) pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 heures avant l'utilisation et peuvent être replacés dans un environnement froid (-80 °C - 4 °C, -112 °F - 39,2 °F) tant que l'emballage reste non ouvert et intact.

Procédures de correction et de renvoi volontaires : La société a mis en place des procédures détaillées pour répondre de manière appropriée aux préoccupations relatives aux produits qui peuvent nuire à la santé et à la sécurité du patient. Le système de suivi actuel facilite tout événement de correction ou de suppression susceptible de se produire. Tous les clients concernés seront immédiatement avisés par communication verbale ou électronique. Un avis écrit officiel sera également émis.

Se reporter aux inserts de produits individuels de BioTissue Ocular pour en savoir plus.

Signed by:

Alpesh Patel

06/02/25 | 3:26 PM EDT



Signer Name: Alpesh Patel

Signing Reason: I approve this document

Signing Time: 06/02/25 | 3:26 PM EDT

F817DB4543C9435BB9A8DAE02394CF38

Alpesh Patel

Date

Vice-président, Affaires réglementaires et qualité
BioTissue Holdings Inc.