

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel HOLOCLAR®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van HOLOCLAR® te waarborgen (RMA versie 07/2024).

HOLOCLAR®


(Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

Voorlichtingsmateriaal voor de screening en behandeling van pre- en postoperatieve patiënten die een autologe transplantatie ondergaan van cornea-epitheel dat is gereconstrueerd uit limbale stamcellen

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer Holoclar® voor te schrijven (en/of te gebruiken en/of af te leveren). De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “Zoek informatie over een vergund geneesmiddel”.

INHOUDSOPGAVE

1. Wat is het doel van dit voorlichtingsmateriaal ?	4
2. Wat is Holoclar®?	4
3. Waarvoor wordt Holoclar® gebruikt?	4
4. Hoe wordt Holoclar® gebruikt? 	5
5. Medische procedures voor behandeling met Holoclar®	5
5.1 Fase I: patiëntselectie en voorlichting	8
5.1.1 Beoordeling limbale stamceldeficiëntie	8
5.1.2 Beoordeling van comorbiditeit	9
5.1.3 Patiëntenvoorlichting	9
5.1.4 Toestemming van de patiënt	9
5.2 Fase II: biopsie	10
5.2.1 Planning voor de biopsie	10
5.2.2 Onderzoek voorafgaand aan de biopsie	10
5.2.3 Onderzoek op de dag van de biopsie	14
5.2.4 Verzending en bewaring van het buisje	14
5.2.5 Biopsieprocedure	14
5.2.6 Behandeling na de biopsie	16
5.3 Fase III: implantatie van het epitheeltransplantaat	16
5.3.1 Implantatieprocedure Holoclar®	17
5.3.2 Postoperatieve behandeling	19
5.4 Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken	20
5.4.1 Vervolgbezoek dag 3	20
5.4.2 Vervolgbezoek dag 14	20
5.4.3 Vervolgbezoek dag 45	20
5.4.4 Vervolgbezoek bij 6 en 12 maanden	21
5.5 Secundair implantaat	22
6. Meest voorkomende bijwerkingen	22
7. Melding van vermoedelijke bijwerkingen	23
8. Kernpunten bij monitoring van de toepassing en risico's van Holoclar®	23

9. Aanvullende informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.....	24
10. Het operationele proces bij behandeling met Holoclar®.....	24
10.1 Fase I: patiëntselectie en planning van de biopsie	25
10.2 Fase II: biopsie.....	25
10.3 Fase III: Implantatie van het epitheeltransplantaat	30
10.4 Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken.....	32
11. Lijst met bijlagen	34
Attachment 1: Biopsy Request Form.....	34
Attachment 2: Confirmation of Biopsy Form.....	34
Attachment 3: Implantation Request Form	34
Attachment 4: Confirmation of the Implantation Form	34
Attachment 5: Infectious Disease Screen Form	34

1. Wat is het doel van dit voorlichtingsmateriaal ?

Dit voorlichtingsmateriaal is een bron van informatie voor in oogchirurgie gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die van plan zijn Holoclar[®] te gebruiken. Holoclar[®] is een product dat autologe, humane corneale epitheelcellen bevat.

Deze handleiding moet altijd in combinatie met de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken (SKP) worden gelezen.

2. Wat is Holoclar[®]?

Holoclar[®] is een transparant, cirkelvormig vel van 300.000 tot 1.200.000 levensvatbare, autologe, humane corneale epitheelcellen (79.000–316.000 cellen/cm²), waaronder gemiddeld 3,5% limbale stamcellen, en van stamcellen afkomstige transitionele, amplificerende en terminaal gedifferentieerde cellen. Deze cellen worden *ex vivo* geëxpandeerd uit een autoloog biopt dat is verkregen uit het gezonde oog of uit een onbeschadigd deel van het oog (in geval van letsel aan beide ogen). De geëxpandeerde cellen worden gehecht aan een transparante ondersteunende fibrine laag met een diameter van 2,2 cm en ondergedompeld in transportmedium.

3. Waarvoor wordt Holoclar[®] gebruikt?

Holoclar[®] is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie (gedefinieerd door de aanwezigheid van neovascularisatie van de oppervlakkige cornea in ten minste twee kwadranten van de cornea, met aantasting van de centrale cornea en ernstig verstoorde gezichtsscherpte), unilateraal of bilateraal, ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog. Voor een biopsie is ten minste 1–2 mm² onbeschadigde limbus vereist.

Elk preparaat van Holoclar[®] is bestemd voor een enkele behandeling. De behandeling kan worden herhaald indien de behandelend arts dit aangewezen acht.

Dit product moet worden aangebracht door oogchirurgen die formeel zijn getraind in de toepassing van Holoclar[®].

Holoclar[®] is **uitsluitend voor autoloog gebruik** en moet worden toegepast in combinatie met de excisie van de corneale fibrovasculaire pannus (voorbereiding van het defecte bed), een fysieke verzegeling van de laesie (door hechting van de conjunctiva) en postoperatieve antimicrobiële en ontstekingsremmende behandeling.

4. Hoe wordt Holoclar® gebruikt?



Aangezien Holoclar® een autoloog product is, moet het worden toegediend aan dezelfde patiënt (ontvanger) als bij wie het biopt is afgenomen. ***Toepassing van het product bij een andere ontvanger dan de patiënt bij wie het biopt is afgenomen, kan leiden tot een reactie op lichaamsvreemd weefsel, afstoting van het transplantaat en/of onwerkzaamheid van de behandeling.*** Daarom is het noodzakelijk in alle behandelstadia elke onduidelijkheid over de identiteit van de patiënt te voorkomen.

Patiënten die met Holoclar® worden behandeld, worden altijd aangeduid met de voornaam, achternaam en geboortedatum; deze moeten worden vermeld in documenten en dossiers (papier en/of elektronisch) die tijdens de gehele behandeling van de patiënt worden gebruikt, van voor en na de biopsie tot en met de implantatieprocedures. Het ziekenhuis (HC) moet bevestigen dat er geen patiënten met dezelfde naam en geboortedatum op dezelfde dag worden opgenomen voor biopsie en behandeling.

Bij het biopsie bezoek zullen, in aanvulling tot de voornaam, achternaam en geboortedatum van de patiënt, bijkomende gegevens verzameld worden om de traceerbaarheid te ondersteunen, waaronder het geslacht, het betrokken oog, de oorzaak van de limbale stamceldeficiëntie, de duur van de ziekte, de naam van de chirurg, de datum van de biopsie en de plaats van de ingreep (adres van het ziekenhuis (HC)). Zodra de biopsie gebeurd is, wordt hetzelfde lotnummer gebruikt doorheen de rest van het proces tot post-implantatie follow-up. De chirurg zal geïnformeerd worden over het lotnummer. Het is belangrijk dat het lotnummer geregistreerd wordt in de patiëntengegevens.

Klopt er iets niet op een van deze drie punten, moet de chirurg contact opnemen met de klantenservice of de bevoegde persoon van Holostem (indien vermeld op de betreffende verzenddocumentatie) om e.e.a. op te helderen.

Holoclar® moet door een adequaat opgeleid en bevoegd chirurg worden aangebracht en mag uitsluitend in een ziekenhuis worden toegepast.

5. Medische procedures voor behandeling met Holoclar®

Bij de toepassing van Holoclar® zijn twee chirurgische procedures noodzakelijk: een biopsieprocedure en een procedure voor implantatie van het autologe cornea-epitheel.

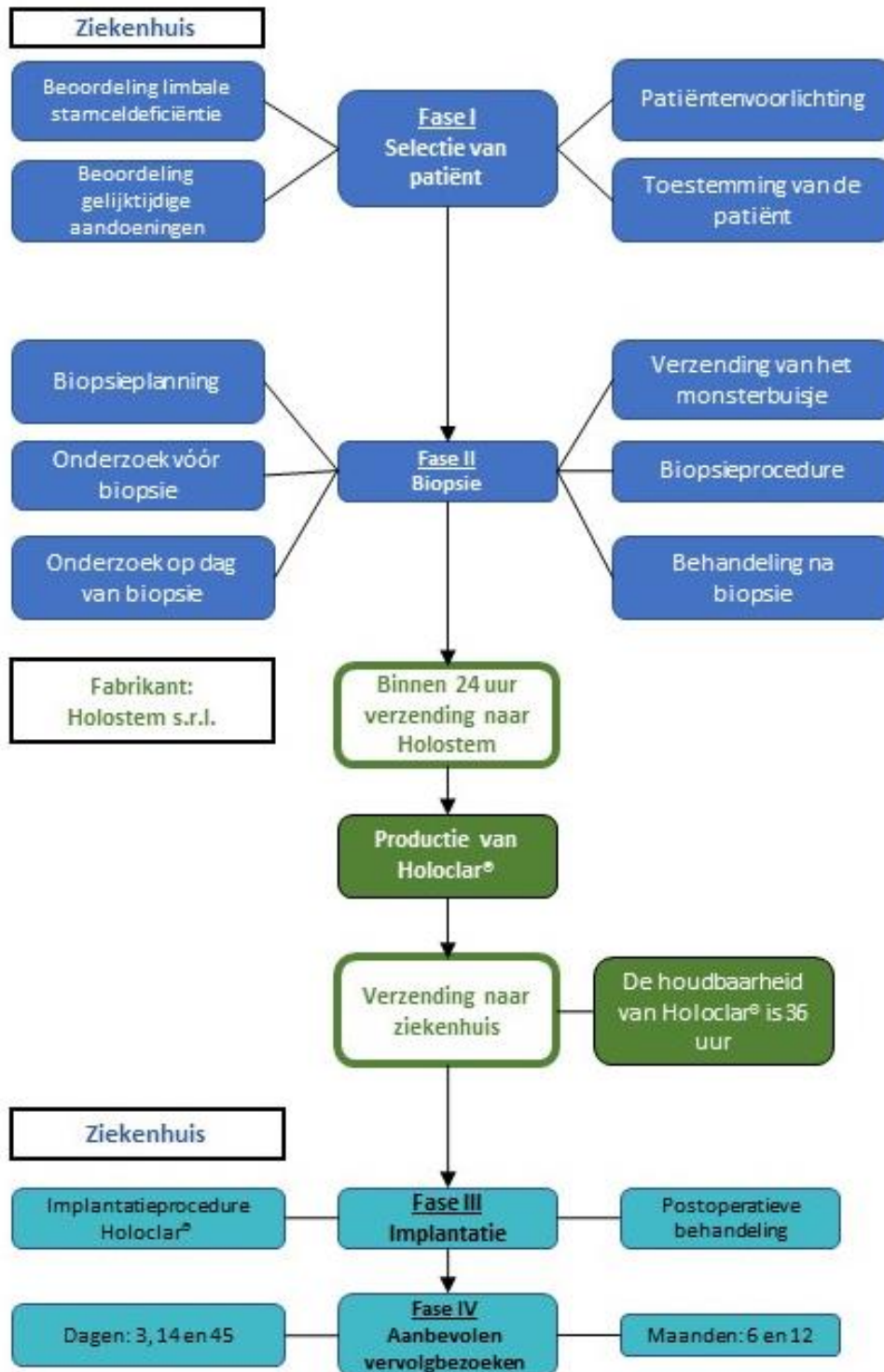
Het gehele proces wordt in vier fasen uitgevoerd zoals beschreven in paragraaf 5.1 tot en met 5.4. In paragraaf 10 vindt u een operationele checklist met alle stappen die noodzakelijk zijn voor de afronding van elke fase. De organisatie van het proces en de verzending van het biopt en Holoclar® worden beheerd door Holostem.

De therapeutische behandelingsprocedure zoals uitgevoerd door het ziekenhuis wordt in de volgende fasen onderverdeeld:

- Fase I: patiëntselectie en voorlichting
- Fase II: biopsie
- Fase III: implantatie van het gekweekte epitheeltransplantaat
- Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken

Het stroomdiagram op pagina 7 illustreert de verschillende fasen van de Holoclar[®]-procedure.

STROOMDIAGRAM VOOR DE HOLOCLAR®-PROCEDURE



5.1 Fase I: patiëntselectie en voorlichting

Holoclar[®] wordt gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie als gevolg van thermische of chemische verbranding van het oog. Zie paragraaf 10.1 voor de takenlijst van fase I.

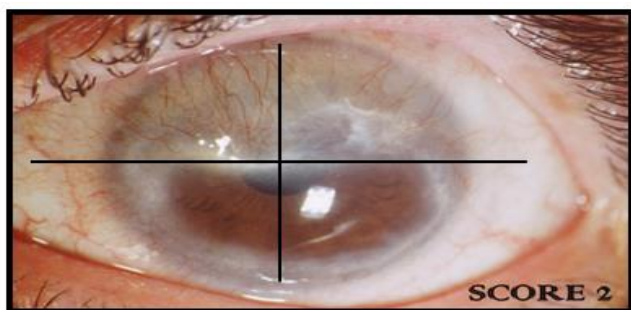
5.1.1 Beoordeling limbale stamceldeficiëntie

Het is van het grootste belang dat potentiële kandidaten voor behandeling met Holoclar[®] uitgebreid worden beoordeeld door een oogchirurg en dat de mate van limbale stamceldeficiëntie wordt bepaald. Dit is noodzakelijk om te zorgen dat er alleen patiënten voor behandeling worden geselecteerd met een matig tot ernstig tekort aan limbale cellen (gedefinieerd door de aanwezigheid van oppervlakkige corneale neovascularisatie in ten minste twee kwadranten van de cornea, met aantasting van de centrale cornea en ernstig verminderd gezichtsscherpte) overeenkomstig de goedgekeurde therapeutische indicatie voor Holoclar[®]. Patiënten met slechts een licht tekort komen niet in aanmerking voor behandeling met Holoclar[®].

Een tekort aan limbale cellen is een aandoening van de cornea die wordt gekenmerkt door onvoldoende vervanging van de cellen van het cornea-epitheel. Dit manifesteert zich in eerste instantie als steeds terugkerende of aanhoudende epitheeldefecten, ontsteking en vervolgens als invasie van de conjunctiva en neovascularisatie. Beoordeling van neovascularisatie van de cornea (d.w.z. het aantal betrokken kwadranten, afbeelding 1) en het epitheeldefect (aan de hand van fluoresceïnekleuring) door de oogarts is cruciaal voor de diagnostisering en beoordeling van de ernst die noodzakelijk is voordat Holoclar[®] wordt toegepast.

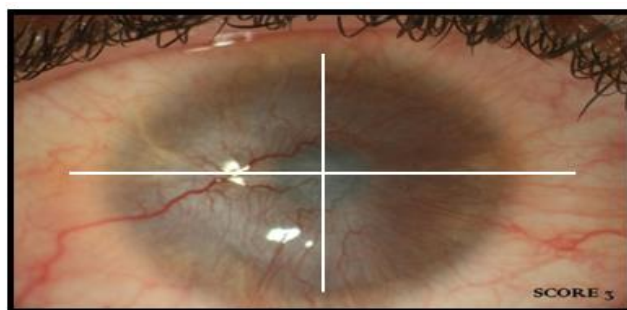
Afbeelding 1: beoordeling van de ernst van neovascularisatie van de cornea

Matige neovascularisatie



Aantasting van twee kwadranten van de cornea inclusief het centrale corneaoppervlak

Ernstige neovascularisatie



Totale limbale stamceldeficiëntie (aantasting van vier kwadranten van de cornea en de centrale cornea) met volledige opacificatie van de cornea en invasie van de nieuwe bloedvaten)

5.1.2 Beoordeling van comorbiditeit

Bij patiënten met verbranding van het oog kan sprake zijn van andere, bijkomende oogproblemen. Indien aanwezig, **moeten de onderstaande aandoeningen voorafgaand aan de procedures voor biopsie en implantatie van Holoclar® worden gecorrigeerd, anders kan de procedure niet plaatsvinden:**

- littekenvorming van de conjunctiva met kortere fornix
- zeer droog oog, bijv. een Schirmertest < 5 mm/5 min.
- anesthesie van cornea en/of conjunctiva, of ernstige hypo-esthesie
- actieve oogontsteking
- gelijktijdige malpositie van de oogleden
- pterygium

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen in rubriek 6.1 of voor runderserum en muriene 3T3-J2 cellen volgens rubriek 4.3 en rubriek 4.4 van de Samenvatting van de Productkenmerken, moeten formeel door de arts worden beoordeeld voordat de procedure wordt uitgevoerd.

Uit voorzorg is het beter om Holoclar® niet tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding te gebruiken.

5.1.3 Patiëntenvoorlichting

De patiënt moet worden geïnformeerd over de volledige gang van zaken bij de Holoclar® procedure. De informatiebrochure voor de patiënt moet aan elke potentiële patiënt worden overhandigd voor er toestemming kan worden verkregen. Bovendien moeten eventuele vragen van de patiënt afdoend kunnen worden beantwoord.

5.1.4 Toestemming van de patiënt

Het is essentieel dat alle patiënten het toestemmingsformulier (ICF) ondertekenen waarmee toestemming wordt gegeven voor het verwerken van persoonlijke gegevens en de opslag van biologisch materiaal bij Holostem. Een ondertekende kopie hiervan dient, samen met het verzoek voor de behandeling met Holoclar®, bij Holostem te worden ingediend.

Het verzoek voor het geven van deze toestemming wordt expliciet gedaan in het Biopsy Request Form in *bijlage 1*.

Mocht in het ziekenhuis een intern ICF moeten worden gebruikt voor pre-en postoperatieve behandeling, hoeft dit type ondertekende ICF niet naar Holostem te worden gestuurd; bedenk echter wel dat dit niet voldoende is voor de verwerking van persoonlijke gegevens.

Mocht u advies nodig hebben voor het invullen van het toestemmingsformulier voor de verwerking van persoonlijke gegevens en de opslag van biologisch materiaal, neemt u dan contact op met Holostem.

5.2 Fase II: biopsie

Zie paragraaf 10.2 voor de takenlijst van fase II.

5.2.1 *Planning voor de biopsie*

Het Biopsy Request Form (*bijlage 1*) moet worden ingevuld en naar Holostem gestuurd om de bijzonderheden omtrent de biopsie te bevestigen.

De biopsiedatum wordt door het ziekenhuis voorgesteld en bevestigd door Holostem via het Biopsy Request Form en het Biopsy Confirmation Form (*bijlage 1 en 2*).

De bevestigde datum voor de biopsie wordt beoordeeld aan de hand van de logistieke en planningsvereisten. De biopsie moet op de aangewezen datum worden uitgevoerd, anders wordt dit geïnterpreteerd als een niet-geslaagde biopsie door het ziekenhuis. De chirurg moet dan een nieuwe procedure inplannen en de niet-gebruikte monsterbuizen retourneren.

5.2.2 *Onderzoek voorafgaand aan de biopsie*

Het onderzoek voorafgaand aan de biopsie omvat een eerste screening op infectieziekten. Wanneer er een infectieziekte bij de screening wordt aangetroffen, betekent dit niet altijd dat de patiënt niet met Holoclar® kan worden behandeld, maar het bepaalt eerder de voorwaarden waaronder de kweek van limbale stamcellen zal plaatsvinden. Potentieel infectieus biologisch materiaal wordt tijdens het gehele productieproces gescheiden gehouden.

Bepaling van het profiel voor infectieziekten

Het profiel voor infectieziekten wordt door het ziekenhuis gedocumenteerd met behulp van *bijlage 5* met een aangehechte kopie van de serologische uitslagen. Holostem beoordeelt vervolgens de consistentie en volledigheid van dit profiel. **De biopsie moet binnen 30 dagen na de datum van dit onderzoek worden uitgevoerd**, aangezien de onderzoeken één maand geldig zijn. Als de biopsie niet tijdens deze periode kan plaatsvinden, moet een nieuwe biopsiedatum worden gepland en moet de screening op infectieziekten opnieuw worden uitgevoerd.

In de 30 dagen voorafgaand aan de biopsie moet op de volgende ziekten worden getest:

- hiv 1 en 2
- *hepatitis A (HAV)
- hepatitis B (HBV)
- hepatitis C (HCV)
- syfilis

- *humaan T-celmyofotroop virus type I (HTLV-I)
- *West-Nijlvirus bij de mens (WNV)
- *Sars-Cov-2.

* In bepaalde omstandigheden kunnen aanvullende tests nodig zijn, afhankelijk van de anamnese van de donor en de kenmerken van het gedoneerde weefsel of de gedoneerde cellen.

De chirurg die verantwoordelijk is voor de biopsie, selecteert het laboratorium voor de analyse. Dit kan in het ziekenhuis zelf of een extern laboratorium plaatsvinden. Voor een geïntegreerde beoordeling van de infectiviteit aan de hand van de testresultaten en voor een inspectie van de volledigheid, geven de volgende tabellen een illustratie van de beoordelingsschema's.

Tabellen voor beoordeling van infectiviteit

HEPATITIS A-VIRUS

Onderzoek van het hepatitis A-virus kan gebeuren door titratie in serum (opsporing van antilichamen) of PCR (opsporing van het virale gen).

MARKER		KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
IgG	IgM		
-	+	ACTIEVE INFECTIE	JA
+	+	ACTIEVE INFECTIE	JA
+	-	IMMUNITEIT DOOR VERDWENEN INFECTIE OF VACCINATIE	NEE
-	-	GEEN INFECTIE	NEE
MARKER Viraal gen	KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET		INFECTIVITEIT
+	ACTIEVE INFECTIE		JA
-	GEEN INFECTIE		NEE

HEPATITIS B-VIRUS

MARKER		KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
HBsAg	HBcAb		
+	+	ACTIEVE/RECENTE/NIET-VERDWENEN INFECTIE/RECENTE INFECTIE	JA
+	-	ACTIEVE/RECENTE/NIET-VERDWENEN INFECTIE/RECENTE INFECTIE	JA

MARKER		KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
HBsAg	HBcAb		
-	+	Verder onderzoek is noodzakelijk	Niet bekend
-	-	GEEN INFECTIE	NEE

HEPATITIS C-VIRUS

Onderzoek van het hepatitis C-virus kan gebeuren door titratie in serum (opsporing van antilichamen) of PCR (opsporing van het virale gen).

MARKER		KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
IgG	IgM		
-	+	ACTIEVE INFECTIE	JA
+	+	ACTIEVE INFECTIE	JA
+	-	IMMUNITEIT DOOR VERDWENEN INFECTIE OF VACCINATIE	NEE
-	-	GEEN INFECTIE	NEE

MARKER	KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	INFECTIVITEIT
Viraal gen		
+	ACTIEVE INFECTIE	JA
-	GEEN INFECTIE	NEE

HIV 1/2 VIRUS

MARKER		KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
Ag	Ab		
+	-	INFECTIE ONLANGS OPGELOPEN OF ONJUISTE INFORMATIE – VERZOEK OM VERIFICATIE	Onbekend
+	+	ACTIEVE INFECTIE	JA
-	-	GEEN INFECTIE	NEE

SYFILIS

MARKER (VDRL/TPHA)	KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
+	ACTIEVE INFECTIE	JA
-	GEEN INFECTIE	NEE

HTLV-I

MARKER		KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
IgG	IgM		
-	+	ACTIEVE INFECTIE	JA
+	+	ACTIEVE INFECTIE	JA
+	-	IMMUNITEIT DOOR VERDWENEN INFECTIE OF VACCINATIE	NEE
-	-	GEEN INFECTIE	NEE

WEST-NIJLVIRUS

MARKER Ab	KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	INFECTIVITEIT
+	ACTIEVE INFECTIE	JA
-	GEEN INFECTIE	NEE

SARS-COV-2

MARKER Viraal gen	KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	INFECTIVITEIT
+	ACTIEVE INFECTIE	JA
-	GEEN INFECTIE	NEE

5.2.3 *Onderzoek op de dag van de biopsie*

Op de dag van de biopsie zelf moet een tweede screening op infectieziekten worden uitgevoerd. Het ziekenhuis stuurt deze update van de infectiestatus van de patiënt naar Holostem door middel van *bijlage 5* met aangehechte kopie van de serologische uitslagen.

Na deze kennisgeving zal Holostem eerst het onderzoeksrapport inspecteren op consistentie en volledigheid, waarna het rapport wordt bestudeerd op veranderingen in de infectiestatus.

Veranderingen in de infectiestatus moeten worden gemeld aangezien deze bepalend zijn voor de productieomstandigheden voor voortzetting van het Holoclar® productieproces.

Daarom is de aanwezigheid van *bijlage 5* met de gerelateerde rapportages essentieel voor bevestiging van de implantatiedatum.

5.2.4 *Verzending en bewaring van het buisje*

Zodra de biopsiedatum is bevestigd, zorgt Holostem dat de monsterbuis voor het biopt vóór de biopsie wordt afgeleverd. Met de monsterbuis worden transportmedium, documentatie, instructies en materialen voor de verzending van het biopt aan Holostem meegeleverd. Tevens wordt een extra monsterbuis meegestuurd voor gebruik in noodgevallen.

5.2.5 *Biopsieprocedure*

Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
B 1	Ondersteunend personeel van het ziekenhuis moet de instructies van Holostem opvolgen voor inontvangstneming, opslag en verzending van de steriele monsterbuis met biopt naar Holostem (zie paragraaf 9.2). Aanbevolen wordt de procedure te documenteren.
B 2	Pas topische anesthesie (bv. oxybuprocaine) of para/retrobulbaire anesthesie (bv. mepivacaïne of bupivacaïne) WAARSCHUWING: vermijd topische lidocaïne en anesthetica die adrenaline bevatten
B 3	Spoel meerdere keren het oogoppervlak met steriele gebalanceerde zoutoplossing (BSS)

Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
B 4	Maak de conjunctiva los van de limbus zodat de plaats voor bioptafname van de cornea wordt blootgelegd (de voorkeurslocatie voor afname van het biopt is de bovenste limbus; als deze beschadigd is of dichtbij een beschadigd gebied ligt, dient de onderste limbus te worden gekozen; als de onderste limbus ook is beschadigd of dichtbij een beschadigd gebied ligt, dienen andere locaties te worden gekozen).
B 5	Er moet een horizontale incisie worden gemaakt in de heldere cornea met een lengte van 2 mm met een wegwerpscalpel van 15 - 30°, net voor de limbusvaten, en vervolgens een lamellaire dissectie op “pocket”-wijze met een dissector (de diepte moet voldoende zijn om de lamel van de limbus te kunnen optillen om het oppervlakkige stroma te bereiken).
B 6	BELANGRIJK: coaguleer het oppervlak van het oog niet voor u het biopt uitneemt, anders beschadigt u de stamcellen.
B 7	Breng het biopt in het buisje met het steriele transportmedium (verstrekkt door Holostem). Voorafgaand aan de biopsie moet het buisje samen met zijn datalogger in zijn 95KPa-container worden bewaard en de container moet in de transportbox worden bewaard.
B 8	WAARSCHUWING: tijdens het transport moet het buisje worden bewaard bij een temperatuur tussen +2 en +8 °C. Bevriezing van het medium <u>moet</u> voorkomen worden.
B 9	Vanwege het potentiële risico van een weefselreactie op de eiwitten in het medium mogen chirurgische messen die in aanraking zijn geweest met het transportmedium, niet opnieuw op het oogoppervlak worden gebruikt zonder de messen eerst te spoelen met BSS.
B 10	Hecht indien nodig de conjunctiva met 10/0 nylon; afdekken is niet nodig.
B 11	Vermeld op het etiket van het buisje alle gevraagde informatie en vul de formulieren in die in de verpakking zijn meegeleverd.
B 12	<i>Het biopt moet onmiddellijk na de procedure worden verzonden, aangezien het binnen 24 uur na excisie door Holostem moet worden verwerkt. Raadpleeg de instructies van Holostem voor het hanteren en verzenden van het monster.</i>

5.2.6 *Behandeling na de biopsie*

Na de biopsie moet een geschikte profylactische kuur met een topische antibioticabehandeling worden toegediend

5.3 **Fase III: implantatie van het epitheeltransplantaat**

De bevestigde datum voor de implantatieprocedure moet voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Ten minste 50 dagen na de biopsie.
- Deze periode is uitsluitend om technische en organisatorische redenen nodig en heeft geen invloed op de kwaliteit van de kweek. Elke annulering vanwege kwalitatieve redenen zal voorafgaand aan de transplantatie worden doorgegeven.
- In het geval van medische/organisatorische problemen kan vóór ontgooing van de cellen (7 dagen vóór de implantatie) de implantatiedatum door het ziekenhuis en/of Holostem worden geannuleerd of gewijzigd. Een dergelijke kennisgeving mag niet later plaatsvinden dan de hiervoor in *bijlage 4* vermelde deadline. Een annulering na deze datum leidt tot de vernietiging van de betreffende kweek en het niet behandelen van de patiënt. Als de procedure op een later tijdstip wordt gepland en er is geen extra ingevroren materiaal geschikt voor een tweede kweek, moet de biopsie nogmaals worden uitgevoerd.
- De implantatiedatum kan 2–3 dagen ten opzichte van de geschatte implantatiedatum worden verschoven: naar 1 dag vóór tot 3 dagen na de oorspronkelijk bevestigde datum. Deze aanpassing is uitsluitend afhankelijk van de groeisnelheid van de kweek; Holostem heeft hier geen invloed op. Deze ongebruikelijke situatie maakt het noodzakelijk de transplantatie te verzetten.
- De implantatiedatum kan ook worden geannuleerd na ontgooing van de cellen wanneer Holostem vanwege de kwaliteit van de kweek het transplantaat niet kan leveren. Het ziekenhuis kan zelfs tot pas 1-2 dagen voor de geschatte implantatiedatum van deze annulering op de hoogte worden gesteld.

De chirurg die de ingreep uitvoert, moet controleren of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de vervoersdocumenten.

Zie paragraaf 10.3 voor de takenlijst van fase III. Aanbevolen wordt waar mogelijk de operatieve ingreep op video vast te leggen.

5.3.1 Implantatieprocedure Holoclar®

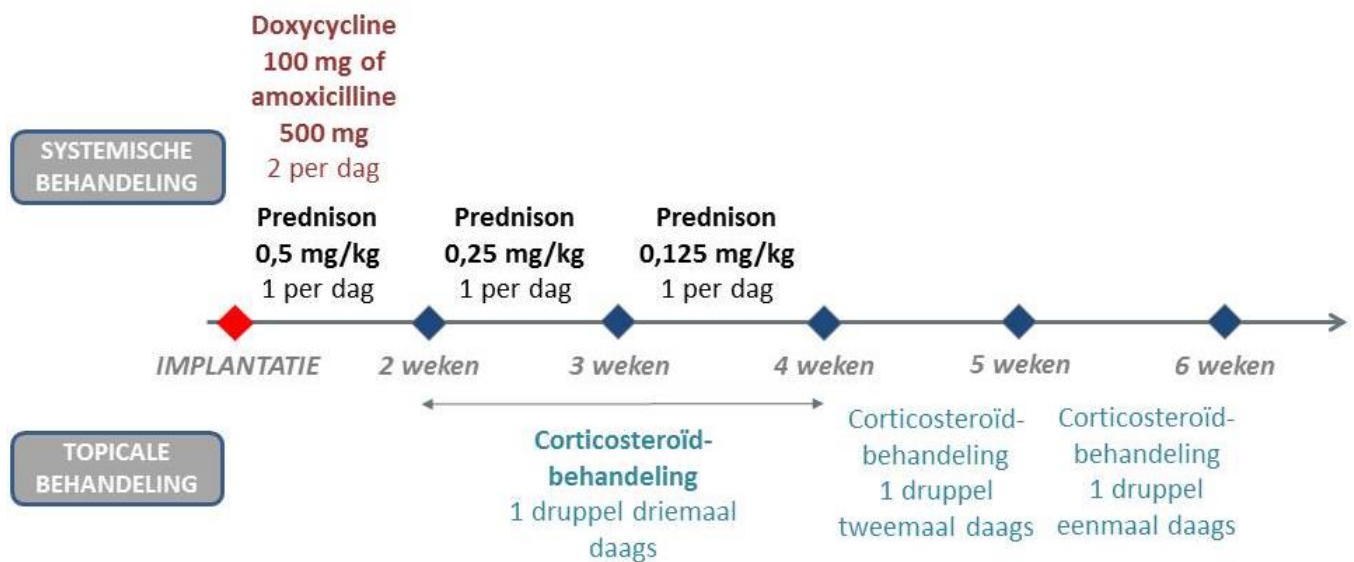
Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
I 1	<p>De keuze voor NIET-topische anesthesie wordt aan de chirurg overgelaten: overweeg para/retrobulbaire anesthesie met bupivacaïne of ropivacaïne voor een langer aanhoudend effect, of volledige narcose.</p> <p>WAARSCHUWING: gebruik geen lidocaïne of adrenaline.</p> <p>WAARSCHUWING: ga niet verder met de ingreep als de patiënt gevoel in het verdoofde gebied blijft houden.</p>
I 2	<p>Voer enkele millimeters buiten de limbus een limbale peritomie uit met geschikte coagulatie. De onderste conjunctiva wordt voor ongeveer 0,75 mm losgemaakt van de onderlaag om een pocket te creëren waarin u het cornea-epitheel met stamcellen op fibrine (Holoclar®) kunt inbrengen.</p>
I 3	<p>Verwijder de pannus: verwijder de conjunctivale fibrovasculaire laag; zoek het niveau voor het splijten van het fibrovasculaire pannus en stroma. Vermijd waar mogelijk keratectomie.</p>
I 4	<p>Spoel met BSS en controleer op aanhoudend bloedverlies waardoor bloedophopingen zouden kunnen ontstaan onder het aan te brengen epitheeltransplantaat.</p>
I 5	<p>Hanteer het transplantaat met uiterste voorzichtigheid en vermijd elke mechanische spanning door plooiën, uitrekken of buigen. Neem het transplantaat voorzichtig uit de primaire container door het op het gladde oppervlak van een geschikt steriel hulpmiddel te laten glijden. Om een geschikt hulpmiddel te verkrijgen kunt u een stuk snijden uit eenzijdig zelfklevend afdekpapier dat wordt gebruikt om het chirurgische veld te isoleren.</p> <p>BELANGRIJK: om weefselbeschadiging door pH-verandering van het medium door gasuitwisseling met de omgeving te vermijden, moet de tijd waarin het binnenste van de primaire container wordt blootgesteld aan lucht, zo kort mogelijk worden gehouden. Het transplantaat moet binnen 15 minuten na opening van de primaire container worden aangebracht.</p>

Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
I 6	Als het product tijdens het transport opgerold of opgevouwen is geweest, moet het voorzichtig met een pincet worden opengevouwen. Zorg dat de 'ruwe' zijde van het transplantaat naar boven ligt. Raak het product zo min mogelijk aan en alleen aan de buitenranden. Laat het product op het ontvangende bed glijden met behulp van BSS of door heel voorzichtig met een pincet aan de zijkant van het transplantaat te trekken.
I 7	Mochten er luchtbelllen onder het transplantaat aanwezig zijn, druk dan niet op het transplantaat om ze te verwijderen, maar til het in plaats daarvan voorzichtig aan één kant op om de luchtbelllen te laten ontsnappen. Als dit niet mogelijk is, zuig de lucht dan weg met een injectiespuit. Het is sowieso cruciaal om geen enkele druk uit te oefenen op het transplantaatoppervlak om hechting te bevorderen omdat mechanische spanning de stamcellen in het product zou kunnen beschadigen.
I 8	Snij eventueel overtollig product weg bedek de rand met de conjunctiva en breng 2 of maximaal 3 8/0 Vicryl of zijden conjunctivale hechtdraden aan.
I 9	Als de positionering moet worden aangepast, verplaats het product dan niet met een pincet maar gebruik BSS door dit met een injectiespuit tussen het product en het onderliggende oppervlak aan te brengen. Beweeg het product vervolgens voorzichtig met de naald onder het product.
I 10	Gebruik geen topische antibiotica of andere topische geneesmiddelen.
I 11	Sluit de oogleden met steriele hechtstrips (Steri-Strip).

5.3.2 Postoperatieve behandeling

Na implantatie moet volgens een geschikt behandelingsschema een topische en systemische ontstekingsremmer en profylactische behandeling met een antibioticum worden gegeven.

- Dien tweemaal daags 100 mg doxycycline (of tweemaal daags 500 mg amoxicilline) en oraal prednison in een dagelijkse dosis van 0,5 mg/kg (tot een maximumdosis van 25 mg) toe gedurende 2 weken vanaf de dag van de chirurgische ingreep. Na 2 weken moet de toediening van het systemische antibioticum worden stopgezet en moet de dosis prednison worden verlaagd naar 0,25 mg/kg (maximaal 12,5 mg) per dag gedurende 1 week, naar 0,125 mg/kg (maximaal 5,0 mg) per dag gedurende de daaropvolgende week en daarna worden stopgezet.
- Start twee weken na de chirurgische ingreep met een topische corticosteroidbehandeling (dexamethason 0,1% oogdruppels zonder conserveringsmiddel): 1 druppel driemaal daags gedurende 2 weken, daarna 1 druppel tweemaal daags gedurende 1 week en 1 druppel eenmaal daags gedurende nog eens een week. De behandeling met een topisch corticosteroid kan in geval van een aanhoudende oogontsteking worden verdergezet.



Oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere bewaarmiddelen bevatten moeten vermeden worden. Benzalkoniumchloride (evenals andere quaternaire ammoniumverbindingen) is cytotoxisch en oogdruppels die dit bewaarmiddel bevatten kunnen het nieuw geregenereerd cornea-epitheel beschadigen. Andere cytotoxische middelen moeten vermeden worden.

5.4 Fase IV: aanbevolen vervolgbezoeken

Zie paragraaf 10.4 voor de takenlijst van fase IV. Vervolgbezoeken dienen plaats te vinden afhankelijk van de klinische beoordeling. Geef de verzamelde gegevens in het case-reportformulier volgens het protocol door aan het register als de patiënt hierin is opgenomen.

5.4.1 Vervolgbezoek dag 3

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Noteren en melden ongewenste voorvallen
- Noteren comedicaatie
- Verwijdering van de steriele hechtstrips om de oogleden te openen
- Naar behoefte gebruik van een enkelvoudige dosis van een lubricans met 0,15% hyaluronzuur of methylcellulose
- Afgedekt houden van het oog gedurende 10 tot 15 dagen na de transplantatie

5.4.2 Vervolgbezoek dag 14

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Noteren en melden ongewenste voorvallen
- Noteren comedicaatie
- Verwijdering van de hechtingen in de conjunctiva
- Instelling profylactische behandeling met topische steroïden
- Stopzetting van de antibiotische behandeling
- Afbouw van de systemische steroïden

5.4.3 Vervolgbezoek dag 45

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Noteren en melden van ongewenste voorvallen (met bijzondere aandacht voor het mogelijke optreden van blefaritis en glaucoom)
- Noteren comedicaatie

- Beoordeling van de symptomen (pijn, fotofobie en branderig gevoel), lokale ontsteking en infectie
- Controle van de toestand van het cornea-epitheel

5.4.4 Vervolgbezoek bij 6 en 12 maanden

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Noteren en melden van ongewenste voorvallen (met bijzondere aandacht voor het mogelijke optreden van blefaritis en glaucoom)
- Noteren comedicaatie
- Beoordeling van de symptomen (pijn, fotofobie en branderig gevoel), lokale ontsteking en infectie
- Controle van de toestand van het cornea-epitheel
- Noteren oppervlakkige neovascularisatie en beoordeling corneatroebeling
- Evaluatie van het best-gecorrigeerde gezichtsvermogen

Daarnaast kunnen aanvullende specifieke onderzoeken en beoordelingen worden uitgevoerd, zoals impressiecytologie in het geval van een verdacht klinisch beeld.

Jaarlijkse vervolgbezoeken worden aanbevolen en kunnen plaatsvinden na het vervolgbezoek bij 12 maanden, indien aangewezen, afhankelijk van het oordeel van de arts. Deze vervolgbezoeken kunnen het volgende omvatten:

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Noteren en melden ongewenste voorvallen (met bijzondere aandacht voor blefaritis en glaucoom)
- Noteren comedicaatie
- Beoordeling van de symptomen (pijn, fotofobie en branderig gevoel), lokale ontsteking en infectie
- Beoordeling van de integriteit van het cornea-epitheel
- Noteren oppervlakkige neovascularisatie en beoordeling corneatroebeling

- Evaluatie van het best-gecorrigeerde gezichtsvermogen

5.5 Secundair implantaat

De geschiktheid van een tweede Holoclar® implantaat kan worden beoordeeld bij het vervolgbezoek na 12 maanden op basis van de mate van oppervlakkige corneale neovascularisatie en epitheelintegriteit overeenkomstig de Holoclar® indicatie (zie rubriek 3). Van in aanmerking komende patiënten kan derhalve opnieuw een biopt worden afgenomen om een nieuw transplantaat te produceren. In sommige gevallen is een tweede biopsie niet nodig wanneer het initiële biopt genoeg materiaal oplevert om twee transplantaten uit hetzelfde biopt te halen.

6. Meest voorkomende bijwerkingen

De vaakst voorkomende reacties die naar verwachting optreden in relatie tot de operatieve ingreep zijn oogpijn (4,0 %), cornea-epitheeldefect (3,4 %) en conjunctivale hemorrhagie (2,2%), waarvan de laatste voornamelijk gedurende de eerste dag na de chirurgische ingreep optreedt. Deze is meestal licht van intensiteit en verdwijnt zonder behandeling binnen enkele dagen. De vaakst voorkomende ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$ patiënten) vermoedelijke bijwerkingen zijn onder meer oogaandoeningen: oogpijn (4,0%), cornea-epitheeldefect (3,4%) en glaucoom (1,9%) dat waarschijnlijk het gevolg is van de corticosteroïdbehandeling toegediend na de transplantatie.

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$ patiënten) gemelde bijwerkingen met Holoclar® zijn onder meer conjunctivale adhesie, conjunctivagranuloom, conjunctivale hyperemie, cornea-oedeem, corneaperforatie, corneaverdunning, corneaopaciteit, corneale hypertrofie, ooginflammatie, hyfemie, oogirritatie, fotofobie, entropion, trichiasis, mydriase, traanproductie verhoogd, misselijkheid, metaplasie, cornea-infectie, conjunctivitis, vasovagale syncope, hoofdpijn, subcutane bloeding, allergische dermatitis, transplantfalen, ruptuur van de hechtingen, persisterend cornea-epitheeldefect en procedureel overgeven.

De ernstigste bijwerkingen zijn corneaperforatie en ulceratieve keratitis, die kunnen optreden binnen 3 maanden na implantatie van Holoclar® en die verband houden met de instabiliteit van het cornea-epitheel, en vasovagale syncope die optreedt op de eerste dag na de chirurgische ingreep ten gevolge van oogpijn.

NB: Oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere bewaarmiddelen bevatten moeten vermeden worden. Benzalkoniumchloride (evenals andere quaternaire ammoniumverbindingen) is cytotoxisch en oogdruppels die dit bewaarmiddel bevatten kunnen het nieuw geregenereerd cornea-epitheel beschadigen. Andere cytotoxische middelen moeten vermeden worden.

7. Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten geassocieerd met het gebruik van Holoclar[®] te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren meldingsfiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde papieren meldingsfiche kan per post worden verzonden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03 – 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Holoclar[®] kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Holostem s.r.l. op het telefoonnummer +32 496 85 87 49 of per e-mail naar reg@studiopharma.be.

8. Kernpunten bij monitoring van de toepassing en risico's van Holoclar[®]

Het belangrijkste aspect van het risicomanagement bij Holoclar[®] is het strikt volgen van de in deze voorlichtingshandleiding aanbevolen procedures en zich nauwgezet aan de SPK houden om te garanderen dat dit product wordt gebruikt zoals het is bedoeld.

Van glaucoom en blefaritis is bekend dat ze voorkomen bij patiënten die waarschijnlijk in aanmerking komen voor de toepassing van Holoclar[®]. Deze aandoeningen moeten worden beschouwd als ongewenste voorvallen waarop nauwlettend moet worden gecontroleerd om hun aard en het causale verband vast te stellen.

Gegevens over het gebruik van Holoclar[®] bij speciale patiëntengroepen zijn beperkt. Er kan geen aanbeveling worden gedaan voor de toepassing bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen jonger dan 18 jaar, ouderen en patiënten met een hertransplantatie.

Vanaf het moment waarop het middel in de handel is, zal Holostem jarenlang gegevens verzamelen in het patiëntregister om de effecten van Holoclar[®] te monitoren en meer kennis te verkrijgen over de toepassing bij patiënten.

De patiënt moet worden geïnformeerd over het patiëntregister (en eventuele andere lopende of geplande onderzoeken, indien van toepassing).

Alle patiënten moeten worden gestimuleerd om zich in het register te laten opnemen (indien niet opgenomen in een door Holostem gesponsord onderzoek) zodat meer wetenschappelijke kennis wordt verkregen over de toepassing van Holoclar[®] in de klinische standaardpraktijk via niet-interventionele monitoring van het gebruik en de veiligheid.

9. Aanvullende informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Holostem kan aanvullende informatie verstrekken over de toepassing van Holoclar®.

Aanspreekpunt:

Klantenservice Holostem: customerservice@holostem.com

10. Het operationele proces bij behandeling met Holoclar®

De activiteiten tijdens de afzonderlijke fasen worden in de onderstaande paragrafen beschreven. De organisatie van het proces en de verzending van het biopt en Holoclar® worden gemanaged door Holostem.

De volgende pagina's zijn bedoeld als checklist en kunnen voor elke patiënt worden afgedrukt.

Fase	ACTIVITEIT
1	Patiëntselectie en voorlichting
2	Biopsie
3	Implantatie van het epitheeltransplantaat
4	Aanbevolen vervolfbezoeken

10.1 Fase I: patiëntselectie en planning van de biopsie

Identificatienummer patiënt			
Tijd	Fase	TAKENLIJST	VOLTOOID
meer dan 45 dagen voor de biopsie	1.1	1) Beoordeel de klinische toestand van de potentiële patiënt. 2) Zorg dat u toestemming verkrijgt voor de verwerking van persoonlijke gegevens en de opslag van biologisch materiaal	<input type="checkbox"/> Datum: _____

10.2 Fase II: biopsie

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VOOR ZIEKENHUIS	TAAK VOOR HOLOSTEM	VOLTOOID
ten minste 45 dagen voor de biopsie	2.1	1) Neem contact op met de klantenservice van Holostem (customerservice@holostem.com) voor afstemming van de mogelijke data voor het uitvoeren van de biopsie. 2) Insturen: <ul style="list-style-type: none"> - De toestemming voor de verwerking van persoonlijke gegevens en de opslag van biologisch materiaal - Biopsy Request Form (bijlage 1) 	-	Datum: _____

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VOOR ZIEKENHUIS	TAAK VOOR HOLOSTEM	VOLTOOID
30 tot 20 dagen voor de biopsie	2.2	Voer de serologische onderzoeken uit Deze onderzoeken moeten binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande biopsiedatum worden uitgevoerd, niet eerder.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
ongeveer 15 dagen voor de biopsie	2.3	Invullen en insturen van het Infectious Disease Screen Form (<i>bijlage 5</i>) met aangehechte kopie van de serologische uitslagen.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
15 tot 7 dagen voor de biopsie	2.4	-	Interne beoordeling en bevestiging van de uitvoering van het proces na controle van de: <ul style="list-style-type: none"> • documentatie • beschikbare informatiebronnen • training en kwalificatie van de chirurg(en) (verplicht). Mochten de identiteitsgegevens of het infectieziektenprofiel incompleet zijn, wordt de procedure opgeschort en wordt om een bevestiging verzocht.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VOOR ZIEKENHUIS	TAAK VOOR HOLOSTEM	VOLTOOID
15 tot 7 dagen voor de biopsie	2.5	-	Bevestiging van de biopsiedatum en de laatste datum voor een mogelijke annulering door middel van het Biopsy Confirmation Form (<i>bijlage 2</i>) met daarop bijzonderheden inzake de wijze van verzending.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
3 tot 0 dagen voor de biopsie	2.6	-	Levering van de monsterbuis met transportmedium met bijbehorende documentatie, instructies en materialen voor de verzending van het biopt naar Holostem. Tevens wordt een extra monsterbuis meegestuurd voor gebruik in noodgevallen.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.7	Opslag van de monsterbuis en verzendmateriaal overeenkomstig de instructies.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
dag van de biopsie	2.8	Uitvoering van de limbale biopsieprocedure (paragraaf 4.2.5).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VOOR ZIEKENHUIS	TAAK VOOR HOLOSTEM	VOLTOOID
	2.9	Levering aan de koerier van de transportbox met daarin het biopt voor verzending naar Holostem (het biopt moet binnen 24 uur bij Holostem aankomen).	-	
dag van de biopsie	2.10	Herhaling van de monsterafname voor screening op infectieziekten op de dag van de biopsie, overeenkomstig <i>bijlage 5</i> .	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
0 tot +1 dag na de biopsie	2.11	-	Ontvangst en verwerking van het biopt en bijbehorende documentatie. Eventuele ontbrekende of onjuiste informatie met betrekking tot de documentatie wordt onmiddellijk aan het ziekenhuis gemeld zodat er corrigerende maatregelen kunnen worden genomen voordat de houdbaarheid van het biopt is verstreken.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VOOR ZIEKENHUIS	TAAK VOOR HOLOSTEM	VOLTOOID
vanaf de dag van de biopsie	2.12	Nabehandeling zoals samengevat in paragraaf 5.2.6.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.13	Update van eventuele aandoeningen bij de patiënt die van invloed kunnen zijn op de secundaire kweek.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
20 dagen na de biopsie	2.14	-	Goedkeuring/afwijzing van de ICB (Intermediate Cell Bank) -cryobuisjes voor gebruik voor de secundaire kweek.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

10.3 Fase III: Implantatie van het epitheeltransplantaat

Identificatie-nummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VAN ZIEKENHUIS	TAAK VAN HOLOSTEM	VOLTOOID
meer dan 30 dagen voor de implantatie	3.1	Overleg met Holostem over een mogelijke implantatiedatum.	Afspreken van de definitieve implantatiedatum. Controle van de training en kwalificatie van de chirurg(en).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
30dagen voor de implantatie	3.2	Insturen: Implant Request Form (bijlage 3), met ingevulde geplande datum voor de implantatie. Insturen: Infectious Disease Screen Form (bijlage 5) van monsterafname op de dag van de biopsie, met aangehechte kopie van de serologische uitslagen.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
22 tot 14 dagen voor de implantatie (15 tot 7 dagen voor het ontdoien)	3.3	-	Bevestiging van de implantatiedatum en de laatste datum voor een mogelijke annulering via het Implant Confirmation Form (bijlage 4).	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identificatie-nummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VAN ZIEKENHUIS	TAAK VAN HOLOSTEM	VOLTOOID
7 dagen voor de implantatie (dag van het ontdooien)	3.4	-	Ontdooien en start secundaire celkweek.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
3 tot 2 dagen voor de implantatie	3.5	-	Beoordeling van de dag van confluente van het transplantaat voor de preparatie. Als de datum moet worden gewijzigd (maximaal 1 dag eerder, maximaal 3 dagen later) ten opzichte van wat eerder was afgesproken, dit doorgeven aan het ziekenhuis.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
1 dag voor de implantatie	3.6	-	Vrijgifte van het transplantaat door de bevoegde persoon. Als het transplantaat niet kan worden vrijgegeven, informeren van het ziekenhuis.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
1 dag voor/de dag van de implantatie	3.7	-	Verzending van Holoclar®.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAAK VAN ZIEKENHUIS	TAAK VAN HOLOSTEM	VOLTOOID
dag van de implantatie	3.8	Ontvangst van Holoclar® en uitvoering van de implantatieprocedure (paragraaf 5.3.1).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

10.4 Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAKENLIJST	VOLTOOID	
3 dagen na implantatie	4.1	Vervolgbezoek voor beoordeling van de toestand van de patiënt (zie paragraaf 5.4.1 voor bijzonderheden).	<input type="checkbox"/> Datum: _____	
14 dagen na implantatie	4.2	Vervolgbezoek voor beoordeling van de toestand van de patiënt (zie paragraaf 5.4.2 voor bijzonderheden).	<input type="checkbox"/> Datum: _____	

Identificatienummer patiënt:			
Tijd	Fase	TAKENLIJST	VOLTOOID
45 dagen na implantatie	4.3	Vervolgbezoek (zie paragraaf 5.4.3 voor bijzonderheden).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
6 maanden na implantatie	4.4	Vervolgbezoek (zie paragraaf 5.4.4).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
12 maanden na implantatie	4.5	Vervolgbezoek (zie paragraaf 5.4.4).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
Jaarlijkse follow-ups	4.6	Afhankelijk van de beoordeling van de arts.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

11. Lijst met bijlagen

Bijlage 1: Biopsy Request Form

Bijlage 2: Confirmation of Biopsy Form

Bijlage 3: Implantation Request Form

Bijlage 4: Confirmation of the Implantation Form

Bijlage 5: Infectious Disease Screen Form

Bijlage 1- (This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by data room to Holostem)

- BIOPSY REQUEST FORM - <i>CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA</i>				
Date / Time proposed for BIOPSY		Date planned for BLOOD SAMPLING on patient		
Attachments	<input type="checkbox"/> INFORMED CONSENT FORM for processing of personal data and storage of biological material			
PATIENT'S DATA				
FIRST NAME				
FAMILY NAME				
Date of Birth				
INFORMATION FOR BIOPSY KIT DELIVERY				
Hospital Centre				
Department - Surgery				
Street				
Postal Code		City		Country
HOSPITAL STAFF APPOINTED				
SURGEON performing the biopsy (First name and Family name)				
Person Responsible of kit delivery (First name and Family name)				
Contacts (phone nr) for manage emergency				
<i>With this request form, the undersigned declares that the entire medical staff has received, read and understood the Educational Material and undergone the relative training.</i>				
Signature and Date				

Bijlage 2 (This attachment is to be filled-in by Holostem and sent to the Hospital centres)

- CONFIRMATION OF BIOPSY FORM – <i>Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below.</i> <i>Contains private data.</i>			
Hospital Centre			
Department - Surgery			
Telephone		E-mail	
Patient First and Family name		Date of Birth	
Confirmation of:	<input type="checkbox"/> LIMBAL BIOPSY ON (DATE) _____ AT _____		
Delivery date of the biopsy collection tube to the Hospital Centre		Time	
Pick-up date of the Biopsy from the Hospital Centre		Time	
Courier			
Person Responsible of kit delivery (First name and Family name)			
Person Responsible of kit delivery Telephone Number			
GMP Batch		Last date for cancellation	
Holostem Logistics		Signature and Date	
Holostem Quality Assurance		Signature and Date	
Holostem Customer Service		Signature and Date	

Bijlage 3 (This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by data room to Holostem)

- IMPLANT REQUEST FORM -					
<i>CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA</i>					
Date / Time proposed for HOLOCLAR® IMPLANT					
PATIENT'S DATA					
FIRST NAME					
FAMILY NAME					
Date of Birth					
INFORMATION FOR GRAFT DELIVERY					
Hospital Centre					
Department - Surgery					
Street					
Postal Code		City		Country	
HOSPITAL STAFF APPOINTED					
SURGEON performing the implantation (First name and Family name)					
Person Responsible of kit delivery (First name and Family name)					
Contacts (phone nr) to manage emergency					
<i>With this request form, the undersigned declares that the entire medical staff has received, read and understood the Educational Material and undergone the relative training.</i>					
Signature and Date					

Bijlage 4 (This attachment is to be filled-in by Holostem and sent by data room to the Hospital centres)

- CONFIRMATION OF THE IMPLANTATION FORM - CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA <i>Caution: the following communication is extremely important and must be delivered to the Surgeon indicated below.</i>			
Hospital Centre			
Department - Surgery			
Telephone		E-mail	
Patient First and Family name		Date of Birth	
Confirmation of:	<input type="checkbox"/> HOLOCLAR® IMPLANT ON (DATE) _____ AT _____		
Delivery date of Holoclar® to the Hospital Centre		Time	
Courier			
Person Responsible of kit delivery (First name and Family name)			
Person Responsible of kit delivery Telephone number			
GMP Batch		Last date for cancellation	
Holostem Logistics		Signature and Date	
Holostem Quality Assurance		Signature and Date	
Holostem Customer Service		Signature and Date	

Bijlage 5 (This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by data room to Holostem)

Infectious Disease Screen Form

CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA

PATIENT DATA:

First name: _____

Family name: _____

Date of birth: _____

Blood sampling and oro/nasopharyngeal swab on patient held on date: _____

Tests performed during Patient Selection

Tests performed on the day of the Biopsy

Test	Marker	Is an infectious risk present?
HAV	IgG	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	IgM	<input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
HBV	HBsAg	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	HBBcAb	
HCV	Ab	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
HIV	Ag	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Ab	
Syphilis (Trep. pallidum)	VDRL / TPHA / Immunoenzymatic Assay	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
HTLV-1	Ab	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
WNV	Ab	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on local national regulation
Sars-Cov-2	Viral gene (PCR Assay)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
Additional (*)		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
Additional (*)		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC

Additional (*)		<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
-----------------------	--	---

* In certain circumstances, additional testing may be required depending on the donor's history and the characteristics of the tissue or cells donated.

COMMENTS:

Physician (First and Family name)

Date: _____

Signature: _____

Send this form and copy of laboratory results to Holostem