

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8318**Specifieke kwaliteitsnormen voor humane cellen waarvoor geen andere specifieke kwaliteitsnormen bestaan en die voor toepassing op de mens bestemd zijn**

7 november 2007

SAMENVATTING EN SLEUTELWOORDEN

De kwaliteitsnormen vormen een geheel van regels inzake goede praktijk met betrekking tot de donatie, de verkrijging, de prelevatie, de controle, de bewerking, het bewaren en de distributie van weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn. Ze houden rekening met de beschikkingen van de nationale wetgeving en ook met de Europese vereisten en aanbevelingen die van toepassing zijn. Ze vormen een basisdocument voor de directeurs van weefselbanken alsook voor de inspecteurs.

Met het oog op de toekomstige omzetting van de Europese regelgeving inzake weefsels en cellen (richtlijnen 2004/23/EC, 2006/17/EC en 2006/86/EC), heeft de werkgroep "Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" actief gewerkt aan het opstellen van specifieke kwaliteitsnormen voor humane cellen waarvoor geen andere specifieke kwaliteitsnormen bestaan.

Trefwoorden: kwaliteitsnormen, specifieke normen, menselijke toepassing, allogeen, autoloog, cellen, weefsels, humaan.

INHOUDSTAFEL

1. INLEIDING	4
2. SPECIFIEKE KWALITEITSNORMEN	5
SECTIE A: ALGEMENE INFORMATIE	5
A.1. KWALITEITSNORMEN	5
A.1.1. Kwaliteitsnormen	5
SECTIE B: ALGEMENE ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN EEN WEEFSEL- EN CELBANK	6
B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK	6
B.4.1. Lokalen	6
B.4.1.2. Controle op lucht- en omgevingskwaliteit in bewerkingszones	6
SECTIE C: DOSSIERBEHEER	7
C.1. ALGEMENE RICHTLIJNEN	7
C.1.4. Traceerbaarheid	7
C.2. SAMENSTELLING VAN HET DOSSIER	7
C.2.1. Inhoudelijke vereisten	7
C.2.1.3. Informatie betreffende de bewerking, de preservatie en het bewaren van weefsels en cellen	7
C.2.1.4. Informatie betreffende de controle op weefsels en cellen	8
SECTIE D: VERKRIJGEN VAN WEEFSELS: DONATIE, DONORSCREENING EN PRELEVATIE	9
D.1. ALGEMEEN	9
D.4. SEROLOGISCH TESTS VOOR VIRUS- EN SYFILISVEILIGHEID	10
D.4.2. Minimale vereisten inzake serologische testen	10
D.4.2.1. Allogene donatie	10
D.4.2.1.3. Levende donoren	10
D.4.4. Leeftijdsgrenzen	10
D.5. PRELEVATIE	10
D.5.2. Prelevatie bij levende donoren	10
D.6. VERPAKKING EN TRANSPORT NAAR DE WEEFSEL- EN CELBANK	11
D.6.2. Transport	11
D.6.2.1. Transportmodaliteiten van gepreleveerd menselijk materiaal	11
SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN	12
E.1. BEWERKING VAN WEEFSELS EN CELLEN	12
E.1.1. Algemeen	12
E.1.2. Bewerkingsprocedures	12
E.1.2.2. Procedures voor celcultuur	12
E.1.2.2.1. Cellencultuurtijden	13
E.1.2.2.2. “Cell Storage and Banking System” (CSBS)	13
E.1.2.3. Decontaminatie van weefsels en cellen	14
E.1.2.4. Sterilisatie van cellen	14
E.1.2.6. Inactivatie ten opzichte van prionen	14
E.1.3. Bewerkingsmedia en bijkomende therapeutische producten	14
E.1.3.1. Materialen en reagentia gebruikt in het productieproces	14
E.1.3.1.1. Algemeen	14
E.1.3.1.2. Materialen en reagentia van menselijke oorsprong	16

E.1.3.1.3. Materialen en reagentia van dierlijke oorsprong	16
E.1.5. Controle op weefsels en cellen tijdens hun bewerking	16
E.1.6. Maximale wachttijd voor de bewerking en het bewaren	17
E.2. BEWARING EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN	17
E.2.2. Bewaar- en opslagprocedures	17
E.2.2.1. Bewaring bij +37°C	17
E.2.2.2. Bewaring en opslag bij +4°C	17
E.2.2.3. Cryopreservatie bij -80°C	18
E.2.2.4. Cryopreservatie in vloeibare stikstof	18
E.2.2.6. Lyofilisatie en dehydratatie	18
E.2.2.7. Bewaring bij kamertemperatuur (+20°C – +25°C)	18
SECTIE F: SECURISATIE VAN WEEFSELS EN CELLEN	19
F.1. MICROBIOLOGISCHE VEILIGHEID VAN WEEFSELS EN CELLEN	19
F.1.2. Bacteriologische en mycologische controles	19
SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN- EN UITVOER VAN WEEFSELS EN CELLEN	20
H.1. Distributie van weefsels en cellen	20
H.1.2. Transport van weefsels en cellen	20
H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van weefsels en cellen	20
H.3. Terugroeping en terugkeer van cellen	20
H.3.2. Terugkeer van (niet gebruikte) cellen	20
3. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	21

1. INLEIDING

De kwaliteitsnormen voor humane cellen houden rekening met de beschikkingen van de nationale wetgeving en ook met de Europese vereisten en aanbevelingen die van toepassing zijn.

Ze vormen een geheel van regels inzake goede praktijk met betrekking tot de donatie, de verkrijging, de prelevatie, de controle, de bewerking, het bewaren en de distributie van weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn.

Gemeenschappelijke criteria voor alle verschillende types weefsels en cellen worden in een inleidende algemene publicatie samengebracht, met als titel **“Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn”**.

De specifieke vereisten die van toepassing zijn op een specifiek type weefsel of cel waarvoor een weefsel- en celbank een erkenning in België kan bekomen, worden in een tweede publicatie opgenomen, met als titel **“Specifieke kwaliteitsnormen”**; in dit geval de humane cellen waarvoor geen specifieke kwaliteitsnormen bestaan.

In geval van een verschil tussen de specificaties van de “Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen die voor toepassing op de mens bestemd zijn” en die van de “Specifieke kwaliteitsnormen” hebben de vereisten van de specifieke normen de overhand op de gemeenschappelijke normen.

2. SPECIFIEKE KWALITEITSNORMEN

SECTIE A: ALGEMENE INFORMATIE

A.1. KWALITEITSNORMEN

A.1.1. Kwaliteitsnormen

De richtlijnen beschreven in dit document kunnen van toepassing zijn op verschillende celtypes waarvoor de celbank een erkenning heeft en die geïsoleerd worden uit humaan weefsel en verwerkt worden voor gebruik in het kader van de behandeling van een aandoening of van een ernstige deficiëntie bij de receptor.

Het hoofddoel van deze tekst is ervoor te zorgen dat de auto- en allogreffen bestaande uit minimaal gemodificeerde cellen en die bij patiënten geïmplant worden, een aanvaardbare kwaliteit en standaard bereiken en vrij zijn van potentieel infectieuze agenten en contaminanten.

SECTIE B: ALGEMENE ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN EEN WEEFSEL- EN CEL BANK

B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK

B.4.1. Lokalen

B.4.1.2. Controle op lucht- en omgevingskwaliteit in bewerkingszones

Alle manipulaties en bewerkingen van de cellen gebeuren onder aseptische omstandigheden in een omgeving waarvan de luchtkwaliteit, zoals beoordeeld aan de hand van het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden, overeenkomt met klasse A (zoals omschreven in de "European Guide to GMP" en Richtlijn 2003/94/EG).

De achtergrondomgeving dient overeen te komen met tenminste een GMP-klasse C.

Zowel de cellen als de operator dienen beschermd te worden tegen contaminatie. Een verticale laminaire luchtstroom is dus aangewezen. De kwaliteit van de omgeving waaraan de cellen blootgesteld worden, wordt minimaal jaarlijks en extra wanneer nodig (vb.defect) gevalideerd.

SECTIE C: DOSSIERBEHEER

C.1. ALGEMENE RICHTLIJNEN

C.1.4. Traceerbaarheid

Indien met eenzelfde bronmateriaal meerdere bewerkingen of producties gestart worden, zal door het toekennen van een uniek lotnummer per bewerking/productie een ondubbelzinnige link ontstaan met het uniek donor volgnummer.

C.2. SAMENSTELLING VAN HET DOSSIER

C.2.1. Inhoudelijke vereisten

Het donordossier dat op de celbank bewaard wordt, bevat naast de inlichtingen vereist in hoofdstuk C.2.1. "Inhoudelijke vereisten" van de "Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn", de volgende inlichtingen die relevant zijn voor cellen:

C.2.1.3. Informatie betreffende de bewerking, de preservatie en het bewaren van weefsels en cellen

- type bewerkte, gepreserveerde en/of bewaarde weefsels en cellen;
- **kwantitatieve en kwalitatieve beschrijving van de greffen (afhankelijk van de greffe);**
- datum en uur van elke stap van de bewerking en van de preservatie met identificatie van de verantwoordelijke personen voor deze stappen en identificatie van de gebruikte media en bijkomende producten (Lotnr. en vervaldatum);
- status van de weefsels en cellen bij alle bewerkings- en bewaringsstappen (quarantaine, vrijgegeven voor therapeutisch gebruik, gebruik voor onderzoek *in vitro*, ...);
- gebruik van antibiotica, samenstelling van de antibiotica; indien van toepassing duur van de incubatie;
- aard en hoeveelheid van het gebruikte medium voor de eindverpakking; indien van toepassing;
- methodes en registraties betreffende de bewerking van weefsels en cellen; indien van toepassing:
 - gegevens betreffende de bewerking (preparatie, cultuurtechniek, incubatie, chemische behandelingen...);

- **gegevens i.v.m. de cultuurtechniek;**
- gegevens betreffende de preservatie (cryopreservatie, verloop van de koelingscurve, glycerolisering, lyofilisatie, ...);
- gegevens betreffende de technieken voor decontaminatie, sterilisatie en virale en/of bacteriële inactivatie;
- resultaten van specifieke kwaliteitsonderzoeken afhankelijk van het type weefsels en cellen (HLA-typing, histologische resultaten, radiologische resultaten, viabiliteit van cellen of weefsels, ...);
- methodes en registraties betreffende de preservatie van weefsels en cellen; indien van toepassing:
 - datum en uur van het bewaren;
 - bewaringsmethode;
 - bewaringstemperatuur;
 - vervaldatum;
- identificatie van de weefsels en bereide cellen: identificatiecode van de donatie + code product + splitsingcode (indien van toepassing) (cf. § D.6.3.2 "Identificatie van weefsels en cellen").

C.2.1.4. Informatie betreffende de controle op weefsels en cellen

- bewaren van een serumstaal in serotheek gedurende 30 j. (verplicht voor *Master Cell Bank*);
- resultaten van eventuele bio-veiligheidstesten uitgevoerd op de cellen (virussen, mycoplasma's, tumorgeniciteit, ...);
- resultaten van een eventuele fenotypische en/of genotypische karakterisatie van de cellen en histologie;
- datum van vrijgave van de cellen.

SECTIE D: VERKRIJGEN VAN WEEFSELS: DONATIE, DONORSCREENING EN PRELEVATIE

D.1. ALGEMEEN

Voor het isoleren van cellen vertrekt men doorgaans van een volwaardig weefsel of orgaan.

Voor de kwaliteitsnormen met betrekking tot de donatie, donorscreening, prelevatie, verpakking en transport van dit bronweefsel, waaruit de primaire cellen zullen worden geïsoleerd, wordt verwezen naar overeenkomstige specifieke kwaliteitsnormen.

Voor humane huid keratinocyten is dit bijvoorbeeld “SECTIE D: VERKRIJGEN VAN WEEFSELS: DONATIE, DONORSCREENING EN PRELEVATIE” in de “KWALITEITSNORMEN VOOR ALLOGREFFEN VAN DE HUID” van de Hoge Gezondheidsraad.

Enkele uitzonderingen en bedenkingen worden hieronder beschreven.

Weefsels waaruit cellen geïsoleerd worden die voor toepassing op de mens bestemd zijn, worden om bio-veiligheidsredenen **bij voorkeur verkregen bij levende donoren.**

Alhoewel het technisch mogelijk is om cellen te isoleren uit nagenoeg elk weefsel, is het om bio-veiligheids- en technische redenen aangeraden een **bronmateriaal te kiezen dat cellen bevat met een groot potentieel** (beperkt tot celtypen waarvoor men een *Master Cell Bank* kan aanleggen). Dit heeft tot gevolg dat een celbank minder donaties nodig heeft om te functioneren. Bijgevolg kan men meer investeren in bio-veiligheidstesten en testen op de cellen zelf. Bovendien laten cellen met een hoog en constant proliferatiepotentieel toe strikte en voorspelbare kweekschema's te hanteren waardoor het opzetten van een “Cell Storage and Banking System” (zie E.1.2.2.2. “Cell Storage and Banking System” (CSBS)) mogelijk wordt. Dit stroomlijnt het productieproces en verhoogt de kwaliteit en veiligheid van het eindproduct.

D.4. SEROLOGISCH TESTS VOOR VIRUS- EN SYFILISVEILIGHEID

D.4.2. Minimale vereisten inzake serologische testen

D.4.2.1. Allogene donatie

D.4.2.1.3. Levende donoren

In bepaalde gevallen (bepaalde cellentypes en/of acceptoren) wordt het bronmateriaal bij voorkeur verkregen bij donoren met een negatieve CMV test.

Bij neonatale donoren kunnen de biologische testen worden uitgevoerd op de moeder van de donor (binnen de 7 dagen na geboorte en minstens 6 maanden later) om uit medisch oogpunt onnodige testen op de pasgeborene te vermijden.

D.4.4. Leeftijdsgrenzen

Overleden donoren: geen leeftijdsgrenzen.

Levende donoren: geen leeftijdsgrenzen.

D.5. PRELEVATIE

D.5.2. Prelevatie bij levende donoren

Om een maximale kwaliteit van het gepreleveerde weefsel en dus ook van de te isoleren cellen te verzekeren moet een desinfecterend procédé bestaan, op voorwaarde dat data de nazorg van de levende donor niet beïnvloedt.

D.6. VERPAKKING EN TRANSPORT NAAR DE WEEFSEL- EN CELBANK

D.6.2. Transport

D.6.2.1. Transportmodaliteiten van gepreleveerd menselijk materiaal

Uitgenomen weefsel moet worden vervoerd in een geschikt transportmedium. Dit transportmedium kan eventueel één of meerdere antibiotica bevatten zodat onmiddellijk na de prelevatie een microbiële inactivatie gestart wordt. Bij de keuze van een transportmedium, de antibiotica en de temperatuur waarbij de cellen getransporteerd wordt, dient men een aanvaardbaar compromis te vinden tussen het verlies aan viabiliteit (de viabiliteit van de primaire cellen is cruciaal) en de efficiëntie van de decontaminatie. Het transport dient gevalideerd te zijn. Indien een microbiële inactivatie wordt toegepast, wordt de procedure gespecificeerd (in de standaardpraktijkvoorschriften van de celbank), gedocumenteerd, gevalideerd en aan de transplanterende arts meegedeeld.

SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN

E.1. BEWERKING VAN WEEFSELS EN CELLEN

E.1.1. Algemeen

Alle manipulaties en bewerkingen van het bronweefsel en de cellen gebeuren in een omgeving zoals beschreven in punt B.4.1.2. van dit document.

De essentiële bewerkingsprocedures zijn gevalideerd en mogen het eindproduct niet klinisch onwerkzaam of schadelijk voor de ontvanger maken en worden regelmatig opnieuw geëvalueerd.

De incubatie en kweekprocessen gebeuren in gekalibreerde incubatoren of thermische kamers met regulatie (voor zover relevant) van temperatuur, luchtvochtigheid en/of CO₂.

Recente wetenschappelijke ontwikkelingen maken dat er steeds nieuwe vormen van klinisch bruikbare alternatieven ontstaan. Het gebruik van bio-compatibele dragers, cel encapsulatie-technologie en bio-compatibele componenten kan aanleiding geven tot klinisch bruikbare greffen.

E.1.2. Bewerkingsprocedures

E.1.2.2. Procedures voor celcultuur

Deze procedures moeten zo ontworpen zijn dat ze een optimale groei, manipulatie en behoud van integriteit en functie van de cellen verzekeren. Deze procedures moeten in detail gedocumenteerd en bewijsbaar gevolgd worden.

Het risico op transmissie van infectieuze ziekten en de methodes om dit risico te beperken zijn afhankelijk van het type bronmateriaal. Men dient echter ook rekening te houden met een mogelijke contaminatie door de operatoren of via de materialen en reagentia gebruikt in het productieproces. Microbiële controles zijn van primordiaal belang. Op welbepaalde stadia in het productieproces dient men controles op de aanwezigheid van bacteriën, schimmels en gisten uit te voeren. Voor Master Cell Banken dient men ook controles op de aanwezigheid van mycoplasma's uit te voeren.

De consistentie/regelmaat/reproduceerbaarheid van het celcultuurproces moet gedocumenteerd worden. Adequate limietwaarden voor "kritieke" parameters zoals viabiliteit, celdensiteit/confluentie, "population doublings", zuiverheid en cultuurtijden moeten bepaald worden.

Indien verschillende cellulaire producten, afkomstig van verschillende donors, gepreleveerd, behandeld en bewaard worden in dezelfde celbank, dan moeten adequate controles uitgevoerd worden zodat de kans op kruisbesmetting (vb. via materialen en reagentia of in de stockage containers) tot een minimum beperkt wordt.

E.1.2.2.1. Cellencultuurtijden

De belangrijkste eigenschappen van de primaire cellen en hun afgeleiden en de stabiliteit ervan in functie van de cellencultuurtijden moeten gedefinieerd worden.

De cultuurcondities (incl. cultuurtijden) moeten geoptimaliseerd worden met de nadruk op het behoud van eigenschappen die belangrijk zijn voor het gewenste klinische gebruik van het eindproduct.

E.1.2.2.2. "Cell Storage and Banking System" (CSBS)

Een adequaat gecontroleerd CSBS moet opgezet worden teneinde een degelijke bewaring en levering van cellen te verzekeren zonder enige wijziging in de eigenschappen van het eindproduct.

Indien mogelijk, kan men ook een zogenaamde "Master Cell Bank" (MCB) en "Working Cell Bank" (WCB) aanleggen door stapsgewijs op te schalen en de celsuspensies in te vriezen.

Dit laatste is aan te raden om verschillende redenen: ten eerste voor een optimaal (maximaal) gebruik van de gedoneerde cellen, ten tweede om de donorcellen te kunnen onderwerpen aan uitgebreide bioveiligheids- en kwaliteitstesten en tenslotte om consistente producties te kunnen verzekeren uitgaande van steeds hetzelfde startmateriaal.

De MCB en WCB celpopulaties moeten gekarakteriseerd worden (relevante eigenschappen) en gecertificeerd vrij zijn van endogene en exogene contaminanten (bacteriën, schimmels, gisten, virussen en mycoplasma's). Deze cellen moeten bewaard worden onder gecontroleerde en optimale omstandigheden, zodat viabiliteit, dichtheid, zuiverheid, steriliteit en activiteit verzekerd zijn.

E.1.2.3. Decontaminatie van weefsels en cellen

Bij het bewerken van bronmateriaal en het isoleren en kweken van de cellen kan men antibiotica aan de gebruikte media toevoegen. Er dient echter gestreefd te worden naar een antibiotica-vrije cellenkweek na de primaire cultuur of ten laatste na de MCB, indien van toepassing.

De eventueel gebruikte decontaminatieprocedures dienen gespecificeerd (in de standaardpraktijkvoorschriften van de celbank), gedocumenteerd, gevalideerd en aan de transplanterende arts meegedeeld te worden.

E.1.2.4. Sterilisatie van cellen

Voor cellen is er doorgaans geen extra sterilisatie mogelijk aangezien dit de viabiliteit van de cellen drastisch zou verlagen. Derhalve moeten in dat geval alle handelingen op aseptische wijze gebeuren en zullen er ook tijdens de bereidingen *in-process* controles noodzakelijk zijn die aantonen dat de cellensuspensies en greffen vrij zijn van microbiologische contaminatie.

Indien de viabiliteit niet noodzakelijk is voor het beoogde klinisch gebruik van de cellen kan men ze steriliseren (vb. bestraling van gelyofiliseerde cellen).

E.1.2.6. Inactivatie ten opzichte van prionen

Specifieke inactivatie ten opzichte van prionen is aanbevolen indien mogelijk. In de andere gevallen dienen alle gebruikte producten die een risico inhouden vergezeld te zijn van de nodige certificaten die dit risico tot een minimum herleiden

E.1.3. Bewerkingsmedia en bijkomende therapeutische producten

E.1.3.1. Materialen en reagentia gebruikt in het productieproces

E.1.3.1.1. Algemeen

Verschillende materialen en reagentia kunnen nodig zijn in het productieproces van cellen, zoals enzymen, sera, antibiotica en vaste structuren. Contact van de cellen met deze materialen en reagentia kan de kwaliteit, veiligheid en efficiëntie van het eindproduct compromitteren. Bijgevolg moet elk van deze gebruikte substanties duidelijk gedefinieerd zijn en moet er geëvalueerd worden of ze geschikt zijn voor het vooropgestelde gebruik. De materialen en methodes gebruikt in de prelevatie, isolatie, selectie en manipulatie van de cellen moeten in detail beschreven worden. De steriliteit, afwezigheid van contaminerende agenten en een voldoende laag endotoxinegehalte moeten verzekerd worden voor de betrokken materialen en reagentia. Dit geldt ook voor de materialen die dienst doen als drager voor de adhesie en groei van de cellen.

De kwaliteit van de cultuurmedia en de additieven (groeifactoren, trypsine, antibiotica, cytokines, sera, ...) moet gedocumenteerd worden. Hierbij moet men vooral letten op volgende punten:

- identiteit (afkomst);
- zuiverheid;
- steriliteit;
- biologische activiteit;
- afwezigheid van schadelijke of overbodige agenten.

Indien het productieproces van de cellen geen strikte zuiverings- of virus inactivatie- of wasstappen bevat, dan dient men zeer strenge criteria te hanteren voor de materialen en reagentia van dierlijke of menselijke oorsprong.

Kopieën van de relevante analysecertificaten van alle materialen en reagentia gebruikt in het productieproces van de cellen moeten voorhanden zijn.

Van alle materialen en reagentia moeten volgende punten gedocumenteerd worden:

- eindconcentratie van de component;
- verkoper/verdelers;
- bron;
- land van herkomst (voor dierlijke componenten);
- kwaliteit;
- analysecertificaten.

Het gebruik van materialen en reagentia van dierlijke of menselijke oorsprong moet zoveel mogelijk vermeden worden.

Indien er op het ogenblik van applicatie restanten van schadelijke producten aanwezig zijn in de cellen (vb. DMSO afkomstig van het cryopreservatiemedium), dan dient men de maximaal toelaatbare hoeveelheid cellen per tijdseenheid te bepalen die men bij een patiënt mag aanbrengen.

E.1.3.1.2. Materialen en reagentia van menselijke oorsprong

Materialen en reagentia van menselijke oorsprong die een optimale groei van de cellen verzekeren (albumine, serum, immunoglobulines, ...), moeten geëvalueerd worden volgens de criteria die van toepassing zijn op plasmaderivaten.

De nodige maatregelen moeten genomen worden zodat het risico van transmissie van spongiforme encefalopathieën tot een minimum herleid wordt.

Autoloog serum kan in sommige gevallen een oplossing bieden.

E.1.3.1.3. Materialen en reagentia van dierlijke oorsprong

Vermits materialen en reagentia van dierlijke oorsprong die gebruikt worden in productieprocessen infectieuze agenten kunnen bevatten en ongewenste reacties in de ontvanger van het eindproduct kunnen veroorzaken, dient men zulke additieven te vermijden en te vervangen door gedefinieerde niet-dierlijke componenten indien beschikbaar.

Cellen die toch in contact komen met boviene en/of porciene componenten moeten getest worden op de aanwezigheid van boviene en/of porciene infectieuze of schadelijke agenten.

Voor porciene substanties moet gedocumenteerd worden dat ze vrij zijn van porcien parvovirus. Boviene substanties moeten beschikken over de noodzakelijke certificaten die aantonen dat het risico van TSE tot een minimum herleid werd.

Het gebruik van volledig gedefinieerde media en zoveel mogelijk hulpmiddelen die vrij zijn van dierlijke componenten vermijdt de mogelijke transmissie van gekende en ongekende infectieuze agentia en verhoogt bijgevolg de bio-veiligheid van de greffen.

Ook hier kan autoloog serum in sommige gevallen een oplossing bieden.

E.1.5. Controle op weefsels en cellen tijdens hun bewerking

Tijdens de bewerking van het weefsel zullen een aantal parameters geëvalueerd worden om de kwaliteit van de cellen tijdens de bewerking te beoordelen. Zo zal de opbrengst aan primaire cellen en hun viabiliteit en morfologie bepaald worden. Tijdens het opschalingsproces van de cellen dient het totale aantal behaalde cellen per passage en hun viabiliteit en morfologie bepaald te worden.

E.1.6. Maximale wachttijd voor de bewerking en het bewaren

Het gepreleveerde weefsel dient binnen de 24 uren na de prelevatie op de celbank toe te komen. Na ontvangst van het weefsel op de celbank dient er binnen de 24 uren begonnen te worden met de bewerking van het weefsel. In afwachting van de bewerking wordt het weefsel bewaard bij 2–8°C in een geschikt fysiologisch medium met voldoende buffercapaciteit.

E.2. BEWARING EN OPSLAG VAN WEEFSELS EN CELLEN

E.2.2. Bewaar- en opslagprocedures

Afhankelijk van het cellentype, de klinische toepassing en de vooropgestelde kwaliteit kunnen cellen op een aantal manieren bewaard worden. Cryopreservatie in vloeibare stikstof is de meest gebruikelijke methode.

Elk bewaar- en opslagproces dient gespecificeerd (in de standaardpraktijkvoorschriften van de celbank), gedocumenteerd en gevalideerd te zijn.

Voor elke bewaarconditie wordt een maximale bewaartijd gespecificeerd. Hierbij wordt onder andere rekening gehouden met een eventuele achteruitgang van de vereiste eigenschappen van de cellen. Deze maximale bewaartijd moet gedocumenteerd en gevalideerd zijn en aan de transplanterende arts meegedeeld worden.

Volgende bewaar- en opslagprocessen zijn aanvaardbaar voor cellulaire greffen:

E.2.2.1. Bewaring bij +37°C

Methode voor het bewaren van cellen gedurende korte periodes (dagen tot weken). Een geschikt preservatiemedium met nutriënten en een voldoende bufferend vermogen is aangeraden.

E.2.2.2. Bewaring en opslag bij +4°C

Methode voor het bewaren van cellen gedurende korte periodes (4 dagen). Bewaring gedurende langere periode dient gevalideerd worden. Een geschikt preservatiemedium met nutriënten en een voldoende bufferend vermogen is aangeraden.

E.2.2.3. Cryopreservatie bij -80°C

Methode voor het bewaren van cellen gedurende middenlange periodes (6 maanden). Bewaring gedurende langere periode dient gevalideerd worden. Een gevalideerde invriesprocedure is aangeraden.

E.2.2.4. Cryopreservatie in vloeibare stikstof

Methode bij uitstek voor het bewaren van cellen, gedurende langere periodes (5 jaren). Bewaring gedurende langere periode dient gevalideerd worden.

Een gevalideerde invriesprocedure is aangeraden. De cellen worden doorgaans in de stikstofdampen bewaard bij een temperatuur lager dan -120°C.

E.2.2.6. Lyofilisatie en dehydratatie

Methode voor het bewaren van cellen.

Gelyofiliseerde cellen kunnen bij kamertemperatuur (+20°C – +25°C) bewaard worden.

E.2.2.7. Bewaring bij kamertemperatuur (+20°C – +25°C)

Methode voor het bewaren van cellen gedurende korte periodes (dagen tot weken). Een geschikt preservatiemedium met nutriënten en een voldoende bufferend vermogen is aangeraden.

SECTIE F: SECURISATIE VAN WEEFSELS EN CELLEN

F.1. MICROBIOLOGISCHE VEILIGHEID VAN WEEFSELS EN CELLEN

F.1.2. Bacteriologische en mycologische controles

Bacteriologische en mycologische controles dienen uitgevoerd te worden volgens gerechtvaardigde methoden aangepast aan het celtype of volgens de Europese Pharmacopoeia (EP5).

Een bijkomende gevalideerde test voor de opsporing van mycoplasma's is aangeraden in het geval van expansie op een lange termijn.

Indien antibiotica gebruikt werden in het productieproces, dan dient men deze te verwijderen vóór de bacteriologische en mycologische controles.

SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN- EN UITVOER VAN WEEFSELS EN CELLEN

H.1. DISTRIBUTIE VAN WEEFSELS EN CELLEN

H.1.2. Transport van weefsels en cellen

H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van weefsels en cellen

Cellen kunnen, afhankelijk van de bewaarmethode, op verschillende manieren naar derden getransporteerd worden. Belangrijk is dat de transportcondities (vb. temperatuur en maximale duur) de vereiste eigenschappen van de cellen behouden, beschreven worden in de standaardpraktijkvoorschriften van de celbank en gevalideerd zijn.

Het vervoer van gecryopreserveerde cellen gebeurt doorgaans op droog ijs bij -80°C in een geschikte recipiënt. De koude keten mag op geen enkel ogenblik onderbroken worden. Bij aankomst dienen de cellen voor onmiddellijk gebruik verder ontdooid te worden volgens de aangewezen procedure of in een diepvries bij -80°C geplaatst te worden voor uitgesteld gebruik.

Gelyofiliseerde cellen kunnen bij kamertemperatuur vervoerd worden.

H.3. TERUGROEPING EN TERUGKEER VAN CELLEN

H.3.2. Terugkeer van (niet gebruikte) cellen

Terugkeer van (niet-gebruikte) cellen voor destructie wordt aanbevolen

Heropname van (niet-gebruikte) cellen in de bank moet door een procedure geregeld worden om de kwaliteit en de veiligheid van de cellen te verzekeren.

3. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de leden en de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van de kwaliteitsnormen:

ANGENON Elyane	(verpleegkunde, coördinatie van transplantatie – ULB)
BAUDOUX Etienne	(geneeskunde, celtherapie – ULg)
BEELE Hilde*	(geneeskunde, dermatologie – UZ Gent)
BONTEZ Walter	(volksgezondheid – FAGG – coördinatie bloed, weefsels en cellen)
BOUTSEN-ECTORS Nadine*	(geneeskunde, pathologische anatomie – KUL)
CORNU Olivier	(geneeskunde, orthopedische chirurgie – UCL)
DELLOYE Christian*	(geneeskunde, orthopedische chirurgie – UCL)
GUNS Johan	(medisch-sociale wetenschappen – UZ Brussel) (verslaggever)
LISMONT Daniel	(verpleegkunde – KUL)
MUYLLE Ludo*	(geneeskunde, klinische biologie – FAGG Vigilantie UA)
PIRNAY Jean-Paul	(medische wetenschappen – LabMCT HCB-KA) (verslaggever)
VAN GEYT Caroline	(medisch-sociale wetenschappen – UZ Gent)
VAN STEIRTEGHEM André	(geneeskunde, voortplantingsgeneeskunde – VUB)
VANDERKELEN Alain*	(geneeskunde, algemene chirurgie – EHB)
VERBEKEN Gilbert	(biologie, QA/QC/RA – LabMCT HCB-KA) (verslaggever)

Het voorzitterschap werd verzekerd door VANDERKELEN Alain en het wetenschappelijk secretariaat door BALTES Muriel.