



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8550

**Specifieke kwaliteitsnormen voor hematopoïetische stamcellen
van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn
(herziening van de versie van 2 juli 2008 – HGR nr. 8271)**

1 april 2009

SAMENVATTING EN SLEUTELWOORDEN

De kwaliteitsnormen vormen een geheel van regels inzake goede praktijk met betrekking tot de donatie, het verkrijgen, de wegneming, 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 de specifieke kwaliteitsnormen voor hematopoïetische stamcellen.

Trefwoorden: kwaliteitsnormen, specifieke normen, menselijke toepassing, allogeen, cellen, autoloog, stamcellen, hematopoïetisch, aferese, beenmerg, donor lymphocyte.

INHOUDSTAFEL

1. INLEIDING	4
2. SPECIFIEKE KWALITEITSNORMEN	5
SECTIE B: ALGEMENE ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN EEN WEEFSEL- EN CELLENBANK	5
B.1. ALGEMENE ORGANISATIE	5
B.1.1. Algemeen	5
B.1.2. Medisch adviescomité	5
B.2. PERSONEEL	6
B.2.1. Verantwoordelijke geneesheer	6
B.3. KWALITEITSZORG	7
B.3.1. Verantwoordelijke voor de kwaliteit	7
B.3.3. Procedurehandboek	7
B.3.4. Algemene documentatie, dossier en register	8
B.3.4.1. Algemene documentatie	8
B.3.4.2. Dossier	9
B.3.4.3. Register van transplantaties	9
B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK	10
B.4.1. Lokalen	10
B.4.1.2. Controle op lucht- en omgevingskwaliteit in bewerkingszones	10
SECTIE C: DOSSIERBEHEER	11
C.2. SAMENSTELLING VAN HET DOSSIER	11
C.2.1. Inhoudelijke vereisten	11
C.2.1.1. Algemeen	11
C.2.1.2. Informatie betreffende de donor en het verkrijgen van menselijk materiaal	11
C.2.1.3. Informatie betreffende de bewerking, de preservatie en het bewaren van cellen	12
C.2.1.4. Informatie betreffende het testen van donoren, en cellen	12
C.2.1.5. Informatie betreffende de eindbestemming van cellen	13
SECTIE D: VERKRIJGEN VAN cellen: DONATIE, DONORSCREENING EN PRELEVATIE	14
D.2. ETHISCHE BESCHIKKINGEN	14
D.2.1. Uitdrukking van de toestemming van de donoren	14
D.2.1.1. Overleden donor	14
D.2.1.2. Donor van hematopoïetische stamcellen (HSC)	14
D.2.1.3. Documentatie betreffende de toestemming	14
D.2.2. Anonimiteit	14
D.3. CRITERIA VOOR DONORSELECTIE	14
D.3.1. Algemeen	14
D.3.3. Uitsluitingscriteria van donaties	15
D.3.3.1. Overleden donoren	15
D.3.3.2. Donoren	15
D.3.3.2.1. Donatie voor allogeen gebruik	15
D.3.4. Klinisch onderzoek	15
D.4. SEROLOGISCHE TEST VOOR VIRUS- EN SYFILISVEILIGHEID	16
D.4.1. Algemeen	16
D.4.2. Minimale vereisten inzake serologische testen:	16
D.4.2.1. Allogene donatie	16
D.4.2.1.3. Donoren	16
D.4.2.2. Autologe donaties	17
D.4.4. Leeftijdsgrenzen	17
D.5. PRELEVATIE	17

D.5.1.4. Prelevatieprocedure van weefsel of cellen	17
In dat opzicht:	18
D.5.2. Prelevatie bij levende donoren	18
D.5.3. Prelevatiedossier	19
D.6. VERPAKKING EN TRANSPORT NAAR DE WEEFSEL- EN CELLENBANK	20
D.6.2. Transport	20
D.6.2.1 Transportmodaliteiten van gepreleveerd menselijk materiaal	20
D.6.2.2. Etikettering van de primaire verpakking (zie bijlage I)	20
D.6.2.3. Etikettering van de externe transportcontainer (zie bijlage II)	20
SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN CELLEN	21
E.1. BEWERKING VAN CELLEN	21
E.1.2. Bewerkingsprocedures	21
E.1.3. Bewerkingsmedia en bijkomende therapeutische producten	23
E.2. BEWAREN EN OPSLAG VAN CELLEN	23
E.2.1. Algemeen	23
E.2.5. Verpakking of primaire eindverpakking	24
E.2.5.1. Fysische eigenschappen	24
E.2.5.2. Integriteit, non-toxiciteit en steriliteit	24
E.2.5.3. Etikettering van de primaire eindverpakking van weefsels en cellen (zie bijlagen I -II)	24
E.2.6. Het bewaren en quarantaine	24
E.2.6.2. Redenen voor quarantaine	24
E.2.7. Afgekeurde cellen	25
SECTIE F: SECURISATIE VAN CELLEN	26
F.1. MICROBIOLOGISCHE VEILIGHEID VAN CELLEN	26
F.1.1. Algemeen principe	26
F.1.2. Microbiologische testen	26
F.3. VEILIGHEID TEN OPZICHTE VAN PRIONEN VAN CELLEN	26
F.3.1. Algemeen principe	26
F.3.2. Screening voor prionen	26
F.3.3. Modaliteiten voor de securisatie ten opzichte van prionen	26
SECTIE G: VRIJGAVE VAN CELLEN	27
G.1. Definitie en elementen voor de vrijgave van cellen	27
SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN- EN UITVOER VAN CELLEN	28
H.1. DISTRIBUTIE VAN CELLEN	28
H.1.2. Transport van cellen	28
H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van cellen	28
H.1.2.2. Etikettering van de primaire eindverpakking (zie bijlage I)	29
H.1.2.3. Etikettering van de externe transportcontainer (zie bijlage II)	29
H.1.3. Begeleidend dossier van cellen	29
H.2. IN- EN UITVOER VAN CELLEN	30
H.3. TERUGGROEPING EN TERUGKEER VAN CELLEN	30
H.3.2. Terugkeer van (niet gebruikte) cellen	30
SECTIE I: TRANSPLANTATIE EN OPVOLGING	31
I.2. GEGEVENS BETREFFENDE DE OPVOLGING VAN DE TRANSPLANTATIE	31
I.2.1. Klinische opvolging van de ontvanger	31
I.3. Klinische opvolging van de allogene donor	31
3. BIJLAGEN	32
4. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	32

1. INLEIDING

Deze specifieke kwaliteitsnormen 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, het verkrijgen, 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 elk type weefsel en cellen waarvoor een weefsel- en cellenbank een erkenning in België kan bekomen, worden in een tweede publicatie opgenomen, met als titel **“Specifieke kwaliteitsnormen”** voor elk type bedoelde weefsel en cellen, in dit geval hematopoïetische stamcellen.

Gelijkaardig bestaan er ook specifieke kwaliteitsnormen voor navelstrengbloed waarin de specifieke aanbevelingen voor deze soort van banking opgenomen zijn.

In geval van 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” voor elk type weefsel en cellen hebben de vereisten van de specifieke normen de overhand op de gemeenschappelijke normen.

2. SPECIFIEKE KWALITEITSNORMEN

SECTIE B: ALGEMENE ORGANISATIE EN LOGISTIEK VAN EEN WEEFSEL- EN CELLENBANK

B.1. ALGEMENE ORGANISATIE

B.1.1. Algemeen

Een weefsel- en cellenbank wordt erkend voor een bepaald type weefsel en cellen. Deze erkenning kan eventueel specifiek worden beperkt tot bepaalde activiteiten. Een hematopoïetische stamcellenbank maakt deel uit van een ziekenhuis (KB van 15/04/88) en werkt in het kader van een transplantatieprogramma.

In het kader van een hematopoïetische stamcellenbank, zijn de wegneming, de controle, de bewerking, het bewaren en de distributie van eenheden van navelstrengbloed enkel aanvaardbaar om in het kader van een **gerichte familiedonatie** op basis van vooraf bepaalde medische indicaties navelstrengbloed op te slaan. Hierbij moet aan de volgende eisen voldaan zijn:

1. Er moet een formeel medisch voorschrift van de behandelende hematoloog (of kinderarts) van de potentiële ontvanger beschikbaar zijn, op basis van medische indicaties waarbij transplantatie van de hematopoïetische stamcellen aangewezen is.
2. Alle reglementaire eisen en specifieke normen voor navelstrengbloed moeten worden nageleefd.

B.1.2. Medisch adviescomité

Elke weefselbank beschikt over een medisch adviescomité dat medisch-technisch en wetenschappelijk advies kan geven en op die manier de verantwoordelijke geneesheer van de bank kan bijstaan.

Er dient op regelmatige basis overlegd te worden tussen alle verantwoordelijken die aan het transplantatieprogramma deelnemen (wegname, bewerking, bewaring, kwaliteitscontrole van de celproducten, klinisch gebruik van de celproducten, klinische doeltreffendheid van de producten, kwaliteitsmanagement). Dit overleg kan plaatshebben door middel van regelmatige vergaderingen waarvan er steeds notulen worden opgemaakt.

B.2. PERSONEEL

B.2.1. Verantwoordelijke geneesheer

De leiding en de organisatie van de cellenbank wordt toevertrouwd aan een geneesheer die over de nodige kennis en ervaring moet beschikken inzake de door de bank uitgevoerde activiteiten.

Hij moet een praktische ervaring van minimum twee jaar in de relevante domeinen kunnen bewijzen. Deze geneesheer moet voldoende tijd aan de werking van de bank besteden.

De eindverantwoordelijkheid over de hematopoëtische stamcellenbank wordt gedragen door een arts (directeur van de bank).

Het organogram van de cellenbank moet duidelijk aangeven welke personen er voor welke specifieke taken verantwoordelijk zijn.

Hij/zij houdt zich op de hoogte van de recentste stand van de medische wetenschap in de gebieden die de activiteiten van de cellenbank aangaan en hij/zij informeert daarover de geneesheren die de prelevaties verrichten of de cellen gebruiken.

In geval van tijdelijke afwezigheid krijgt een met naam aangeduide vervanger, die over gelijkaardige kwalificaties beschikt, de delegatie van de functies en verantwoordelijkheden van de verantwoordelijke geneesheer van de bank.

De verantwoordelijke geneesheer van een cellenbank waakt onder andere over:

- de goede uitvoering van de handelingen in verband met de donatie, de prelevatie, de controle, de bewerking, het bewaren en de distributie van de cellen binnen de bank, overeenkomstig de nationale reglementaire beschikkingen. Hij is onder andere verantwoordelijk voor de traceerbaarheid;
- de naleving van de technische, ethische en administratieve regels van de activiteit, onder andere betreffende:
 - de goedkeuring van de procedures, het bijwerken ervan en de controle op de toepassing ervan;
 - de opstelling van de kwaliteitszorg en de aanstelling van de verantwoordelijke hiervoor;
 - de controle op de kwaliteit en de veiligheid van de hem toevertrouwde prelevaties;
 - het vrijgeven van cellen;
 - de distributie en aflevering van cellen.

- de relaties met de prelevatieplaatsen en -teams buiten de bank en met de transplantatieafdelingen en -teams;
- het opstellen van een jaarverslag omtrent de activiteiten van de cellenbank dat hij/zij elk jaar aan de Minister richt met eerbiedigen van de vertrouwelijkheid van de gegevens betreffende donoren en ontvangers;
- de notificatie aan de bevoegde nationale overheden van alle voorvallen of ongewenste bijwerkingen en het opsturen van een verslag waarin de oorzaken en ernstige gevolgen geanalyseerd worden.

De voor de cellenbank verantwoordelijke geneesheer kan cellen van een buitenlandse cellenbank invoeren voor zover hij erkend is voor dit type cellen en dat deze bank identieke of gelijkwaardige criteria hanteert als de Belgische normen. De goedkeuring van de ingevoerde cellen gebeurt onder zijn eigen verantwoordelijkheid.

Cellen die niet aan deze criteria zouden beantwoorden, mogen uitzonderlijk worden ingevoerd met de toestemming van de transplanterende arts, de directeur van de bank en de patiënt. Dit akkoord moet gedocumenteerd worden.

De eventueel te delegeren taken van de verantwoordelijke geneesheer worden expliciet vermeld in het KB van 15/04/88, (BS 29.04.88).

B.3. KWALITEITSZORG

B.3.1. Verantwoordelijke voor de kwaliteit

Een persoon, onafhankelijk van de productie, moet als verantwoordelijke voor de kwaliteit worden aangesteld. Wanneer een bank deel uitmaakt van een grotere organisatie met eigen kwaliteitsafdeling, kan de verantwoordelijkheid voor de kwaliteit door een persoon van deze afdeling worden verzekerd.

Bij de algemene organisatie van de stamcellenbank kunnen eventueel meerdere medewerkers betrokken zijn. Deze kunnen /zullen supervisie krijgen van een kwaliteitscoördinator aangesteld door de instelling.

B.3.3. Procedurehandboek

De cellenbank moet een handboek met standaard praktijkvoorschriften (SOP's) bijhouden, waarin alle aspecten van de activiteiten waarvoor zij erkend is (onder andere inzake donatie, donorscreening, prelevatie, codering, preparatie, laboratoriumonderzoeken, preservatie, transport en distributie) duidelijk gedefinieerd en omschreven worden. Ook de aspecten betreffende de kwaliteitscontrole en de kwaliteitszorg worden hierin opgenomen.

Er moet tevens een procedure bestaan die beschrijft hoe een SOP wordt opgemaakt, goedgekeurd, ingevoerd, herzien en eventueel gewijzigd. Alle SOP's worden volgens een standaard formaat opgesteld en op gestandaardiseerde wijze geïdentificeerd.

In elke SOP dienen volgende punten vermeld te worden (indien van toepassing):

- doelstelling van de procedure
- materiaal en benodigdheden
- verwachte en aanvaardbare resultaten
- beschrijving van de procedure (stapsgewijs)
- vermelding van aanverwante SOP's
- bibliografische referentielijst
- goedkeuring door verantwoordelijke (bij opstelling en nadien regelmatig)
- kopijen van bijhorende aanvraagformulieren, werkbladen, verslagen, etiketten.

Elke procedure wordt regelmatig herzien en gecontroleerd en zo nodig aangepast. Alle herzieningen worden gedocumenteerd, gedateerd en voor goedkeuring getekend. Een historiek van de vorige versies moet toelaten zich ervan te vergewissen dat alleen de laatste bijgewerkte versie wel van toepassing is.

De vorige versies moeten minstens 10 jaar bijgehouden worden

Exemplaren van de versie die van toepassing is van deze handleiding moeten ter beschikking staan van het personeel van de cellenbank.

B.3.4. Algemene documentatie, dossier en register

B.3.4.1. Algemene documentatie

De cellenbank moet over een algemene documentatie beschikken met tenminste:

- documenten met de omschrijving van de bankorganisatie. De stamcellenbank dient te beschikken over een kwaliteitshandboek en een duidelijk gedefinieerd organogram;
- de functieomschrijvingen van het personeel;

In deze fiches dient volgende informatie te worden opgenomen:

- basisvorming + specialisatie(s)
- bekwaamheid voor alle uit te voeren taken
- bevestiging van bekwaamheid (jaarlijks)
- bijscholing en (her)training

- de technische dossiers betreffende elk materiaal en elke uitrusting wanneer ze de kwaliteit of veiligheid van cellen beïnvloeden;
 - o met de bijsluiter en referenties van de fabrikant
 - o het kwalificatiedossier
 - o conformiteitscertificaten
 - o de technische en onderhoudsfiche; de registratie van de onderhoudsgegevens (logboek)
- de technische dossiers en specificaties betreffende alle bijkomende therapeutische producten;
- het kwaliteitshandboek;
- het handboek met standaard praktijkvoorschriften (SOP);
- de registraties met betrekking tot de kwaliteitszorg en de kwaliteitscontroles.

B.3.4.2. Dossier

De cellenbank moet over een dossier beschikken voor de weefsels en cellen die zij verkrijgt, controleert, bewerkt, bewaart en distribueert.

Elke stap van het proces wordt onmiddellijk in het dossier opgetekend.

Het dossier moet toelaten de weefsels en cellen te identificeren, alsmede de gebruikte bijkomende producten, de persoon die elke stap van het proces heeft uitgevoerd en het tijdstip ervan te bepalen. Het omvat ook alle nodige registraties inzake kwaliteit. Het dossier vermeldt ook de lotnummers en vervaldata van de gebruikte producten.

De algemene richtlijnen en de samenstelling van het dossier worden uitvoerig beschreven in sectie C van huidig document.

B.3.4.3. Register van transplantaties

De cellenbank moet over een register van de ingrepen met greffen beschikken, dat gehouden wordt overeenkomstig art.7, §.5 van het KB van 15 april 1988 houdende de organisatie van de weefselbanken. De stamcellenbank moet over een register beschikken, dat alle uitgevoerde transplantaties met autologe en allogene stamcelproducten uit de bank vermeldt.

Dit register bevat de referentie en het type van de betrokken greffen (autoloog en allogeen), de referenties van de transplantatie-inrichting, de datum en de plaats van de transplantatie evenals de follow-up.

B.4. LOKALEN, UITRUSTINGEN EN LOGISTIEK

B.4.1. Lokalen

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

Wanneer de bereiding van celproducten de blootstelling ervan aan de omgeving met zich meebrengt, moet de bereiding in een werkmilieu met gespecificeerde lucht- en reinheidskwaliteit van minimum graad A met een achtergrondomgeving van graad D gebeuren (Notie van *functionnally closed* systeem).

- De bewerkingszone wordt gesplitst in ruimtes die voldoende groot zijn om etiketteringfouten, verwisselingen, contaminatie of kruiscontaminatie van celproducten te voorkomen.
- Handschoenen en beschermkledij worden gebruikt bij de bewerking van de celproducten. Deze kledij wordt niet buiten de werkzone gedragen.

SECTIE C: DOSSIERBEHEER

C.2. SAMENSTELLING VAN HET DOSSIER

C.2.1. Inhoudelijke vereisten

C.2.1.1. Algemeen

Het dossier dat op de cellenbank wordt bewaard, bevat inlichtingen en gegevens, voor zover ze relevant zijn, betreffende de donor en het verkrijgen van het celtherapie product, de bewerking, de preservatie en het bewaren van de cellen, de controles inzake virologische en microbiologische veiligheid en de distributie van de betrokken celtherapie producten.

Alle relevante gegevens moeten ter beschikking staan van de transplanterende arts, zonder echter inbreuk te maken op de confidentialiteit betreffende de donor.

C.2.1.2. Informatie betreffende de donor en het verkrijgen van menselijk materiaal

- Identificatie van de donor. Een numerisch en/of alfa-numerieke identificatie die toelaat de verplichtingen inzake anonimiteit na te leven wordt toegekend door de cellenbank (cf. § D.6.3.2 “Identificatie van weefsels en cellen”);
- geslacht en leeftijd van de donor;
- **type donor: levende donor (afereze of beenmerg), navelstrengbloed donor;**
- **type donatie: allogeen, autoloog; MUD (Matched unrelated donor), navelstrengbloed, DLI (Donor lymfocyten injectie), afereze of beenmerg;**
- bewijs van *informed consent* (levende donor); niet noodzakelijk het *informed consent* zelf; Het bewijs of attest van het bekomen ervan met de vermelding van de plaats waar het bewaard wordt volstaat, daar het *informed consent* voor een autologe donatie in het patiënten dossier kan opgenomen zijn en voor niet familiale donoren het in een andere cellenbank kan bijgehouden worden;
- identificatie van het afnamecentrum en van de verantwoordelijke persoon voor de afname;
- medische en persoonlijke antecedenten van de allogene donor (afwezigheid van uitsluitingscriteria) (cf. § D.3.3. “Uitsluitingscriteria van allogene donaties”);
- resultaten van het klinisch onderzoek;
- plaats, datum en uur **van einde van de afname;**
- **naam van het celtherapie product;**
- **volume van het celtherapieproduct;**
- **naam en volume of concentratie van de toegevoegde anticoagulantia en additieven.**

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

- Type bewerkte, gepreserveerde en/of bewaarde cellen;
- kwantitatieve en kwalitatieve beschrijving van de bewerkte, gepreserveerde en/of bewaarde cellen;
- datum en uur van elke **kritische** stap in de bewerking en 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 cellen op alle bewerkings- en bewaringsstappen (quarantaine, vrijgegeven voor therapeutisch gebruik, gebruik voor onderzoek *in vitro*,...);
- aard en hoeveelheid van het gebruikte medium voor de eindverpakking, indien van toepassing;
- methodes en registraties betreffende de bewerking van cellen, indien van toepassing:
 - gegevens betreffende de bewerking (preparatie, cultuurtechniek, incubatie, chemische behandelingen...);
 - gegevens betreffende de preservatie (cryopreservatie, verloop van de koelingscurve, ...);
- **resultaten van specifieke kwaliteitsonderzoeken afhankelijk van het type cellen;**
- methodes en registraties betreffende de preservatie van cellen; indien van toepassing:
 - datum en uur van het bewaren;
 - bewaringsmethode;
 - bewaringstemperatuur;
 - vervaldatum;
- identificatie van de weefsels en geprepareerde cellen: identificatiecode van de donatie + code product + splitsingscode (indien van toepassing) (cf. § D.6.3.2 "Identificatie van weefsels en cellen").

C.2.1.4. Informatie betreffende het testen van donoren, en cellen

- **ABO groep, resus D groep bij de eerste autologe afname, bij iedere allogene afname;**
- zwangerschapstest waar nodig;
- serologische bepalingen (HIV 1&2, HBV, HCV) en voor syfilis;
- bijkomende serologische bepalingen, indien relevant;
- serumstaal in de serotheek (wenselijk);
- bacteriologische (aërobe en anaërobe) en mycologische bepalingen.

C.2.1.5. Informatie betreffende de eindbestemming van cellen

- Datum van distributie of aflevering of vernietiging;
- identificatie van de inrichting waar de cellen gedistribueerd of afgeleverd worden;
- in geval van aflevering stelt de cellenbank een procedure op die toelaat om de optekening van de volgende informatie te waarborgen met het oog op de traceerbaarheid van de cellen en de notificatie van ernstige ongewenste voorvallen of bijwerkingen:
 - identificatie van de ontvanger (naam en geboortedatum);
 - identificatie van de transplantatie arts;
 - plaats en datum van transplantatie;
 - **klinische en labo follow-up bedoeld om de kwaliteit van het toegediende product te kunnen opvolgen (eerste resultaten, complicaties en opmerkingen).**

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

D.2. ETHISCHE BESCHIKKINGEN

D.2.1. Uitdrukking van de toestemming van de donoren

D.2.1.1. Overleden donor

Niet van toepassing

D.2.1.2. Donor van hematopoïetische stamcellen (HSC)

Bij HSC donoren dient er een *informed consent* te worden bekomen.

Bij minderjarige of onbekwaamverkleerde meerderjarige donoren of donoren die niet in staat zijn hun rechten zelf uit te oefenen, moet de toelating van de ouders of van de voogd bekomen worden.

D.2.1.3. Documentatie betreffende de toestemming

Het bewijs van de toestemming moet in het donordossier gedocumenteerd worden (zie C2.1.2).

De opslagomstandigheden en opslagduur alsook het eventuele alternatief gebruik van de hematopoïetische stamcellen moeten in de toestemming vermeld worden.

D.2.2. Anonimiteit

Behalve bij autologe donaties moet de anonimiteit tussen de donor en de ontvanger en omgekeerd strikt bewaard blijven. Er kan een afwijking bestaan indien de donor verwant is met de ontvanger.

Een anonieme identificatiecode van de donatie van cellen (cf. § D.6.3.2 “Identificatie van weefsels en cellen”) moet daarentegen de anonimiteit en de traceerbaarheid bij niet verwante allogene donaties verzekeren.

D.3. CRITERIA VOOR DONORSELECTIE

D.3.1. Algemeen

De modaliteiten voor het aanvaarden van een potentiële donor moeten collegiaal worden bepaald door het medisch adviescomité.

D.3.3. Uitsluitingscriteria van donaties

D.3.3.1. Overleden donoren

Niet van toepassing

D.3.3.2. Donoren

D.3.3.2.1. Donatie voor allogene gebruik

Aanvullende uitsluitingscriteria voor kinderen

Hierbij wordt verwezen naar criteria voor navelstrengbloedprelevatie en bewaring.

Voor de donatie van hematopoïetische stamcellen worden nadere, specifieke uitsluitingscriteria vastgesteld, zoals:

- a) zwangerschap (behalve broer/zusterdonoren van hematopoïetische voorlopercellen uit beenmerg);
- b) in geval van hematopoïetische voorlopercellen ook de mogelijkheid van overdracht van erfelijke aandoeningen.

D.3.4. Klinisch onderzoek

Voor er gestart wordt met de prelevatie van cellen dient men na te gaan of de donor geen afwijkingen vertoont die suggestief zijn voor uitsluitingscriteria, of sporen van infectie of trauma op de plaats van prelevatie, welke de kwaliteit van de greffes zou kunnen schaden. Indien er evenwel op het moment van de donatie afwijkingen worden vastgesteld, kan de prelevatie toch doorgaan, tenzij deze de gezondheid van de donor in het gedrang zou brengen. De verantwoordelijke van de cellenbank moet in dit geval contact opnemen met de arts die de transplantatie van cellen zal uitvoeren, om hem over de mogelijke problemen in te lichten en te overleggen over de wenselijkheid van de donatie.

D.4. SEROLOGISCHE TEST VOOR VIRUS- EN SYFILISVEILIGHEID

D.4.1. Algemeen

1. De gebruikte serologische testen zijn medische hulpmiddelen voor in vitro diagnose ofwel met EG label ofwel daartoe gevalideerd. Deze testen dienen te gebeuren in een hiertoe erkend laboratorium.
2. De biologische onderzoeken worden op een bloedmonster van de donor uitgevoerd.
3. Bij pasgeboren donoren zullen de serologische testen bij de donatie worden uitgevoerd en de tweede serologie later bij de moeder van het kind.

D.4.2. Minimale vereisten inzake serologische testen:

D.4.2.1. Allogene donatie

D.4.2.1.3. Donoren

Bij afname van stamcellen uit beenmerg en perifeer bloed worden de bloedmonsters voor de testen binnen maximaal 30 dagen voor de donatie afgenomen.

De minimale serologische vereisten zijn:

1. **anti-HIV1 en 2**: een positieve test is een reden tot uitsluiting.
2. **hBs Ag**: een positieve test is een reden tot uitsluiting.
3. **anti-HBc**: als de HBs Ag test negatief is en de anti-HBc positief wordt een anti-HBs bepaald. Is deze laatste test ook positief, dan kan men aannemen dat de donor hersteld is van een vroegere infectie en kan het weefsel bijgevolg worden gebruikt. Is anti-HBs daarentegen negatief of twijfelachtig dan dient men de donor uit te sluiten.
4. **anti-HCV**: een positieve test is een reden tot uitsluiting.
5. **syfilistest**: een positieve serologische test die bevestigd wordt, vormt een reden van uitsluiting.
6. **anti-CMV**: een positieve test is geen reden tot afkeuring van het weefsel. Deze informatie moet wel ter beschikking zijn voor de transplantatiearts.

De HIV en HCV serologie moet na 6 maanden worden gecontroleerd indien het gepreleveerd materiaal langer bewaard wordt . In geval van vroegtijdig gebruik moet een controle door middel van NAT worden uitgevoerd.

7. Bijkomende testen:

- In bepaalde omstandigheden moeten bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd afhankelijk van een bijzondere blootstelling aan risico's van de donor (malaria, *Trypanosoma cruzi*, rabiës, ...) of van specifieke kenmerken van de weefsels (CMV, toxoplasmose, EBV, ...).
- anti-HTLV1/ 2 antilichamen bepaling is aanbevolen bij vermoedelijke risicodonoren.

Voor de donoren van hematopoïetische stamcellen die niet aan de criteria onder 1 tot 5 voldoen, moeten de risico-evaluatie, de aanvaarding door de donor en alternatieve oplossingen door het medisch adviescomité worden beoordeeld. Specifieke procedures moeten worden uitgewerkt in geval een dergelijke donor wordt aanvaard.

Elke afwijking wordt aan de donor meegedeeld en de aanbevelingen voor de follow-up zullen in zijn dossier moeten worden opgenomen.

D.4.2.2. Autologe donaties

Bij levende autologe donoren dienen dezelfde (serologische) controles te worden uitgevoerd als bij een allogene donor.

Positieve resultaten brengen echter geen uitsluiting van deze weefsels en cellen met zich mee maar een opslagsysteem moet zo worden opgericht dat kruiscontaminatie niet kan voorkomen.

D.4.4. Leeftijdsgrenzen

Maximum- en minimumgrenzen zijn niet van toepassing, zo lang de preleverende arts oordeelt dat een mogelijke donatie geen risico vormt voor de donor.

D.5. PRELEVATIE

D.5.1.4. Prelevatieprocedure van weefsel of cellen

De persoon of de personen die overgaan tot het wegnemen van cellen moeten over de nodige kennis en ervaring ter zake beschikken in functie van de specifieke aard van de weggenomen cellen.

Standaardpraktijkvoorschriften (SOP's) voor het wegnemen van cellen moeten ervoor zorgen dat de kenmerken van deze cellen behouden blijven met het oog op hun uiteindelijke bestemming en dat de risico's van microbiologische besmetting en de risico's die verbonden zijn met overdraagbare ziektes tot een minimum worden herleid.

Elke bijzondere omstandigheid of elk incident tijdens de prelevatie waarbij de kwaliteit van de gepreleveerde cellen kan worden beïnvloed, wordt gerapporteerd en door de verantwoordelijke geneesheer van de betrokken cellenbank geanalyseerd en indien nodig ook door het medisch adviescomité.

Maatregelen moeten worden genomen om de veiligheid van de levende donor te waarborgen en om de risico's van besmetting en van infectie door overdraagbare ziekten tot een minimum te herleiden.

In dat opzicht:

Worden aangepaste zones vastgelegd voor de prelevatie van celtherapieproducten, voor de opslag van afgenomen producten, uitrusting en niet-herbruikbaar materiaal.

De bewerkingszone wordt in zones van voldoende omvang onderverdeeld om etiketteringfouten, verwarring, contaminatie of kruiscontaminatie van celproducten te vermijden.

Een aangepaste ruimte voor het onderzoek en de evaluatie van donoren/patiënten wordt voorzien.

Aangepaste zones voor de bereiding en de opslag van de nodige reagentia en uitrusting voor het uitvoeren van de prelevaties worden voorzien.

De prelevatieplaats omvat de nodige verlichting, verluchting en sanitaire installaties om het binnenbrengen, de overdracht en de verspreiding van infecties te voorkomen.

De geschikte uitrusting voor het uitvoeren van de procedures moet ter plaatse aanwezig zijn.

Een proces van controle van de opslagruimten wordt opgesteld om etiketteringfouten, verwarring, contaminatie of kruiscontaminatie van celproducten tijdens de quarantaine, vóór het ter beschikking stellen of tijdens het vervoer naar het laboratorium van bewerking te voorkomen; dit geldt eveneens voor de niet-conforme producten.

Bij dringend geval moet de donor over zorgverlening in intensieve dienst en/of een afdeling voor spoedgevallen kunnen genieten.

D.5.2. Prelevatie bij levende donoren

Geschreven criteria voor de selectie, de evaluatie en de opvang van donoren door gekwalificeerd personeel, worden opgesteld.

Procedures voor de evaluatie van donoren van celproducten worden opgesteld om de veiligheid van donoren en producten te vrijwaren.

De donor van celproducten wordt geëvalueerd naar mogelijke risico's in verband met de prelevatie, waaronder:

- de noodzaak van het voorafgaandelijk plaatsen van een centraal veneuze katheter en/of een mobilisatieprocedure voor het preleveren van cellen van perifere bloed;
- anesthesie voor prelevatie van beenmerg;
 - risico gekoppeld aan de donatie en *informed consent* worden gedocumenteerd.

Indien beroep gedaan wordt op een donor die niet beantwoordt aan de door het programma bepaalde criteria (zie D.4.2.1.3.), worden de redenen voor de donorselectie door de verantwoordelijke verantwoordelijk voor de transplantatie gedocumenteerd.

De medische gegevens betreffende de donor, die betrekking hebben op de veiligheid van de prelevatie worden schriftelijk medegedeeld aan het personeel dat voor de prelevatie zorgt.

Procedures worden opgesteld om de ontvanger tegen de risico's van overdraagbare ziekten bij de donor te beschermen.

Schriftelijke procedures omschrijven alle stappen van de screening, testen en het vaststellen van de aanvaardbaarheid van de donor.

D.5.3. Prelevatiedossier

Naast de testen zoals bepaald in punt D.4.2.1.3. wordt het risico van overdracht van infectieuze agentia door allogene donoren geëvalueerd op basis van de anamnese, het klinisch onderzoek en de gegevens uit het medisch dossier.

De anamnese betreft minimum de volgende punten:

Vaccinatiegeschiedenis, reizen, transfusiegeschiedenis, vragen ter identificatie van personen met hoog risico van overdracht van infectieziekten, vragen ter identificatie van personen die genetische ziekten zouden kunnen overdragen, vragen ter identificatie van risicopersonen voor de overdracht van een hemopathie, een kwaadaardige aandoening of een immunologisch probleem...

Allogene donoren worden voor CMV getest (tenzij vroeger positief getest).

Allogene donoren ondergaan minstens twee typeringen voor HLA- A, B, DR door een laboratorium dat een ASHI, EFI of gelijkgestelde accreditatie bezit.

Allogene donoren worden naar de compatibiliteit van hun rode bloedcellen getest indien aangewezen.

De donor zal bevestigen dat de verstrekte informatie correct is of in eer en geweten gegeven is.

De prelevatieprocedure wordt in verstaanbare termen aan de donor uitgelegd en omvat informatie over:

- de risico's en significante voordelen van deze procedure
- de uitgevoerde testen om de gezondheid van donor en ontvanger te beschermen
- het recht van de donor kennis te nemen van de resultaten van deze testen
- de oplossingen of alternatief aan de donatie
- de andere donatiemodaliteiten
- de donor krijgt de gelegenheid om vragen te stellen en heeft het recht om de donatie te weigeren.

De toestemming wordt door een geneesheer of een andere gezondheidswerker die met dergelijke procedure vertrouwd is, bekomen en gedocumenteerd.

De allogene donor geeft op voorhand zijn toestemming om de nodige medische informatie aan de implantatiegeneesheer en aan de ontvanger, indien nodig, mede te delen.

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

D.6.2. Transport

D.6.2.1 Transportmodaliteiten van gepreleveerd menselijk materiaal

De keuze van de transportwijze van gepreleveerd menselijk materiaal gebeurt volgens de algemene reglementeringen op het transport.

Het transport van cellen gebeurt volgens een gevalideerde procedure volgens de veiligheids- en bewaarcriteria van het bewerkingslaboratorium.

Indien de temperatuur tijdens het transport op een bepaalde waarde moet blijven, dient de controle op het behouden ervan op voorhand gevalideerd te worden.

D.6.2.2. Etiketgeving van de primaire verpakking (zie bijlage I)

D.6.2.3. Etiketgeving van de externe transportcontainer (zie bijlage II)

SECTIE E: BEWERKING, BEWAREN EN OPSLAG VAN CELLEN

E.1. BEWERKING VAN CELLEN

E.1.2. Bewerkingsprocedures

- Het kwaliteitsborgingprogramma zal procedures bevatten voor het beheren van de producten met positieve resultaten voor merkers voor overdraagbare besmettelijke aandoeningen en tenminste de volgende punten bevatten:
 - o etikettering en documentatie
 - o vrijgave van het product, ook de identificatie van de personen die vrijgeven en de vrijgavecriteria.
 - o onderzoek naar de oorzaak van de contaminatie
 - o notificatie door/aan de transplanterende arts of door/aan het prelevatiecentrum afhankelijk van het geval.
 - o notificatie aan de ontvanger vóór de infusie
 - o follow-up van de ontvanger
 - o follow-up van de donor indien nodig
 - o verslag aan de bevoegde overheden indien van toepassing.
- de uitrusting, het materiaal en de gebruikte reagentia voor de bereiding van celproducten worden zodanig aangewend dat verwisselingen, contaminatie en kruiscontaminatie voorkomen worden en dat de functie van de producten of hun integriteit niet in gevaar wordt gebracht;
- materiaal en reagentia die bij de bereiding, analyses, cryopreservatie, opslag en toediening van producten worden gebruikt, worden bij de geschikte temperatuur in een beveiligde en propere zone op oordeelkundige manier opgeslagen;
- al het materiaal en de reagentia die in contact komen met celproducten tijdens de bereiding, cryopreservatie, opslag en toediening zijn steriel en van geschikte kwaliteit voor hun gebruik en moeten traceerbaar zijn. Er wordt aanbevolen een conformiteitscertificaat voor elk lot op te vragen;
- reagentia die niet voor het humaan gebruik geschikt zijn, moeten voor het voorziene gebruik gevalideerd worden;
- het materiaal of de instrumenten, die niet voor eenmalig gebruik zijn, worden gereinigd en gesteriliseerd volgens een gevalideerde procedure voor de verwijdering van infectieuze agentia;

- reiniging, ontsmetting en omgevingsparameters worden gedocumenteerd evenals de inspectie van de systemen voor omgevingscontrole om de aangepaste voorwaarden voor een correcte werking te waarborgen;
- het verslag van reinigings- en ontsmettingsactiviteiten bestemd om contaminatie te voorkomen, worden gedurende 10 jaar na de bewerking van de producten bewaard;
- het kwaliteitsborgingsysteem omvat een procedure voor de controle van de inventaris betreffende reagentia, materiaal, etiketten, producten en productmonsters;
- een systeem zal worden uitgewerkt om al het materiaal, reagentia en etiketten die voor het bereiden van celproducten worden gebruikt op éénduidige manier te identificeren;
- elk gebruikt reagens voor de bereiding en de toediening van celproducten wordt bij de ontvangst onderzocht om eventuele beschadigingen of contaminatie op te sporen;
- de verantwoordelijke van het laboratorium bepaalt de testen en procedures voor de evaluatie en het testen van celproducten om hun veiligheid, leefbaarheid en integriteit te waarborgen en om te bevestigen aldus dat de producten aan de voorafbepaalde specificaties voor vrijgave beantwoorden. De resultaten van de testen en procedures maken integraal deel uit van het permanent dossier van de bereide producten;
- de vereiste opsporingstesten van infectieuze agentia worden uitgevoerd volgens de vigerende wetten in erkende laboratoria overeenkomstig methodes die door de bevoegde overheden worden erkend;
- de andere in deze normen vereiste testen die niet door de bank worden uitgevoerd, worden door een erkend laboratorium verzekerd;
- als testen uitgevoerd worden in het laboratorium dat instaat voor de bereiding van celproducten zal de bevoegdheid van het laboratorium worden bevestigd volgens een procedure die door de directeur bepaald worden. De resultaten worden door de Directeur van het laboratorium herzien en de conclusies met het team;
- de celtherapieproducten die niet aan de vrijgavecriteria of aan de criteria voor de donoraanvaardbaarheid beantwoorden, uitsluitend verdeeld worden als de dringende nood aan deze producten gedocumenteerd werd. Deze documentatie zal ten minste de goedkeuring van de clinicus die de ontvanger verzorgt en van de directeur van het laboratorium of van een andere aangestelde geneesheer bevatten;
- de notificatie van de resultaten van testen van niet-aanvaardbare donoren aan de clinicus die de ontvanger verzorgt zal gedocumenteerd worden;
- de bereidingsmethodes maken gebruik van aseptische technieken en de producten worden zo behandeld dat het risico op kruiscontaminatie zoveel mogelijk wordt beperkt;
- de doeltreffendheid van de maatregelen ter preventie van contaminaties en kruiscontaminaties wordt gecontroleerd en onder toezicht gehouden;

E.1.3. Bewerkingsmedia en bijkomende therapeutische producten

Indien specifieke media die rechtstreeks in contact komen met de weefsels en cellen tijdens de bewerking, worden aangewend of indien bijkomende therapeutische producten aan de weefsels en cellen worden toegevoegd, moeten de keuze van deze media en producten, hun kenmerken, hun oorsprong en hun controle, hun lotnummer en hun vervaldatum, de aseptie- en etiketteringregels in schriftelijke standaard praktijkvoorschriften (SOP) vastgelegd worden en in de documentatie van de desbetreffende bewerkingsstappen vermeld worden.

E.2. BEWAREN EN OPSLAG VAN CELLEN

E.2.1. Algemeen

De gekozen bewaringsmethode moet geschikt zijn om de eigenschappen en de kwaliteit van de cellen te bewaren.

De opslagtoestellen moeten worden uitgerust met een meting-, registratie en alarmsysteem voor alle kritische parameters, met name de temperatuur, het niveau van de vloeibare stikstof. De registraties zullen bij de periodieke inspecties ter beschikking staan. Een back-up procedure moet in geval van defect van het opslagsysteem opgesteld worden.

De opslagplaatsen zullen zodanig worden georganiseerd dat verwisselingen, beschadigingen, contaminatie of kruiscontaminatie of ongeschikt gebruik van de producten vermeden worden.

De veiligheid van de producten moet worden gewaarborgd:

- substanties die de celtherapieproducten zouden kunnen aantasten, worden afzonderlijk hiervan opgeslagen;
- voor in vloeibaar stikstof ondergedompelde producten worden procedures uitgewerkt om het kruisbesmettingsrisico tot een minimum te herleiden.

De opslaginstallaties voor celproducten houden de producten in quarantaine tot de procedure om de donor te aanvaarden afgewerkt is.

De quarantaineproducten zijn gemakkelijk herkenbaar en zodanig opgeslagen dat kruiscontaminaties en ongeschikt gebruik ervan worden voorkomen.

E.2.5. Verpakking of primaire eindverpakking

E.2.5.1. Fysische eigenschappen

De verpakking (invrieszak) moet van die aard zijn dat ze bestand is tegen de toegepaste bewerkingstechnieken (bv. sterilisatie) en de bewaaromstandigheden, en gevalideerd is voor het desbetreffende doel.

E.2.5.2. Integriteit, non-toxiciteit en steriliteit

Men gebruikt steeds gesteriliseerd verpakkingsmateriaal waarvan de integriteit en de non-toxiciteit voor de bewaringsduur gewaarborgd zijn en men past bewaar- en opslagvoorwaarden toe die specifiek zijn voor de bewaarde cellen.

Men gebruikt een dubbele verpakking om de integriteit en/of de veiligheid van de externe oppervlakte van de interne container te waarborgen. De buitenste zak is niet steriel.

Als dit om specifieke technische redenen niet het geval is moet de verantwoordelijke arts hiervan op de hoogte worden gebracht.

E.2.5.3. Etikettering van de primaire eindverpakking van weefsels en cellen (zie bijlagen I -II)

E.2.6. Het bewaren en quarantaine

E.2.6.2. Redenen voor quarantaine

De redenen waarvoor cellen in quarantaine moeten worden geplaatst, zijn de volgende:

- cellen die niet aan de vrijgavecriteria beantwoorden;
- cellen waarbij de bewerking nog niet beëindigd is omdat bepaalde stappen in de bewerking slechts af en toe gebeuren. In afwachting van het invriesproces moet elk product van een dubbele verpakking worden voorzien.

De cellen die ongebruikt terugkomen, moeten gescheiden bewaard worden in afwachting van een beslissing over het al dan niet opnieuw opnemen in de voorraad. Een gedocumenteerd systeem op basis van precieze criteria voor de behandeling en het opnieuw in voorraad nemen van deze cellen moet worden voorzien.

E.2.7. Afgekeurde cellen

De cellen die om één of andere reden afgekeurd werden, moeten gescheiden van alle andere weefsels bewaard worden en vernietigd worden volgens de voorziene procedure voor het opruimen van menselijk afval.

Ze kunnen echter gescheiden bewaard worden en duidelijk gemerkt, zodat hun gebruik voor menselijke toepassing niet mogelijk is als:

- ze onontbeerlijk zijn als controlemateriaal bij de preparatie van bepaalde cellen (bv. controleweefsel tijdens cryobewaring); dit wordt dan expliciet vermeld in het procedurehandboek;
- ze noodzakelijk zijn voor de interne controle van de kwaliteit van de desbetreffende cellen door de cellenbank; dit wordt dan in het dossier van de geweigerde cellen vermeld;
- ze noodzakelijk zijn voor wetenschappelijk onderzoek. De toestemming van de donor is vereist voor dit specifiek gebruik en het onderzoeksprotocol moet dan goedgekeurd zijn door een erkend ethisch comité dat de gebruiksbeperkingen ervan bepaalt.

SECTIE F: SECURISATIE VAN CELLEN

F.1. MICROBIOLOGISCHE VEILIGHEID VAN CELLEN

F.1.1. Algemeen principe

De microbiologische veiligheid van cellen berust voornamelijk op:

1. donorselectie (zie secties D.3. en D.4.)
2. prelevatie (zie sectie D.5.)
3. opslag (zie sectie E.2.1.)
4. transport (zie sectie H.1.2.1.)
5. bewerking (zie sectie E.1.2.)

F.1.2. Microbiologische testen

In geval van positieve cultuur wordt het product niet noodzakelijk verworpen. Het is echter nodig de kiem te identificeren en een antibiogram uit te voeren. De informatie moet naar de transplanterende arts worden doorgespeeld.

F.3. VEILIGHEID TEN OPZICHTE VAN PRIONEN VAN CELLEN

F.3.1. ALGEMEEN PRINCIPE

De celveiligheid berust voornamelijk op de donorselectie. Het risico ten opzichte van prioninfecties moet ter gelegenheid van de donorselectie geëvalueerd en gedocumenteerd worden. Het risico van prioninfectie bij de donor zal worden afgewogen tegen het risico van het niet-uitvoeren van de transplantatie.

F.3.2. Screening voor prionen

Niet van toepassing

F.3.3. Modaliteiten voor de securisatie ten opzichte van prionen

Niet van toepassing

SECTIE G: VRIJGAVE VAN CELLEN

Elk dossier wordt door de verantwoordelijke geneesheer of door de aangeduide persoon herzien vooraleer het celproduct vrijgegeven wordt.

G.1. DEFINITIE EN ELEMENTEN VOOR DE VRIJGAVE VAN CELLEN

De vrijgave is afhankelijk van het vaststellen van de conformiteit van cellen met de reglementaire en ethische vereisten, evenals met de vereiste specificaties inzake kwaliteit en veiligheid namelijk voor wat betreft:

- de instemming, de kosteloosheid van de donatie;
- de criteria inzake vertrouwelijkheid van de gegevens en, indien van toepassing de anonimiteit van de donor;
- de klinische en biologische selectiecriteria van de donor;
- de serologische controles;
- de microbiologische controle van de cellen;
- de kwaliteitscriteria van de cellen;
- de conformiteit van de documentatie en de controles bij de verschillende handelingen m.b.t. de afname, de bewerking, de preservatie, de bewaring en distributie overeenkomstig de documentatie-eisen in sectie C;
- de traceerbaarheid.

Wanneer een celproduct niet aan de vrijgave criteria beantwoord, zal de verantwoordelijke arts van de bank een schriftelijke specifieke toestemming voor de uitzonderlijke vrijgave geven. Om een niet-conform product te kunnen gebruiken zal ook de toestemming van de verantwoordelijke arts voor de transplantatie ook in het productdossier gedocumenteerd worden.

Bij de vrijgave van de desbetreffende cellen houdt de quarantaine op. Cellen mogen dan gedistribueerd of vrijgegeven worden met het oog op een toepassing op de mens met een therapeutische doelstelling en/of voor wetenschappelijk onderzoek, indien van toepassing.

Het formele vrijgeven van de betrokken cellen moet gedocumenteerd worden. Dit gebeurt schriftelijk, wordt gedagtekend en ondertekend door de verantwoordelijke geneesheer.

SECTIE H: DISTRIBUTIE, IN- EN UITVOER VAN CELLEN

H.1. DISTRIBUTIE VAN CELLEN

H.1.2. Transport van cellen

H.1.2.1. Voorwaarden voor het transport van cellen

De wijze van transport van het celtherapieproduct wordt gekozen overeenkomstig de algemene reglementering op het transport.

Het transport van cellen gebeurt onder voorwaarden die de veiligheid en de bewaringsvereisten, eigen aan het type cellen verzekeren.

- transportprocedures worden uitgewerkt zodat ze de integriteit van de celproducten en de veiligheid van het personeel te beschermen;
- de primaire verpakking wordt in een verzegelde secundaire verpakking geplaatst om lekken te voorkomen;
- celproducten worden bij een in de procedures bepaalde temperatuur vervoerd;
- producten die naar verre instellingen worden vervoerd, worden in een externe verpakking geplaatst die schokbestendig is, bestand is tegen druk- en temperatuurwijzigingen, tegen perforaties of andere incidenten die tijdens het transport kunnen voorkomen;
- celproducten worden samen met de nodige documenten vervoerd;
- de transporttijd wordt zo kort mogelijk gehouden;
- het celtherapieproduct wordt voor transport in een secundaire, afsluitbare plastic zak verpakt;
- wanneer het celtherapieproduct de bank verlaat dient een geschikte externe transportcontainer gebruikt te worden;
- deze transportcontainer waarborgt de bewaartemperatuur en integriteit van het product gedurende het transport en voorkomt (kruis)contaminatie van het product;
- celtherapieproducten worden getransporteerd in een daartoe gekwalificeerde en gevalideerde transportcontainer. De maximale transportduur wordt vastgelegd op basis van de data bekomen tijdens de kwalificatie en validatie;
- de temperatuur dient continu geregistreerd te worden bij het transport van gecryopreserveerde celtherapieproducten;
- de temperatuurgrenzen voor transport worden bepaald door de artsverantwoordelijk voor de sector “prelevatie” of de sector “bewerking”;
- Voor elk transport van een centrum naar een ander moet beroep gedaan worden op een koerier die alle bovenvermelde criteria waarborgt; een alternatief transport moet worden voorzien in geval van probleem.

Elke transportactiviteit die in onderaanneming wordt uitgevoerd moet in een schriftelijke overeenkomst worden opgenomen.

De plaats, de datum en uur van vertrek en aankomst, de verantwoordelijke voor het transport, de integriteit van de verpakking bij vertrek en aankomst, controle op microbiële contaminatie, de transportcondities, de etikettering, de bijgaande stalen en de begeleidende documentatie en de referenties van de persoon die de weefsels en cellen ontvangt, moeten geregistreerd worden en ter beschikking blijven van de weefsel- en cellenbank.

H.1.2.2. Etikettering van de primaire eindverpakking (zie bijlage I)

H.1.2.3. Etikettering van de externe transportcontainer (zie bijlage II)

H.1.3. Begeleidend dossier van cellen

Naast de informatie vermeld op de etikettering van de verzending worden cellen bij hun distributie steeds vergezeld van een bijsluiter met relevante gegevens omtrent de greffe of onontbeerlijke gegevens voor hun gebruik.

Deze documentatie omvat voornamelijk de gegevens betreffende:

- de gegevens vermeld op het etiket van de primaire verpakking en transportcontainer;
- datum en uur van afname;
- de distributiedatum van cellen;
- de vrijgave;
- een verklaring over de donorgeschiktheid of indien van toepassing:
 - o de reden waarom de donor wordt aanvaard in geval deze niet volledig aan de selectiecriteria beantwoordt;
 - o of de vermelding dat de donorevaluatie nog niet volledig is uitgevoerd, met opgave van de beschikbare en nog ontbrekende elementen van de donorevaluatie alsook de melding dat de behandelende arts hiervan op de hoogte is;
- de omschrijving van de desbetreffende cellen (in het bijzonder kwantitatieve gegevens: volume, nucleated cells, CD34 en/of CD3);
- de gegevens omtrent de virale en microbiologische veiligheid;
- indien van toepassing, de resultaten van RBC compatibiliteitstesten;
- de vermelding dat de testen zijn uitgevoerd door een erkend labo;
- de samenstelling van het bewaarmedium en eventuele aanwezigheid van een potentieel toxisch residu (antibiotica, anticoagulantia, ...);
- de aanbevelingen voor eventuele voorlopige opslag met vermelding van maximale bewaarduur;

- de gebruiksaanwijzingen (opening van de verpakking, ontdooiing en/of reconstitutie, bewerking van weefsels en cellen, ...);
- de omstandigheden en de maximale bewaartermijn na opening van de verpakking.

H.2. IN- EN UITVOER VAN CELLEN

In- en/of uitvoer van cellen zijn de verantwoordelijkheid van de verantwoordelijke arts van de cellenbank. Hij treft alle onontbeerlijke maatregelen, onder andere in verband met de vereisten inzake traceerbaarheid.

In- en uitvoer zijn enkel toegelaten door prelevatie- en/of transplantatiegeneesheren, cellenbanken, instellingen die een toelating hebben voor het wegnemen, bewerken, opslaan, distribueren en/of transplanteren van cellen in het andere land en die ethische normen en waarborgen bieden, vergelijkbaar met deze die van kracht zijn in België.

H.3. TERUGROEPING EN TERUGKEER VAN CELLEN

H.3.2. Terugkeer van (niet gebruikte) cellen

Een document waarin de procedure voor de terugkeer van celtherapieproducten wordt omschreven, moet worden opgesteld.

Teruggestuurde celtherapieproducten worden aanvaard, indien ze aan de volgende criteria voldoen:

1. De primaire verpakking bevindt zich in een ongeschonden toestand.
2. Het celtherapieproduct werd na aflevering binnen de aangegeven temperatuurmarge bewaard en getransporteerd.

Indien niet wordt voldaan aan de criteria onder 1. en 2., zal de cellenbank het product niet aanvaarden, tenzij zijn directeur of diens vertegenwoordiger duidelijk de toestemming geeft om het teruggestuurde product in de inventaris op te nemen, vastgesteld werd dat het product zich in een nog aanvaardbare toestand bevindt.

Die directeur van de cellenbank of diens vertegenwoordiger dienen de geneesheer van de ontvanger te raadplegen omtrent het opnieuw in omloop brengen of het vernietigen van het teruggestuurde product.

De reden van terugkeer, de resultaten van de inspectie bij terugkeer en de maatregelen genomen om de veiligheid en viabiliteit van het celtherapieproduct te garanderen, zullen door de cellenbank gedocumenteerd en bijgehouden worden.

SECTIE I: TRANSPLANTATIE EN OPVOLGING

I.2. GEGEVENS BETREFFENDE DE OPVOLGING VAN DE TRANSPLANTATIE

I.2.1. Klinische opvolging van de ontvanger

De opvolging van het goed aanslaan van de greffe (*engraftment*) moet voor elke transplantatie gedocumenteerd worden (telling van de neutrofielen en van de bloedplaatjes). Het is wenselijk bijkomende gegevens in te zamelen betreffende de klinische opvolging van de ontvanger. Deze gegevens kunnen nuttig zijn in het kader van een retrospectieve evaluatie van de klinische resultaten voor weefsels en cellen die door de bank werden vrijgegeven. Ze kunnen bijgevolg één van de onontbeerlijke elementen zijn voor de validatie en de evaluatie van de procedures inzake bewerking, bewaren en opslag van de bank voor deze cellen.

I.3. Klinische opvolging van de allogene donor

De allogene donor wordt op de hoogte gebracht dat een klinisch en/of biologisch onderzoek mogelijk is als hij dat wenst. Er wordt hem gevraagd om na één week, één maand, één jaar, en 5 jaar na de donatie schriftelijk aan “het transplantatieprogramma” dat de donor opvolgt, te melden of hij klachten heeft in verband met de donatie en of hij een onderzoek wenst.

3. BIJLAGEN

BIJLAGE I: ETIKETTERING VAN CELTHERAPIEPRODUCTE

BIJLAGE II: ETIKETTEN VOOR HET TRANSPORT VAN CELPRODUCTEN

BIJLAGE III: MODIFIED CIRCULAR OF INFORMATION BIOHAZARD AND WARNING LABELS

BIJLAGE IV: MODIFIED CIRCULAR OF INFORMATION BIOHAZARD AND WARNING LABELS

4. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

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

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

ANGENON Elyane*	(verpleegkunde, coordinator van transplantatie – ULB)
BAUDOUX Etienne*	(geneeskunde, celtherapie – ULg) (verslaggever)
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, orthopedisch chirurgie – UCL)
DELLOYE Christian*	(geneeskunde, orthopedisch chirurgie – UCL)
GUNS Johan*	(medisch-sociale wetenschappen – UZ Brussel)
LISMONT Daniel*	(verpleegkunde - KUL)
MUYLLE Ludo*	(geneeskunde, klinische biologie – FAGG Vigilantie UA)
PIRNAY Jean-Paul*	(medische wetenschappen – LabMCT HCB-KA)
VAN GEYT Caroline*	(medisch-sociale wetenschappen – UZ Gent)
VAN RIET Ivan*	(geneeskunde, celtherapie - UZ Brussel)
VAN STEIRTEGHEM André	(voortplantingsgeneeskunde – UZ Brussel)
VANDERKELEN Alain*	(geneeskunde, algemene chirurgie – EHB)
VERBEKEN Gilbert*	(biologie, QA/QC/RA – LabMCT HCB-KA)

De volgende personen werden gehoord:

BILLIET Johan	(AZ Brugge)
BULLIARD Geneviève	(CHNDRF)
DEHENU Dimitri	(AZ Sint Jan – Brugge)
DETRY Gautier	(Notre dame Reine Fabiola)
HUYNH Phuong	(ULB, Bordet)
LAMBERMONT Micheline*	(ULB, Erasme)
LATINNE Dominique*	(UCL)
NOENS Lucien	(UZ Gent)
THEUNISSEN Koen	(Virga Jesse Ziekenhuis Hasselt)
ZACHEE Pierre	(ZNA Antwerpen)

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

BIJLAGE I: ETIKETTERING VAN CELTHERAPIEPRODUCTEN

Elk etiket bevat tenminste de in de volgende tabel uitvoerig beschreven elementen::

Element	Partieel etiket	Etiket op het einde van de afname	Etiket op het einde van de bewerking	Aflevering-etiket	Etiket van de interne transportcontainer
Unieke identificatie	AF	AF	AF	AF	
Naam van het product	AF	AF	AF	AF	
Veranderingen aangebracht aan het product			AF	AF	
Naam en identificatie van de ontvanger	AF (indien van toepassing)	AT (indien van toepassing)	AT (indien van toepassing)	AT	
Identiteit en adres van het afnamecentrum of het register		AT	AT	AC	
Datum, uur waarop de afname beëindigd werd en (indien van toepassing) tijdzone		AT	AC	AC	
Het volume bij benadering		AT	AT	AT	
Naam en volume of concentratie van anticoagulantia en eventuele andere additieven		AT	AT	AT	
Identificatie en (indien van toepassing) naam van de donor		AT	AT	AT	
De aanbevolen opslagtemperatuur		AT	AT	AT	
Etiket Biohazard en/of Warning Labels (zie bijlage III)		AT	AT	AT	AF
Indien van toepassing:					
"Not evaluated For Infectious Substances"		AT	AT	AT	AF
Vermelding "opgelet: "Warning: Advise Patient of Communicable Disease Risks"				AT	
Vermelding: "Opgelet: "Warning: Reactive Test Results for [name of disease agent or disease]"				AT	
Identiteit en adres van het bewerkings- en de distributiecentrum			AT	AT	
Vermelding "Do Not Irradiate"			AT	AF	
Vervaldatum (indien van toepassing)			AC	AT	
Vervaluur (indien van toepassing)			AC	AT	
ABO en Rh van de donor (indien van toepassing)			AC	AT	
Resultaten van de erythrocytaire compatibiliteitstesten (indien van toepassing)				AT	
Vermelding "Properly Identify Intended Recipient and Product"				AT	

Vermelding dat geen leucoreductiefilter moet worden gebruikt				AF	
Vermelding "For Autologous Use Only" (indien van toepassing)				AT	
OF					
Vermelding "For Use By Intended recipient Only" (indien voor allogene ontvanger)				AT	
Vermelding "For Nonclinical Use Only" (indien van toepassing)				AT	
Distributiedatum				AC	

AF=gekleefd, AT=vastgehecht of gekleefd, AC= op een afzonderlijk blad, vastgehecht of gekleefd

BIJLAGE II: ETIKETTEN VOOR HET TRANSPORT VAN CELPRODUCTEN

Elk etiket bevat tenminste de in de volgende tabel uitvoerig beschreven elementen:

Element	Etiket van de interne en externe transportcontainer
Distributiedatum	AF
Vermelding "Do Not X-Ray"	AF
Vermeldingen "Medical Specimen", "Handle with Care"	AF
Voorschriften voor de behandeling van de transportcontainer	AF
Naam, adres, telefoon van de afzende instelling	AF
Naam, adres, telefoon van de instelling van bestemming	AF
Identiteit of functie van de verantwoordelijke persoon voor de ontvangst van de verzending	AF

AF=gekleefd

BIJLAGE III

Modified Circular of Information Biohazard and Warning Labels											
		Title 21 CFR Citation ^F	Status				Product Labels				
			All Screening and Testing Completed	Abnormal Results of Donor Screening	Abnormal Results of Donor Testing	Donor is resident in country on USDA ^E BSE list OR Testing performed in non-CLIA-certified laboratory	Urgent Medical Need	Biohazard Legend [per 21 CFR 1271.3(h)]	For Autologous Use Only	Not Evaluated for Infectious Substances	WARNING Advise patient of communicable disease risks
Donor Eligibility Determination Required [21 CFR 1271.45(b)]											
1	Allogeneic donors with incomplete donor eligibility determination ^{A,B}	1271.60	No	No	No		yes		X	X	
2	Allogeneic donors found ineligible										
	A first-degree or second-degree blood relative ^C	1271.65(b) 1.i	Yes	No/Yes	Yes		N/A	X		X	X
	A first-degree or second-degree blood relative ^C	1271.65(b) 1.i	Yes	Yes	No		N/A	X		X	
	Unrelated donor	1271.65(b) 1.iii	Yes	No/Yes	Yes		Yes	X		X	X
	Unrelated donor	1271.65(b) 1.iii	Yes	Yes	No		Yes	X		X	
	Unrelated donor (U.S. Regulation ^G)		Yes	No	No	Yes	Yes	X		X	
Donor Eligibility Determination Not Required [21 CFR 1271.90(a)]											
3	Autologous donors ^D	1271.90(a)(b)									
	Autologous donor	1271.90(a)(1)(2)	No	No	No			X	X		
	Autologous donor	1271.90(b)(1)(3)	Yes	No/Yes	Yes			X	X		X
	Autologous donor	1271.90(b)(1)(3)	Yes	Yes	No			X	X		
<p>A. The donor eligibility must be finalized during or after the use of the cellular therapy product. The results must be communicated to the treating physician [21 CFR 1271.60 (b)4]</p> <p>B. Abnormal results of any screening or testing requires labeling as in item 2 in this table (21 CFR 1271.65 applies).</p> <p>C. Notification of the recipient's and donor's physicians of abnormal screening and/or testing results is required.</p> <p>D. Any abnormal donor screening or testing results (even though neither screening nor testing is mandated for this group of donors) require appropriate labeling [21 CFR 1271.90 (b)].</p> <p>E. USDA – United States Department of Agriculture.</p> <p>F. USA Federal Register, Code of Federal Regulations, Part 1271, Human Cells, Tissues, and Cellular Based Products, Revised January 1, 2004.</p> <p>G. Applies to any cord blood unit collected, processed, stored, transported or transplanted in the US.</p>											

Modified table from the *Circular of Information for the Use of Cellular Therapy Products*, AABB et al. July 2005
Traduit de FACT-JACIE International Standards Third Edition 19 Feb 2007

BIJLAGE IV

Modified Circular of Information Biohazard and Warning Labels										
Status					Product Labels					
Title 21 CFR Citation	All Screening and Testing Completed	Abnormal Results of Donor Screening	Abnormal Results of Donor Testing	Donor is resident in country on USDA ⁶ BSE list OR Testing performed in non-CLIA-certified laboratory	Urgent Medical Need	Biohazard Legend [Part 1271.3(b)]	For Autologous Use Only	Not Evaluated for Infectious Substances	WARNING Advise patient of communicable disease risks	WARNING Reactive test results for name of disease agent or disease
Donor Eligibility Determination Required [21 CFR 1271.45(b)]										
1	Allogeneic donors with incomplete donor eligibility determination ^a	1271.60	No	No	Yes	X		X		
2	Allogeneic donors found ineligible									
	A first-degree or second-degree blood relative ^c	1271.65(b) 1.i	Yes	No/Yes	Yes	X			X	X
	A first-degree or second-degree blood relative ^c	1271.65(b) 1.ii	Yes	Yes	No	X			X	
	Unrelated donor	1271.65(b) 1.iii	Yes	No/Yes	Yes	X			X	X
	Unrelated donor	1271.65(b) 1.iii	Yes	Yes	No	X			X	
	Unrelated donor (U.S. Regulation ⁶)		Yes	No	Yes	X			X	
Donor Eligibility Determination Not Required [21 CFR 1271.90(a)]										
3	Autologous donors ^b	1271.90(a)(b)								
	Autologous donor	1271.90(a)(1) (2)	No	No	No		X	X		
	Autologous donor	1271.90(b)(1) (3)	Yes	No/Yes	Yes	X	X			X
	Autologous donor	1271.90(b)(1) (3)	Yes	Yes	No	X	X			

A. The donor eligibility must be finalized during or after the use of the cellular therapy product. The results must be communicated to the treating physician [21 CFR 1271.60 (b)(4)].
 B. Abnormal results of any screening or testing requires labeling as in item 2 in this table (21 CFR 1271.65 applies).
 C. Identification of the recipient's and donor's physicians of abnormal screening and/or testing results is required.
 D. Autologous donors require no testing or testing results (even though neither screening nor testing is mandated for this group of donors) require appropriate labeling [21 CFR 1271.90 (b)].
 E. USDA – United States Department of Agriculture.
 F. USA Federal Register, Code of Federal Regulations, Part 1271, Human Cells, Tissues, and Cellular Based Products, Revised January 1, 2004.
 G. Applies to any cord blood unit collected, processed, stored, transported or transplanted in the US.

