



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr 9286

Kwaliteitsnormen voor verschillende types van menselijk lichaamsmateriaal die voor toepassing op de mens bestemd zijn: Cellen

In this science-policy advisory report, the Superior Health Council draws up quality standards for human bodily material, more specifically for cells intended for human applications with the aim of ensuring its safety and good quality

Versie gevalideerd op het College van
Oktober 2016 ¹

I. INLEIDING

De kwaliteitsnormen vormen een geheel van regels inzake goede praktijk met betrekking tot de donatie, de verkrijging, de wegneming, het testen, de bewerking, de bewaring en de distributie van cellen van humane oorsprong en hun afgeleiden voor toepassing bij de mens, zonder enig advies aangaande het wetgevend kader waarin deze producten worden of moeten worden geklassificeerd. Bovendien zijn ook specifieke vereisten die van toepassing zijn op bepaalde types menselijk lichaamsmateriaal (MLM) opgenomen in deze normen.

Deze normen herhalen niet wat reeds vastgelegd staat in de Europese of nationale wetgeving, maar houden er wel rekening mee. Bovendien worden bepaalde elementen die vastgelegd zijn in de wetgeving verder toegelicht of verduidelijkt in deze kwaliteitsnormen. De normen zijn gebaseerd op literatuurgegevens, aanbevelingen van wetenschappelijke organisaties en op *expert opinion*. Ze vormen een aanvulling op de wetgeving voor de instellingen voor MLM en voor de inspecteurs.

De praktijk toont aan dat de weg om cellen voor therapeutische doelen te produceren ons leidt via verschillende wet- en regelgevingen en mogelijks via verschillende actoren. Zo zal de afname van cellen binnen een instelling voor MLM gebeuren, terwijl (delen van) de bereidingsstappen kunnen gebeuren bij deze instellingen voor MLM of bij academische of industriële productie-instellingen om te komen tot producten die vallen onder MLM, ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products*), geneesmiddelen of medische hulpmiddelen. De kwaliteit en beschikbaarheid van de uiteindelijk afgeleverde producten zal afhankelijk zijn van de wijze waarop deze verschillende stappen – elk binnen hun eigen regelgevend kader – uitgevoerd worden.

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

Deze kwaliteitsnormen spreken zich niet uit over het wet- en regelgevend kader waarbinnen een specifieke toepassing valt, maar geven wel aan wat vanuit wetenschappelijk en ethisch oogpunt belangrijke aspecten zijn in verkrijging, bewerking, distributie en toepassing om tot een kwaliteitsvolle en veilige toepassing bij de mens te komen, ongeacht het/de regelgevende kader(s) waarbinnen deze producten zich dan ook mogen bevinden.

In die zin is het ook belangrijk dat deze kwaliteitsnormen niet alleen een aanvulling vormen voor bestaande wet- en regelgeving, maar dat deze ook aangeven wat goede praktijken zijn bij de overgang tussen verschillende wet- en regelgevende kaders, binnen de bereiding van een bepaald product. Bij de verschillende stappen is het immers mogelijk dat bepaalde stappen (vb. verkrijging en eerste verwerking) zich binnen een welbepaald regelgevend kader bevinden, terwijl andere stappen (vb. verdere verwerking, distributie en toepassing) niet noodzakelijk binnen hetzelfde regelgevend kader vallen.

Celtherapieën met cellen van humane oorsprong en hun afgeleiden worden gebruikt voor een zeer diverse groep van toepassingen. Sommige van deze celtypes hebben hun kwaliteit, veiligheid en therapeutische werkzaamheid al jaren bewezen en hun gebruik maakt deel uit van de dagelijkse medische praktijk, zoals chondrocyten, donor lymfocyten, hematopoïetische stamcellen, keratinocyten en epidermale celsuspensies. Andere worden al jaren toegepast binnen het kader van experimentele behandelingen zoals cellen uit pancreatische eilandjes, dendritische cellen, hepatocyten, melanocyten, limbale stamcellen, multipotente mesenchymale stromale cellen en *natural killer cellen* (NK). Meer recent heeft de mogelijkheid om adulte en embryonale stamcellen te laten differentiëren tot gespecialiseerde cellen geleid tot de ontwikkeling van innovatieve celtherapieën binnen de regeneratieve geneeskunde zoals de transplantatie van cardiale stamcellen. Het betreft hier dan ook een niet-limitatieve opsomming van potentiële celtherapieën. Omwille van de grote diversiteit tussen de beschikbare celtherapieën zullen deze kwaliteitsnormen zich toeleggen op de specifieke eisen per type manipulatie. Specifieke eisen per type celtherapie worden voor een aantal celtypes opgesomd in de '*Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application*' (2nd edition, EDQM 2015).

De reproductieve geneeskunde valt niet onder het toepassingsgebied van deze kwaliteitsnormen. De kwaliteitsnormen van deze cellen worden beschreven in het advies 8292 "Kwaliteitsnormen voor reproductieve weefsels en cellen" (2009).

II. METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) en de voorzitter van het domein “Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong” de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een werkgroep opgericht met deskundigen in bewerking en banking van menselijk lichaamsmateriaal alsook *quality assurance and quality control*. De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (peer-reviewed), internationale standaarden FACT-JACIE² alsook op het oordeel van de experten.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

Sleutelwoorden en MeSH *descriptor terms*³

<u>Mesh terms*</u>	<u>Keywords</u>	<u>Sleutelwoorden</u>	<u>Mots clés</u>	<u>Schlüsselwörter</u>
Human “tissues”	“cells” Human body material	Menselijk lichaamsmateriaal	Matériel corporel humain	Menschliches Körpermaterial
Cells	Cells	Cellen	Cellules	Zellen
Quality Control	Quality	Kwaliteit	Qualité	Qualität
	Traceability	Traceerbaarheid	Traçabilité	Rückverfolgbarkeit
	Harvesting	Wegneming	Prélèvement	Entnahme
	Tests	Testen	Tests	Tests
	Processing	Bewerking	Préparation	Aufbereitung
	Storage	Bewaring	Conservation	Einlagerung
	Distribution	Distributie	Distribution	Verteilung
Quality standards	Quality standards	Kwaliteitsnormen	Standards de qualité	Qualitätsstandards

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² FACT-JACIE: *Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy -JACIE*

JACIE: *Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT*

ISCT: *International Society for Cellular Therapy*

EBMT: *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

³ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

Lijst van afkortingen

ATMP	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i> (Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie)
BMI	<i>Body mass index</i>
CJD	<i>Creutzfeldt-Jakob Disease</i>
DMSO	Dimethyl sulfoxide
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ECM	Extracellulaire matrix
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare</i> (Europees Directoraat voor de Kwaliteit van Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten)
EOB	Ernstig Ongewenste bijwerking
EOV	Ernstig Ongewenst Voorval
EU	Europese Unie
FACT	<i>Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy</i>
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
ISCT	<i>International Society for Cellular Therapy</i>
JACIE	<i>Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT</i>
KB	Koninklijk Besluit
MCB	<i>Master Cell Bank</i>
MLM	Menselijk lichaamsmateriaal
NAT	Nucleïnezuur Amplificatie Test
NK cellen	<i>Natural killer cells</i>
SOP	Standaardpraktijkvoorschrift (<i>Standard Operating Procedure</i>)
TSE	<i>Transmissible spongiform encephalopathie</i> (overdraagbare spongiforme encefalopathie)
WCB	<i>Working Cell Bank</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

III. REGELGEVEND KADER

De transplantatie van cellen van humane oorsprong en hun afgeleiden is een sterk evoluerende, maar complexe sector met zeer uitgebreide mogelijkheden voor de behandeling van ziekten en weefseldefecten. Afhankelijk van het bronmateriaal, de complexiteit van het bewerkingsproces en de eigenheid van het eindproduct worden humane cellen en hun afgeleiden in Europa en België geclassificeerd onder diverse wetgevende kaders zoals deze van MLM (humane weefsels en cellen), geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP) en medische hulpmiddelen.

Humane cellen die substantiële manipulaties ondergaan of een andere functie uitoefenen dan hun oorspronkelijke functie, vallen onder de Europese regelgeving 1394/2007 betreffende ATMP.

Deze geneesmiddelen worden onderverdeeld in geneesmiddelen voor genterapie, somatische celtherapie, weefselmanipulatieproducten of gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

De productie volgens een industrieel procedé en het verkrijgen van een gecentraliseerde handelsvergunning voor de ter beschikkingstelling van ATMP's vormen de hoeksteen van de ATMP wetgeving. Wanneer de ATMP's weefsels of cellen bevatten geldt de wet inzake het verkrijgen en het gebruik van MLM met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek (2008) voor de donatie, het verkrijgen en het testen van de weefsels en cellen.

De *banking* en transplantatie van zowel autologe als allogene hematopoïetische stamcellen kunnen vanaf 2018 slechts geattesteerd worden indien de betreffende banken voor MLM geaccrediteerd zijn in overeenstemming met de richtlijnen van de JACIE (KB, 6/12/2012). De normen omvatten alle fasen die betrokken zijn bij de evaluatie en –selectie van de stamceldonor en bij het verkrijgen, bewerken en bewaren alsook bij de klinische transplantatie van hematopoëtische stamcellen uit beenmerg en perifeer bloed. De standaarden zijn onderverdeeld in de volgende categorieën

- A. normen voor het klinisch programma;
- B. normen voor beenmergcollectiefaciliteit;
- C. normen voor aferesecollectiefaciliteit;
- D. normen voor bewerkingslaboratorium;
- E. normen voor etikettering.

De activiteiten die volgens de Belgische wetgeving binnen een bank voor MLM vallen zijn opgenomen in de standaarden van de categorieën B tot en met E.

Gezien de gedetailleerde uitwerking, de reguliere revisie en het internationale draagvlak van de JACIE standaarden, heeft de werkgroep “Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong” van de HGR beslist de categorieën B tot en met E van deze standaarden (i.e. de normen voor beenmergcollectie, aferese, bewerking en etikettering) integraal als specifieke kwaliteitsnormen voor dit type cellen over te nemen.

Om dezelfde redenen werd tevens beslist om de NETCORD-FACT standaarden (voor internationale accreditatie van navelstrengbloedbanken) integraal als specifieke kwaliteitsnormen voor navelstrengbloed te gebruiken.

IV. ALGEMENE KWALITEITSVOORSCHRIFTEN

De taken van de instellingen voor MLM kunnen verschillende activiteiten omvatten afhankelijk van de aard van en het uiteindelijk therapeutisch doel van de cellen. In de regelgeving is gestipuleerd dat de wegname van MLM alsook import van MLM van buiten de Europese Unie (EU) onder de verantwoordelijkheid van een instelling voor MLM vallen. Deze activiteiten zijn bijgevolg de activiteiten die minimaal beheerd worden in het kader van de instelling voor MLM.

Voor de verdere stappen zijn het de toepassing en de specifieke manipulaties van het uiteindelijke product die bepalen binnen welk kader het MLM geproduceerd dient te worden.

De hier vermelde algemene kwaliteitsvoorschriften zijn enkel van toepassing voor de activiteiten die effectief uitgevoerd worden binnen de instellingen voor MLM vooraleer het materiaal overgedragen wordt naar een instelling die daartoe de nodige vergunningen heeft.

1. Kwaliteitsbeheer

De instellingen voor MLM moeten in het kader van een kwaliteitszorgsysteem werken. De kwaliteit is de verantwoordelijkheid van iedereen die bij de processen van de instelling voor MLM een rol speelt. De beheerder vergewist zich van de kwaliteit van het MLM evenals van de kwaliteit en veiligheid van de verrichte handelingen en van het toepassen en onderhouden van het kwaliteitszorgsysteem.

Het kwaliteitszorgsysteem vereist dat alle kritieke processen in schriftelijke standaardpraktijkvoorschriften (SOP's) beschreven worden en overeenkomstig ermee uitgevoerd worden. De doeltreffendheid van het systeem wordt periodiek door de directie van de instelling voor MLM geëvalueerd.

De instellingen voor MLM zullen beroep doen op een kwaliteitscoördinator en/of een kwaliteitsmedewerker. De procedures, apparatuur en materiaal die een invloed kunnen hebben op de kwaliteit en de veiligheid van MLM worden voor het gebruik gevalideerd.

2. Beheerder van het menselijk lichaamsmateriaal

Hij/zij houdt zich op de hoogte van de recentste stand van de medische wetenschap in de gebieden die de activiteiten van de instelling voor MLM aangaan en hij/zij informeert daarover o.a. de personen die de wegnemingen verrichten en/ of de allogrepen gebruiken.

De beheerder van MLM is verantwoordelijk voor de instelling voor MLM en dus voor alle processen die er plaats vinden. Hij/zij kan bepaalde taken delegeren, maar blijft verantwoordelijk. De delegatie kan enkel gebeuren aan personen met een (bio)medische of paramedische opleiding die een vorming gerelateerd aan de gedelegeerde taak genoten hebben. De delegatiemodaliteiten moeten in een procedure worden omschreven.

In geval van tijdelijke afwezigheid van de beheerder krijgt een bij naam aangeduide vervanger, die over gelijkaardige kwalificaties en preferentieel een praktijkervaring inzake beheer van MLM beschikt, delegatie van de functies en verantwoordelijkheden van de beheerder van het MLM van de instelling.

Voortgaand op de wet en de uitvoeringsbesluiten rond MLM (Wet van 19/12/2008 ; KB, 2009), is de beheerder van MLM in de instelling van MLM verantwoordelijk voor een aantal taken.

Hieronder volgt een opsomming van de taken die vermeld staan op verschillende plaatsen in de regelgeving. Ze worden in de mate van het mogelijke opgesplitst in verschillende activiteitengroepen.

Organisatie en beheer

- Het uitvoeren van werkzaamheden waarvoor de instelling een erkenning gekregen heeft zoals bv. selectie van donoren, beoordeling van klinische gegevens van het gebruikte MLM, interactie met klinische gebruikers, enz.;
- Het opvolgen van de kwaliteit van het MLM en van de kwaliteit en veiligheid van de handelingen uitgevoerd met het MLM in de instelling of uitgevoerd door een derde;
- Het verlenen van toestemming aan een intermediaire structuur voor:
 - het ter beschikking stellen van MLM met het oog op het gebruik bij de mens of het industrieel vervaardigen van producten of met het oog op het gebruik voor de wetenschap;
 - de uitvoer van MLM;
- Het vastleggen van een overeenkomst vooraleer overdracht kan gebeuren naar een instelling die niet voldoet aan de definitie van intermediaire structuur, maar die over de nodige vergunningen beschikt voor productie van een therapeutisch product conform de hierop geldende wetgeving; In geval van hoogdringendheid is het soms niet mogelijk om op voorhand over een overeenkomst te beschikken. In die gevallen moet het hoogdringend karakter en de noodzaak om over het MLM te beschikken besproken en geregistreerd zijn.
- Deze overeenkomst omvat onder meer:
 - Afspraken om te verzekeren dat de wetgeving omtrent afname van het MLM gevolgd wordt;
 - Afspraken om te verzekeren dat de ontvangende instelling binnen zijn wettelijk kader werkt;
 - Beheersmaatregelen voortvloeiend uit
 - een risicoanalyse van de uit te voeren activiteiten
 - een overzicht van de vereisten die de organisatie aan dewelke de overdracht gebeurt vraagt aan de instelling voor MLM;
 - De afname en de vrijgave van het MLM moeten gebeuren onder verantwoordelijkheid van de beheerder van de instelling voor MLM;
 - De definitie van andere verantwoordelijkheden incl. deze bij overdracht (vb. transport);
 - Afspraken m.b.t. informatieoverdracht van de testresultaten van het weggenomen MLM beschikbaar bij overdracht;
 - Afspraken m.b.t. informatieoverdracht van de testresultaten van het weggenomen MLM die beschikbaar zijn na overdracht van het MLM;

- Afspraken i.v.m. overblijvend materiaal voor therapeutische doeleinden en referentiestalen (bv. serotheek);
- Materiaal voor onderzoeksdoeleinden valt onder de regelgeving voor biobanking;
- Het vaststellen van een stopzettingprocedure van de activiteiten.

Codering en traceerbaarheid

- Het toekennen van een unieke identificatiecode aan de donor en het gedoneerde MLM bij wegneming of uiterlijk bij ontvangst in de instelling;
- Het bewaren van de sleutel van het coderingssysteem;
- Het mogelijk maken van de traceerbaarheid van het MLM vanaf ontvangst tot distributie, van donor tot ontvanger en omgekeerd. Indien overdracht tussen banken of intermediaire structuren, is de beheerder verantwoordelijk voor het mogelijk maken van de continuïteit van de traceerbaarheid. Na aflevering van het MLM in een ander ziekenhuis, is het niet de beheerder van het MLM, maar het betrokken ziekenhuis, dat verantwoordelijk is voor de traceerbaarheid vanaf de ontvangst aldaar van het MLM tot de toepassing bij de ontvanger.

Wegneming van menselijk lichaamsmateriaal

- Het verschaffen van informatie aan de donor (of zijn vertegenwoordiger zoals vastgesteld door de wet betreffende de rechten van de patiënt) in geval bij een handeling verricht op MLM of bij het gebruik van MLM van de betrokken donor, analyses betekenisvolle informatie opleveren over de gezondheidstoestand van de donor. Dit gebeurt in de regel via de behandelende arts;
- Het bijhouden van het schriftelijk attest van toestemming en voorwerp en draagwijdte van de toestemming (verkregen via de arts verantwoordelijk voor de wegneming) in het donordossier alsook het verzoek tot informatie of tot wijziging van de toestemming;
- Eventuele aanpassingen van de toestemming dienen dan ook bijgehouden te worden;
- Het bewaren van het wegnemingsrapport en de documentatie met betrekking tot de donor.

Vrijgave en distributie

- Het schriftelijk vastleggen van de acceptatie/vrijgave of van de afkeuring van het MLM. Dit betreft de vrijgave van het materiaal:
 - voor therapeutisch gebruik, na verwerking in de instelling voor MLM of door een intermediaire structuur;
 - voor overdracht naar een instelling die een productievergunning heeft;
- Het erover waken dat MLM niet voor ander gebruik ter beschikking gesteld wordt dan waarvoor toestemming verleend werd;
- Het verkrijgen van advies van het ethisch comité alvorens ter beschikking stellen van MLM voor secundair gebruik;
- Het nagaan van conformiteit van ingevoerd of overgedragen MLM vanuit een andere lidstaat van de EU met het Koninklijk Besluit (KB) kwaliteit (KB, 2009);
- Het verzamelen van voldoende informatie en garanties om aan te tonen dat ingevoerd of overgedragen materiaal louter bedoeld is voor uitvoer of overdracht;
- Het toestaan van een uitzondering op de in het KB vastgelegde selectiecriteria op basis van een gedocumenteerde risicoanalyse;

- Het opstellen en onderhouden van een gedocumenteerd systeem om te bevestigen dat het MLM voldoet aan de benodigde veiligheids- en kwaliteitsspecificaties voor vrijgave en distributie;
- Het opstellen van een gedocumenteerde risicobeoordeling om te bepalen of MLM dat niet voldoet aan de kwaliteitscriteria alsnog kan vrijgegeven worden.

Ernstig Ongewenst Voorval (EOV) / Ernstig Ongewenste Bijwerking (EOB)

- Het melden aan het Federaal Agentschap Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van ieder EOV dat zich voordoet bij de evaluatie van donorgeschiktheid, het wegnemen of elke handeling met MLM in de instelling evenals van elke EOB die zich bij een levende donor voordoet en de verslaggeving over de oorzaken en gevolgen;
- Het melden aan het FAGG van elke EOB bij een ontvanger en elk EOV dat door een ziekenhuis gemeld wordt aan de instelling voor MLM;
- Het melden van maatregelen ten aanzien van ander MLM dat gedistribueerd werd;
- Het melden van de conclusie van het onderzoek;
- Het melden van effecten op andere weefsels/organen: In geval de bijwerking of het voorval repercussies kan hebben op de ontvangers van organen of op de ontvangers van MLM afkomstig van dezelfde donor moet de beheerder MLM de transplantatiecoördinator en/of de beheerder MLM van de andere MLM inlichten.

3. Kwaliteitsverantwoordelijke / kwaliteitscoördinator en kwaliteitsmedewerker

De verdere beschrijving van de structuur volgt de benadering met betrekking tot organisatorische aspecten van kwaliteitsbeheer zoals vastgelegd in ISO⁴ 9001 versie 2015. Dit is een verderzetting van de principes zoals in de wet vermeld en wordt hier specifiek toegepast op instellingen voor MLM.

Deze vereisten leggen niet zozeer de structuur vast, maar vereisen de doelstelling van deze structuur, nl. een concrete, duidelijke en gedocumenteerde verdeling van taken, verantwoordelijkheden en bevoegdheden wat betreft kwaliteitsbeheer.

De kwaliteitscoördinator of kwaliteitsverantwoordelijke (hierna kwaliteitscoördinator genoemd) staat de beheerder van de instelling voor MLM bij voor de invoering, de implementering en het onderhoud van het kwaliteitszorgsysteem van de instelling. Deze persoon moet over kennis en ervaring beschikken inzake kwaliteitsbeheer maar ook wat betreft de activiteiten in de instelling voor MLM. Hij/zij is betrokken bij de goedkeuring van de procedures binnen de instelling voor MLM, houdt toezicht op de correcte uitvoering van de werkzaamheden, staat in voor de kwaliteitsborging en rapportering van eventuele problemen binnen de verantwoordelijkheden en bevoegdheden die hem/haar toevertrouwd en verleend werden.

Hij/zij dient omwille van de principes van goed beheer, onafhankelijk van de productieactiviteiten te functioneren. Indien dit niet kan, dienen er maatregelen vastgelegd en genomen te worden om de onafhankelijkheid van het kwaliteitsbeheer ten overstaan van de productieactiviteiten te garanderen.

⁴ International Organization for Standardization

De verantwoordelijkheden en bevoegdheden van de kwaliteitscoördinator dienen gedocumenteerd en goedgekeurd te worden door de beheerder en betrokken kwaliteitscoördinator en dienen in overeenstemming te zijn met het organogram van de instelling.

Hierbij worden volgende verantwoordelijkheden en bevoegdheden omschreven en wordt de draagwijdte gespecificeerd:

- verantwoordelijkheden en bevoegdheden m.b.t. implementatie van het kwaliteitssysteem;
- verantwoordelijkheden en bevoegdheden m.b.t. controlemaatregelen;
- verantwoordelijkheden en bevoegdheden m.b.t. periodieke audits;
- verantwoordelijkheden en bevoegdheden m.b.t. documentbeheer;
- verantwoordelijkheden en bevoegdheden m.b.t. rapportering naar de beheerder en hoofdgeneesheer van het ziekenhuis;
- verantwoordelijkheden en bevoegdheden ingevolge stopzettingsprocedure;
- verantwoordelijkheden en bevoegdheden m.b.t. externe audits en inspecties.

De verantwoordelijkheden en bevoegdheden dienen gespecificeerd te worden in het gedocumenteerd kwaliteitssysteem. Voorbeelden hiervan zijn onder meer een enkel document dat deze beschrijft of verantwoordelijkheden en bevoegdheden die in elke SOP gespecificeerd worden.

4. Lokalen

4.1. Veiligheid en omgeving

Er moet worden gezorgd voor een veilige werkomgeving. Deze moet conform zijn met de arbeids- en milieuwetgeving. Zowel de cellen als de operator dienen beschermd te worden tegen besmetting. Het gebruik van werkposten met een verticale laminaire luchtstroom is aangewezen. Gegevens hieromtrent kunnen in het kwaliteitshandboek worden vermeld.

4.2. Lokalen voor wegname

Daar finale sterilisatie in het kader van celtherapieën niet mogelijk is moet de wegname van het bronmateriaal (organen, weefsels of cellen) plaatsvinden in geschikte lokalen om de besmettingsrisico's tot een minimum te beperken. De zuiverheid van deze lokalen kan bepaald worden in functie van de graad van blootstelling van het bronmateriaal aan de omgeving, de duur en invasiviteit van het wegnameproces.

De testresultaten van het bronmateriaal worden gebruikt als indicator om de beheersing van risico's bij prelevatie te bepalen en bij te sturen.

De toegang tot deze lokalen blijft tijdens het wegnameproces beperkt tot geautoriseerd personeel betrokken bij het wegnameproces.

4.3. Controle op lucht- en omgevingskwaliteit in bewerkingszones

De bewerkingsstappen van MLM waarbij de cellen of weefsels waaruit de cellen worden geïsoleerd worden blootgesteld aan hun omgeving, vereisen een gecontroleerde omgeving om de besmettingsrisico's tot een minimum te beperken.

In overeenstemming met de wet inzake het verkrijgen en het gebruik van MLM met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek, worden deze handelingen uitgevoerd in een bewerkingszone graad A, zoals bepaald in bijlage 1 van de EU *Good Manufacturing Practices (GMP)*, met een achtergrondomgeving die tenminste overeenkomt met graad C voor wat betreft het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden. In geval er gebruik wordt gemaakt van een functioneel gesloten systeem volstaat het dat de achtergrondomgeving overeenkomt met graad D voor wat betreft het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden. We spreken van een functioneel gesloten systeem wanneer het product niet wordt blootgesteld aan de directe omgeving tijdens de bereiding (*GMP guidelines, annex 2*)

De bank voor MLM bepaalt aan de hand van een risicoanalyse of de genomen veiligheidsmaatregelen voldoen om de besmettingsrisico's tot een minimum te beperken. De risicoanalyse uitgewerkt in het kader van het *Euro Good Tissue Practice project* kan als referentiedocument dienst doen (Euro GTP hot topics, 2007).

De classificatie en bewaking van de lucht- en omgevingskwaliteit van de bewerkingszones van MLM wordt in detail besproken in het advies van de HGR nr. 8699 betreffende "Aanbevelingen inzake de validatie en bewaking van de omgeving binnen instellingen voor menselijk lichaamsmateriaal". De bewerkingszones van ATMP moeten voldoen aan de EU GMP richtlijnen.

V. TRACEERBAARHEID

1. Register en vormgeving van het register

Indien er op basis van hetzelfde bronmateriaal met verschillende preparaties of producties begonnen wordt, dient er met de toekenning van een uniek lotnummer per preparatie/ productie een eenduidig verband met het unieke identificatienummer van de donatie gelegd te worden.

Indien cellen van verschillende donors worden samengevoegd tot 1 preparaat om toe te dienen aan éénzelfde ontvanger of indien meerdere donaties van eenzelfde donor worden samengevoegd zal door het toekennen van een uniek lotnummer aan het samengestelde celproduct een ondubbelzinnige link ontstaan met de individuele donors of donaties.

VI. WEGNEMING VAN HET MENSELIJK LICHAAMSMATERIAAL

1. Uitsluitingscriteria voor MLM

1.1. Leeftijdsgrenzen

De gebruiksomstandigheden van het MLM bepalen mee de te verwachten kwaliteit ervan. Die kwaliteit varieert met de leeftijd. Het is echter niet aangewezen om absolute leeftijdsgrenzen te bepalen. De beheerder van het MLM kan, op basis van minimaal vereiste eigenschappen, zelf een grens bepalen aangezien hij instaat voor de kwaliteit van de weggenomen weefsels.

2. Wegneming bij overleden donoren

2.1. Vaststellen van het overlijden

De wetgeving betreffende de wegneming van MLM bij overleden donoren is gebaseerd op de wetgeving betreffende de wegneming van organen bij overleden donoren. Deze wetgeving legt op dat het overlijden moet worden vastgesteld door 3 artsen die niet betrokken zijn bij het wegnemen van de organen. Voor wat de weefsels betreft, gaat het soms om “ koude ” donoren. In dat geval is één arts voldoende om het overlijden vast te stellen volgens het advies van de Nationale Orde van Geneesheren van 20/06/1992.

2.2. Maximale interval tussen circulatiestop en wegneming van MLM

Het interval tussen circulatiestop en de eigenlijke wegneming van het MLM moet steeds zo kort mogelijk gehouden worden.

Het is algemeen aanvaard dat een zo kort mogelijke ischemietijd van organen correleert met de viabiliteit van het orgaan (Europese raad, 2004) of de daaruit geïsoleerde primaire cellen (Lee, 2014 ; Kühntreiber, 2010). De maximale koude ischemietijd is afhankelijk van verschillende factoren zoals de gebruikte chirurgische techniek tijdens de wegneming, het type koude preservatievloeistof, de temperatuur van het orgaan tijdens de wegneming en transport naar de bereidingsfaciliteiten (Romenscu, 2013), de gebruikte enzymen en bewaarmedia (Kühntreiber, 2014).

3. Wegneming bij levende donoren

De wegneming bij levende donoren moet gebeuren onder omstandigheden die de gezondheid, veiligheid en privacy van de donor verzekeren. De wegnemingsprocedures zijn afgestemd in functie van het type donor en het type bronmateriaal dat wordt weggenomen. De wegneming gebeurt in overeenstemming met de huidige stand van de wetenschap, zullen de vereisten van de klinische praktijk en goede patiënten- en/of donorenzorg niet schaden.

4. Eigenlijke wegneming

De kwaliteit van het weggenomen bronmateriaal is van groot belang voor de kwaliteit, hoeveelheid en zuiverheid van de finale celpopulatie. De beheerder van het MLM staat in voor de kwaliteit van het weggenomen weefsel en bepaalt de minimaal vereiste eigenschappen van het bronmateriaal en de wegnametechniek volgens de stand van de wetenschap op dat moment. Specifieke eisen per type celtherapie worden opgesomd in de '*Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application*', 2nd edition, EDQM 2015.

5. Verpakking en transport van MLM na wegneming

De verpakking van MLM onmiddellijk na wegneming heeft tot doel de risico's van contaminatie van het gepreleveerde MLM en van de personen belast met hun transport tot een minimum te herleiden en de nodige voorwaarden (temperatuur, vochtigheidsgraad, enz.) voor een kwalitatieve preservatie van MLM te verzekeren.

Elk MLM wordt zo snel mogelijk na de wegneming afzonderlijk ingepakt in een dubbele verpakking waarvan de primaire verpakking steriele moet zijn.

Het MLM in deze dubbele verpakking wordt vervolgens in een geschikte container geplaatst waarbij de bewaringsvoorwaarden van het MLM enerzijds en een fysieke bescherming van de omgeving en het transportpersoneel van dit gepreleveerd MLM tijdens het transport anderzijds, verzekerd worden. Het is essentieel dat de container correct gesloten wordt en niet meer geopend tot de greffe ontvangen wordt in de instelling voor MLM van bestemming.

VII. TESTEN VAN DONOREN EN MLM

1. Serologische screening van donoren

1.1. Optionele testen

Naast de verplichte serologische tests kunnen andere detectietests nog uitgevoerd worden. Deze testen zijn in het advies HGR 9314 (2016) beschreven.

- **Resusfactor (Rh):** sommige MLM van Rh (D) antigeen positieve donoren kunnen een Rh (D) negatieve ontvanger sensibiliseren. Transplantatie van Rh (D) antigeen positief MLM gebeurt bijgevolg best niet bij resus negatieve vrouwelijke ontvangers in een leeftijdsklasse waarbij zwangerschap nog kan voorkomen. De beslissing hieromtrent behoort echter tot de verantwoordelijkheid van de implanterende arts.

1.2. HLA-typering⁵

- **HLA-typering** Het gebruik van bepaalde greffen van allogeen MLM (b.v. hematopoïetische stamcellen, navelstrengbloed) houdt een risico in op een groot immunologisch conflict dat kan leiden tot het afstoten van de greffe en/of ernstige complicaties bij de ontvanger (*Graft Versus Host Disease*). De diversiteit van het histocompatibiliteitssysteem HLA vereist bovendien het gebruik van internationale tools voor het matchen van donor-ontvanger, die de snelle identificatie mogelijk maken van greffen of compatibele donoren.

1.3. Backscreening

Een serologie (anti-HIV1 en anti-HIV2⁶ alsook anti-HCV⁷, HBsAg⁸ en anti HBc⁹) bij de orgaanontvangers na de orgaantransplantatie (*back-screening*) kan bijkomende informatie geven (HGR 8684, 2011).

1.4. Serotheek

Het is wenselijk om in het kader van allogene donatie, serum en/of plasma in een serotheek op te slaan om de serologische tests en/of nucleïnezuur amplificatie test (NAT) naderhand te kunnen aanvullen indien nodig.

⁵ HLA: Humaan leukocytenantigeen

⁶ Anti-HIV 1 -2: Antilichamen tegen humaan immunodeficiëntie virus 1 en 2

⁷ Anti-HCV: Antilichamen tegen Hepatitis C virus

⁸ HBsAg: Hepatitis B *surface antigen*

⁹ Anti-HBc: Antilichamen tegen Hepatitis B core

2. Screening van donoren voor prionenziekten

2.1. Algemeen

De belangrijkste preventieve maatregel is screening van de potentiële MLM-donor aan de hand van een grondige anamnese (adviezen HGR 8143, 2008).

Hiertoe dienen de volgende contra-indicaties voor MLM-donatie **voor een allogeen gebruik**, specifiek voor de screening op mogelijke *Creutzfeldt Jakob disease* (CJD), nagevraagd te worden:

- bevestigde of waarschijnlijke overdraagbare spongiforme encefalopathie (TSE);
- aanwezigheid of verdenking van een degeneratieve aandoening van het centraal zenuwstelsel ook indien van ongekende origine;
- familiale geschiedenis van familiale CJD, ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker, fatale familiale insomnia; en vergelijkbare aandoeningen zoals prionopathie met wisselende gevoeligheid voor proteases (Wen-Quan et al., 2010);
- behandeling met uit menselijk hypofyseweefsel geëxtraheerd hormoon;
- voorgeschiedenis van intracranieële heekunde;
- een gecumuleerd verblijf van 6 maanden in het Verenigd Koninkrijk tussen 1980 en 1996;
- implantatie van een oculair weefseltransplant (vb. cornea, sclera);
- implantatie van een dura mater allogreffe;
- implantatie van een tympano-ossiculaire greffe;
- implantatie van een xenogreffe.

2.2. Celspecifiek

Het risico op overdraagbare spongiforme encefalopathieën blijft voornamelijk beperkt tot weefsels en cellen van het centrale zenuwstelsel en weefsels die er anatomisch mee verbonden zijn. Overdracht van vCJD¹⁰ via bloed en lymforeticulaire weefsels werd aangetoond. De '*WHO¹¹ guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies, updated 2010*', alsook het advies HGR 8143, bieden een houvast voor een doorgedreven risicoanalyse van het betrokken uitgangsmateriaal, daar er voor humane cellen geen securisatie mogelijk is.

3. Microbiologische testen op het MLM

Het bereidingsproces van cellen (van het bronweefsel tot de finale celpopulatie) kan een opeenvolging zijn van processen (zoals dissociatie, opzuivering, suspensie, expansie, differentiatie, invriezen, bewaren, ontdooien, ...) wat het zeer moeilijk maakt om een algemene richtlijn met betrekking tot microbiologische controle vast te leggen. Als algemene aanbeveling kan men stellen dat er microbiologische monsters moeten worden afgenomen van het bronmateriaal en het eindproduct. In functie van het type proces, de duur van de blootstelling van het product aan zijn directe omgeving en externe factoren kan het afnemen van meerdere *in-proces* controles op zijn plaats zijn. Deze monsters kunnen belangrijke informatie opleveren over de microbiologische veiligheid van het bereidingsproces.

¹⁰ vCJD: Variant Creutzfeldt-Jakob disease

¹¹ WHO: World Health Organization

Wanneer het bronmateriaal niet in quarantaine kan worden gehouden tot de uitkomst van de microbiologische controle is gekend moeten de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen om potentiële kruiscontaminatie te voorkomen. Aan de hand van een risicoanalyse kan men verder bepalen welke processen meer of minder risico inhouden met betrekking tot microbiologische (kruis)contaminatie.

De afwezigheid van bacteriën, fungi, schimmels en mycoplasma, moet in de regel kunnen worden aangetoond op het eindproduct alvorens de cellen worden vrijgegeven. Daar de microbiologische controle veelal meerdere dagen in beslag neemt is het niet voor alle celtherapiën mogelijk om op de uitslag van deze controles te wachten alvorens de cellen vrij te geven voor transplantatie. In deze specifieke gevallen is het noodzakelijk om voldoende *in-proces* controles toe te passen zodat de microbiologische kwaliteit van het eindproduct kan worden verzekerd, evenals om de microbiologische bijwerkingen post-transplantatie die mogelijk kunnen worden toegeschreven aan de ent, van dichtbij op te volgen.

Mycoplasma zijn gekend als occasionele microbiologische contaminanten van de celculturen waarbij er een nefast effect op de celgroei en celkwaliteit kan waargenomen worden, zelfs in geval van minimale besmetting. Voor het aantonen van de afwezigheid van mycoplasma stelt zich een probleem analoog met dat bij het aantonen van afwezigheid van bacteriën en fungi. Ook hier is de klassieke gereguleerde procedure gebaseerd op kweek en bijgevolg vrij tijdrovend (minimum 28 dagen). Daarnaast is er nood aan vakkundige interpretatie van de bekomen resultaten. Laboratoriumtechnieken waarbij men sneller resultaten bekomt zoals moleculaire testen hebben volgende knelpunten:

- het is moeilijk om een analytische gevoeligheid te behalen die vergelijkbaar of superieur is aan deze van de conventionele techniek,
- het is moeilijk om te discrimineren tussen potentieel bemettelijke en niet levensvatbare micro-organismen gezien het mycoplasma genoom opgespoord wordt en
- er is geen standaardizatie van de momenteel beschikbare testen.

Het gebrek aan een consensus over de vergelijkbaarheid van laboratoriummethoden die verschillende deelaspecten beoordelen (vb. opsporen van bemettelijke micro-organismen met conventionele technieken versus opsporen van zowel bemettelijke als niet bemettelijke mycoplasma's door middel van genoomdetectie met moleculair biologische technieken) vormt een majeure hindernis in de toepassing van detectietechnieken voor mycoplasma (Deutschmann et al., 2010; Volokhov et al., 2011; Zhi et al., 2010).

De microbiologische controle van cellen wordt uitgebreid besproken in het advies 8698 van de HGR: "Microbiologische controle van menselijk lichaamsmateriaal voor toepassing op de mens met maximale vrijwaring van microbiologische veiligheid: Praktische aanbevelingen". Deze praktische aanbevelingen berusten op de HGR adviezen 8763 "Inactivatie en securisatie van weefsels en cellen ten opzichte van bacteriën, virussen en prionen – deel bacteriologie" (gepubliceerd in 2014) en 8785 "Inactivatie en securisatie van weefsels en cellen ten opzichte van bacteriën, virussen en prionen – deel virologie" (2012).

VIII. BEWERKING VAN MLM

1. Pooling of batchvorming

1.1. Algemeen

Het MLM afkomstig van eenzelfde donor komt bij voorkeur op geen enkel moment in de bewerking of tijdens het bewaren in contact met MLM van een andere donor ten einde kruiscontaminatie te vermijden.

1.2. Pooling

De dissociatie van MLM van één donor kan in sommige gevallen onvoldoende cellen opleveren voor de behandeling van de ontvanger. Dit is veelal toe te schrijven aan de mindere kwaliteit van het bronmateriaal, de betere organen worden bijvoorbeeld systematisch toegewezen voor orgaandonatie. Ook andere factoren zoals de dissociatietechniek en de duur van de celcultuur spelen een rol. Pooling van cellen geïsoleerd uit verschillende donoren is toegelaten onder voorbehoud dat de gepoolde cellen worden getransplanteerd bij één ontvanger. Door het toekennen van een uniek lotnummer aan het samengestelde celproduct zal een ondubbelzinnige link ontstaan met de individuele donoren of donaties.

1.3. Batchvorming

Onder batchvorming verstaan we bereiding van een reeks producten afkomstig van 1 donor tijdens dezelfde bewerking.

Bij controle van batches met kleine volumes is volledige sampling-size conform de Europese Farmacopee niet altijd mogelijk.

Daarom is het aan te bevelen dat de activiteiten tijdens de bewerkingsstappen goed beschreven zijn en dat de identificatie van de stappen zo correct mogelijk is.

De aanpak van *in proces* testen is gericht op de mogelijkheid om afwijkingen te kunnen detecteren en de test van het eindproduct te kunnen ondersteunen.

Een uitgewerkte risicobeheersing voor batchbereidingen die zowel de bereidingsstappen als de controlestappen beschrijft is hierbij een onontbeerlijk hulpmiddel.

2. Bewerking van menselijk lichaamsmateriaal

2.1. Verbruiksproducten

Verschillende materialen en reagentia kunnen nodig zijn in het productieproces van cellen, zoals enzymen, sera, antibiotica enz. Contact van de cellen met deze materialen en reagentia kan de viabiliteit, 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 tijdens de productie 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 (groefactoren, enzymes, antibiotica, cytokines, sera, enz.) moet gedocumenteerd worden. Hierbij moet men indien relevant 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.

Van alle materialen en reagentia moeten, indien relevant, volgende punten gedocumenteerd worden:

- eindconcentratie van de component;
- verkoper/verdelers;
- bron;
- land van herkomst (voor dierlijke componenten);
- kwaliteit;
- analysecertificaten;/conformiteitsattesten;
- risicoanalyse;
- endotoxine gehalte;
- conformiteit met de specificaties van de instelling voor MLM.

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

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

Materialen en reagentia van menselijke oorsprong

Materialen en reagentia van menselijke oorsprong die een optimale groei van de cellen verzekeren (albumine, serum, immunoglobulines, enz.), 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.

Materialen en reagentia van dierlijke oorsprong

Vermits materialen en reagentia van dierlijke oorsprong die gebruikt worden in productieprocessen infectieuze agentia 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.

Cultuurmedia en additieven afgeleid van dierlijk materiaal of geproduceerd in aanwezigheid van dierlijk materiaal moeten worden geëvalueerd op de aanwezigheid van micro-organismen, virussen en prionen. De producent kan dit aantonen aan de hand van analysecertificaten voor micro-organismen en virussen en aan de hand van een TSE-certificaat uitgereikt door het Europees Directoraat voor de Kwaliteit van Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (EDQM) voor prionen.

Cellen die toch in contact komen met dierlijke componenten moeten getest worden op de aanwezigheid van gekende 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 MLM. Ook hier kan autoloog serum in sommige gevallen een oplossing bieden.

2.2. Dissociatie

Cellen kunnen worden gedissocieerd uit zowat alle organen en weefsels van het MLM met inbegrip van het centrale zenuwstelsel en de bloedbanen. In functie van de extracellulaire matrix (ECM) kan de dissociatie gebeuren door middel van fysische, chemische of enzymatische methodes of een combinatie van verschillende methodes. Veel gebruikte methodes zijn:

Fysische methodes: versnijden, mechanische agitatie en filtratie, enz.

Chemische methodes: EDTA¹² en EGTA¹³, enz.

Enzymatische methodes: trypsine, collagenase en elastase, enz.

De samenstelling van de ECM verschilt van weefsel tot weefsel. Ook donorspecifieke eigenschappen zoals de leeftijd en *body mass index* (BMI) kunnen een belangrijke invloed hebben op de samenstelling of structuur van de ECM van het bronmateriaal. Standardisatie van het dissociatieproces is daarom moeilijk en celbeschadiging of zelfs celdood ten gevolge van het dissociatieproces kan niet worden uitgesloten. In dit kader is het belangrijk dat het dissociatieproces wordt gevalideerd en dat de genetische stabiliteit en relevante biologische eigenschappen van de finale celpopulatie aan de hand van kwaliteitscontrole wordt bewaakt met de nadruk op het behoud van eigenschappen die belangrijk zijn voor het gewenste klinische gebruik van het eindproduct.

¹² EDTA: *Ethylenediaminetetraacetic acid*

¹³ EGTA: *ethylene glycol tetraacetic acid*

2.3. Opzuivering en concentratie

Na aferese of dissociatie van MLM bekomt men veelal een suspensie van verschillende humane celtypes die moet worden opgezuiverd of geconcentreerd. In functie van het celttype kunnen hiervoor één of meerdere opzuiveringstechnieken worden gebruikt op basis van specifieke ceileigenschappen zoals dichtheid en grootte van de cellen, de aanwezigheid van specifieke membraanewitten of de metabole eigenschappen van de cellen.

Veel gebruikte opzuiveringstechnieken zijn:

- wassen;
- centrifugatie gebruik makend van gradiënten;
- elutriatie in functie van de grootte van de cellen;
- celsorteerders in functie van specifieke membraanewitten;
- cultuur of expansie van cellen in selectieve media;
- adherentiemethode, ...

Verlies van cellen ten gevolge van de opzuivering moet worden geëvalueerd en er dienen criteria te worden opgesteld met betrekking tot de *recovery rate*.

2.4. Master cellenbanken (MCB)

Sommige types van cellen zoals keratinocyten en stamcellen worden vermeerderd om te komen tot MCBs. Kenmerkend aan deze MCBs is het gebruik van slechts één donor om een specifieke cellijn te produceren. Doordat deze cellijnen op hun beurt dienst doen als bronmateriaal voor de bereiding van celproducten neemt het risico op EOB exponentieel toe. Er dient dan ook bijzondere aandacht besteed te worden aan de genetische stabiliteit, relevante biologische eigenschappen en de afwezigheid van bacteriën, schimmels, gisten, virussen en mycoplasma in de MCBs.

Vanuit de MCBs kunnen 1 of meerdere vials worden vermeerderd en *gepooled* om te komen tot een *working cellenbank* (WCB). De karakterisatie en kwaliteitscontrole van WCBs is dezelfde als deze van MCBs.

2.5. Cultuur van cellen

Het in cultuur brengen van cellen kan dienen tot 1 of meerdere doeleinden gaande van opzuivering, tijdelijke bewaring, vermeerdering, decontaminatie, genetische manipulatie of overdracht van genetisch materiaal. De cultuurcondities tijdens deze processen zoals temperatuur, pH, luchtvochtigheid, nutriëntensamenstelling van het cultuurmedium en recipiënten zijn van essentieel belang. Per celttype dienen de specifieke cultuurcondities te worden gedefinieerd, gevalideerd en continu te worden bewaakt. Er worden bij voorkeur geen antibiotica gebruikt in het cultuurmedium omdat zij de aanwezigheid van lage concentraties van micro-organismen kunnen maskeren.

2.6. Bewaren van cellen

Cryopreservatie / vitrificatie

Cryopreservatie (bewaring onder de glastransitietemperatuur van water, nl $\leq -130^{\circ}\text{C}$) heeft als doel de cellen langdurig te bewaren met verzekering van de viabiliteit, genetische stabiliteit en relevante biologische eigenschappen. Cryopreservatie met vloeibare stikstof is de meest gebruikelijke methode. Afhankelijk van het aantal cellen wordt gekozen voor vitrificatie of cryopreservatie met een vooraf gedefinieerde invriescyclus. De verschillende vriesfases evenals de koelsnelheid worden gedefinieerd, gevalideerd en, indien relevant, bewaakt tijdens het invriesproces.

In functie van het celtype kunnen cellen ingevroren worden voor onmiddellijk gebruik of uitgesteld gebruik na ontdooiing.

Onmiddellijk gebruik na ontdooiing

Het cel aantal per recipiënt dient te worden afgestemd op het lichaamsgewicht van de patiënt waarbij ook rekening wordt gehouden met de maximale dagelijkse dosis DMSO van 1 g/kg lichaamsgewicht (*Guide to the quality and safety of tissue and cells*). De transplantatie-eenheid moet beschikken over de noodzakelijke apparatuur en opgeleid personeel om de cellen te ontdooien in overeenstemming met de voorschriften van de bijsluiters van het celproduct (dit gebeurt vaak in de bank voor MLM en/of door personeel van de bank voor MLM).

Uitgesteld gebruik na ontdooiing

Als de cellen niet onmiddellijk na ontdooiing gebruikt worden, kunnen de cellen na ontdooien meerdere malen gewassen worden, wat toelaat de aanwezige DMSO te verwijderen.

De uitgevoerde stappen na het ontdooiproces verhogen op hun beurt wel de kans op microbiologische contaminatie van het eindproduct. Er worden dan ook bij voorkeur nieuwe monsters voor kwaliteitscontrole, waaronder steriliteitscontroles, afgenomen.

2.7. Kwaliteitscontrole

Tijdens de bereiding en het in cultuur houden worden cellen blootgesteld aan zeer diverse stressfactoren en cultuurcondities waarbij een wijziging van het fenotype of kruiscontaminatie niet kan worden uitgesloten. Het is daarom belangrijk dat cellen, hoe kort de periode tussen celcultuur en vrijgave ook is, worden onderworpen aan een uitgebreid panel van vooraf gedefinieerde kwaliteitscontroles. In functie van de aard van de cellen en hun toepassing worden volgende kwaliteitscontroles uitgevoerd en gedocumenteerd:

- identiteit van het celtype;
- viabiliteit;
- aantal cellen;
- zuiverheid van de celpopulatie;
- metabole eigenschappen, indien relevant;
- biologische activiteit, indien relevant;
- genomische stabiliteit (telomerase-activiteit, proliferatie capaciteit) indien relevant;
- microbiologische controles;
- endotoxine gehalte;
- DMSO gehalte, indien relevant;
- Enz.

3. Modaliteiten voor de microbiële securisatie

Dit punt wordt uitgebreid besproken in het advies 8698 van de HGR: “Microbiologische controle van menselijk lichaamsmateriaal voor toepassing op de mens met maximale vrijwaring van microbiologische veiligheid: Praktische aanbevelingen” (2014).

4. Modaliteiten van securisatie ten opzichte van prionen

Vanwege potentiële corrosieve effecten en ischemische necrose, is het bij cellen niet haalbaar om technieken te gebruiken om te securiseren ten opzichte van prionen daar dit de viabiliteit van de cellen in gevaar brengt (HGR 8143, 2008).

5. Modaliteiten van securisatie ten opzichte van virussen

Omwille van de viabiliteit van de cellen kunnen securisatietechnieken ten opzichte van virussen zoals bestraling niet worden toegepast (HGR 8785, 2012).

IX. BEWARING EN OPSLAG VAN HET MLM

1. Verpakking

1.1 Fysische en chemische eigenschappen

De verpakking en het sluitsysteem moeten van die aard zijn dat ze geschikt zijn voor de toegepaste bewerkingstechnieken, de bewaaromstandigheden en bewaarduur in het kader van het beoogde doel.

1.2 Steriliteit

Men gebruikt steeds steriel verpakkingsmateriaal voor de primaire verpakking.

De steriliteit moet gedocumenteerd zijn bijvoorbeeld door een conformiteitsattest, een attest van steriliteit of ter beschikking zijn bij de apotheker verantwoordelijk van de sterilisatieafdeling.

In de mate van het mogelijke, gebruikt men een dubbele verpakking om de integriteit en/of de steriliteit van de externe oppervlakte van de interne container te waarborgen.

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

2. Opslag en quarantaine

2.1 Opslag van menselijk lichaamsmateriaal in quarantaine

Het MLM dat in quarantaine is, moet zo bewaard worden dat het MLM in quarantaine kan geïdentificeerd worden en dat onterechte distributie vermeden wordt. De scheiding tussen MLM in quarantaine en vrijgegeven MLM kan fysisch zijn of via een andere procedure bekomen worden.

2.2 Opslag van vrijgegeven menselijk lichaamsmateriaal

Klassieke opslag van vrijgegeven MLM

Het MLM dat vrijgegeven is, moet zo bewaard worden dat het kan geïdentificeerd worden en dat er geen verwarring kan optreden met MLM in quarantaine. Deze scheiding kan fysisch zijn of via een andere procedure bekomen worden.

Uitzonderlijke opslag van uitzonderlijk vrijgegeven en gekend seropositief MLM

In het kader van autoloog MLM kan het zijn dat weefsel, dat niet voldoet aan de kwaliteitsnormen, alsnog bewaard wordt voor de patiënt in kwestie. Het gaat immers vaker om uniek MLM dat niet onmiddellijk vervangbaar is.

Het niet-conforme MLM moet op die manier bewaard worden dat kruisbesmettingen en fouten bij de aflevering vermeden worden. Op de verpakking van het individueel MLM moet uitdrukkelijk vermeld worden dat het MLM voorbehouden is voor autoloog gebruik.

2.3 Opslag van afgekeurd MLM

Het MLM dat om één of andere reden afgekeurd werd voor klinisch gebruik, moet gescheiden van alle andere MLM bewaard worden.

In het algemeen zal het MLM zo snel mogelijk vernietigd worden volgens de voorziene procedure voor het verwijderen van menselijk afval.

Bovengenoemd MLM kan echter in uitzonderlijke situaties alsnog bewaard worden mits voldaan wordt aan een aantal voorwaarden inzake de bewaring, toestemming door het Ethisch comité en uiteindelijk gebruik.

Met name moet het afgekeurd MLM niet alleen duidelijk fysisch afgescheiden worden, maar eveneens duidelijk gelabeld zijn zodat gebruik voor menselijke toepassing onmogelijk is.

De doelstelling waarvoor het MLM gebruikt wordt moet voorwerp zijn van een gunstig advies van een Ethisch comité.

Dergelijk MLM kan gebruikt worden:

- als controlemateriaal bij de preparatie van bepaald MLM; dit wordt dan expliciet vermeld in het procedurehandboek;
- voor de interne controle van de kwaliteit van het desbetreffend MLM; dit wordt dan in het dossier van het afgekeurde of vervallen MLM vermeld;
- voor wetenschappelijk onderzoek;
- voor opleiding van het personeel.

2.4 Celspecifieke bewaarcondities

De cellen die bewaard worden met als doel levende cellen terug te geven aan patiënten worden bij voorkeur bewaard bij $<-130^{\circ}\text{C}$ en zelfs bij minder $<-150^{\circ}\text{C}$ voor bepaalde types cellen (FACT-JACIE). Indien cellen worden bewaard in een recipiënt in een vloeibare fase (stikstof) is het risico op besmetting vanuit deze vloeistof en kruisbesmetting met andere producten relevant. Een supplementaire bescherming (vb. 'high security' cryo recipiënten of dubbele verpakking met *sealing* validatie) zijn maatregelen om dit risico terug te brengen naar een aanvaardbaar niveau. (Wolfenbarger & Hopkins, 1989 ; Pegg et al., 1997 ; Pegg, 2001 ; Pegg, 2007).

Voor elke bewaarconditie wordt een maximale bewaartijd gespecificeerd. Voor bestaande toepassingen kan gebruik gemaakt worden retrospectieve data of wetenschappelijke literatuur. Voor nieuwe toepassingen worden deze aangevuld met validaties. Hierbij wordt onder andere rekening gehouden met een eventuele achteruitgang van de vereiste eigenschappen van de cellen. Voor autologe toepassingen moet deze maximale bewaartijd gedocumenteerd en gevalideerd zijn en aan de behandelende arts meegedeeld worden.

X. DISTRIBUTIE VAN MLM

1. Transportmodaliteiten

Het MLM moet vervoerd worden in functie van het MLM-type, de wijze waarop het verwerkt werd en de klinische toepassing ervan onder dussdanige omstandigheden dat de kwaliteit van het materiaal (temperatuur, schokken, enz.) gewaarborgd kan worden.

De containers moeten zodanig ontworpen zijn dat ze voldoende schokbestendig zijn en dat ze de temperatuur op het gewenste niveau kunnen handhaven.

Het is essentieel dat de container correct gesloten wordt en niet meer geopend tot het MLM ontvangen wordt in de dienst van bestemming.

Bij langere transporten kan het wenselijk zijn om een temperatuurcontrole in de container toe te voegen. Dit is vooral van belang wanneer het door cryopreservatie bewaarde MLM naar de bank wordt teruggebracht om later opnieuw verdeeld te worden.

Bij ontvangst van de container met het donormateriaal in de MLM-bank zal er worden gecontroleerd of er geen lekkage is opgetreden tijdens het transport, of er geen beschadiging of breuk is van de container en of het zegel van het deksel niet verbroken is. De koudeketen mag op geen enkel ogenblik onderbroken zijn. Als een van de opgesomde situaties zich voordoet, moet er een risicoanalyse worden uitgevoerd. In het geval van een incident is er een procedure voor uitzonderlijke distributie nodig of is dit een reden om het MLM af te keuren. Indien dit niet zo is, dan kan dit ook een reden zijn tot afkeuring van het MLM.

2. Toediening aan de patiënt/ ontdooiing/infusie van het MLM

De ontdooiing van cellulaire producten voor therapeutische doeleinden voor producten die de viabele cellen vereisen voor hun functionaliteit, is dikwijls bepalend voor de functionaliteit, de veiligheid en dosis van het eindproduct dat zal worden toegediend. Zo werd aangetoond door Yang et al (2003) dat zowel de temperatuur als tijd een belangrijke factor zijn voor de viabiliteit van de uiteindelijk toegediende celproducten.

De vrijgave, transport, ontdooiing en voorbereiding voor toediening zijn daarom ook vaak activiteiten met speciale vereisten (klinische beoordeling, kennis, handelingen of toestellen). Bij problemen is er echter vaak geen detectie mogelijk vooraleer het product toegediend wordt aan de patiënt. Deze risico's dienen mee opgenomen te worden in het risicobeheer van de toepassing bij de mens. Op basis van dit risicobeheer dienen beheersmaatregelen te gebeuren in overeenstemming met het risico. Deze beheersmaatregelen kunnen, naast het leveren van een bijsluiter of begeleidend dossier, volgende activiteiten omvatten:

- opleiding en kwalificatie van de uitvoerders bij ontdooiing en voorbereiding voor toediening;
- beheer van toestellen gebruikt bij ontdooiing en voorbereiding voor toediening (vb. tolerantiegrenzen voor temperatuur);

- werkwijze en beslissingsprocedure bij breuk van verpakking tijdens ontdooiing van een cellulair product op basis van een risico-afweging voor de patiënt (vb. risico van het niet krijgen van het autoloog celproduct t.o.v. risico's bij breuk van de verpakking).

Bij hoge risico's is het te overwegen dat de instelling voor MLM die ervaring heeft met de productie en behandeling van celproducten, ook deze ontdooings- en reconstituestappen uitvoert indien dit de risico's voor de patiënt substantieel kan verminderen.

Op de bijsluiter moet tevens expliciet vermeld staan welke relevante stoffen gebruikt werden tijdens de preparatie en de preservatie van het MLM en op basis van de huidige praktijk zijn antibiotica, cytokines en cryoprotectantia belangrijke voorbeelden die specifieke handelingen en beoordeling vereisen om de integriteit van de cellen te waarborgen en de impact voor de ontvanger te beoordelen. Daarnaast dient het reconstitutie- en toedieningsprotocol, met inbegrip van de lijst van de benodigde materialen, toegevoegd te worden.

3. Terugkeer van (niet gebruikt) MLM

De terugkeer van MLM dient vermeden te worden.

Als niet gebruikte greffes worden teruggestuurd, kunnen ze slechts opnieuw voor implantatie vrijgegeven worden als bewezen kan worden dat de vereiste voorwaarden (bv. minimumtemperatuur) op elk ogenblik gewaarborgd bleven. De beslissing hieromtrent behoort tot de bevoegdheid van de beheerder voor MLM. Informatie omtrent de terugkeer van het MLM evenals de voorwaarden voor het opnieuw ter beschikking stellen voor vrijgave worden in het dossier genoteerd.

XI. TOEPASSING EN OPVOLGING VAN MLM

1. Gegevens betreffende de opvolging van de toepassing

Microbiologische controles met betrekking tot met name aerobe en anaerobe kiemen alsook fungi moeten op de transportoplossing worden uitgevoerd en de resultaten moeten aan de instelling voor MLM worden meegedeeld.

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 MLM die door de instelling voor MLM werden vrijgegeven. Ze vormen bijgevolg één van de onontbeerlijke elementen voor de evaluatie van de procedures inzake bewerking, bewaring en opslag van de instelling voor het gebruik van dit MLM. De implanterende arts dient erop gewezen te worden dat hij/zij ieder EOV en ieder EOB (o.a. primaire graft *failure*, postoperatieve endophtalmitis of ziekte-overdracht te wijten aan het gebruik van het MLM) aan de instelling dient te melden.

XII. BIJLAGEN

BIJLAGE 1: Kwaliteitsnormen voor cellen uit beenmerg en perifeer bloed

1. Hematopoïetische stamcellen uit beenmerg of perifeer bloed

Zoals reeds vermeld bestaan er specifieke kwaliteitsnormen voor hematopoïetische stamcellen en donorlymfocyten die werden opgesteld door de internationaal erkende Europese organisatie JACIE in samenwerking met de Noord-Amerikaanse organisatie FACT.

JACIE is een internationale non-profitorganisatie die er naar streeft om in Europa via een gestandiseerd en gedetailleerde systeem van inspectie en accreditatie centra voor transplantatie van hematopoïetische stamcellen te onderscheiden die zowel hun klinische als laboratoriumactiviteiten organiseren en uitvoeren volgens hoge internationale kwaliteitsnormen. De JACIE-normen gelden als minimale vereisten, maar uiteraard kan elke centrum zichzelf nog striktere eisen opleggen en kan in de individuele Europese landen de nationale wetgeving nog strenger zijn. De nationale wetgeving staat trouwens steeds boven de JACIE-normen. Een JACIE-accreditatie wordt dus enkel toegekend als het betreffende centrum volledig voldoet aan de nationale regelgeving. In België betekent dit dat binnen het centrum de hematopoïetische stamcellenbank door het FAGG moet erkend zijn. Anderzijds zal het behalen van een internationale JACIE-accreditatie niet automatisch resulteren in het toekennen of het verlengen van een nationale licentie als stamcellenbank (www.jacie.org).

De JACIE-normen worden regelmatig (tweejaarlijks) herzien en aangepast in functie van nieuwe klinische en technische ontwikkelingen. JACIE ziet erop toe dat de normen inhoudelijk afgesteld blijven op de geldende EU-richtlijnen voor banken voor MLM. De normen omvatten alle fasen die betrokken zijn bij de stamceldonorevaluatie en –selectie, het verkrijgen, bewerken en bewaren alsook de klinische transplantatie van hematopoïetische stamcellen uit beenmerg en perifeer bloed. De standaarden zijn onderverdeeld in de volgende categorieën:

- A. normen voor het klinisch programma;
- B. normen voor beenmergcollectiefaciliteit;
- C. normen voor aferesecollectiefaciliteit;
- D. normen voor bewerkingslaboratorium;
- E. normen voor etikettering.

De activiteiten die volgens de Belgische wetgeving binnen een bank voor MLM vallen zijn opgenomen in de standaarden van de categorieën B tot en met E.

Gezien de gedetailleerde uitwerking, de reguliere revisie en het internationale draagvlak van de JACIE standaarden, heeft de werkgroep “Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong” van de HGR beslist deze standaarden (voor beenmergcollectie, aferese, bewerking en etikettering) integraal als specifieke kwaliteitsnormen over te nemen. Gezien de JACIE standaarden uniek zijn en er geen officiële vertaling bestaat van de oorspronkelijke (Engelstalige versie), wordt voor de meest recente versie van de standaarden verwezen naar de JACIE website (www.jacie.org).

2. Donorlymfocyten uit perifeer bloed

Zie punt 1

3. Cellen voor meer dan minimale manipulaties en/of niet homolog gebruik

De JACIE-standaarden zoals beschreven onder punt 1 gelden in principe voor zowel de donorevaluatie en –selectie, het verkrijgen en het bewerken, bewaren en vrijgeven van hematopoïetische stamcellen en donorlymfocyten die minimale *in vitro* manipulaties (wasprocedures, celisolatie of depletieprocedures, cryopreservatie) ondergaan. Uit beenmerg of perifeer bloed kunnen echter ook cellen verkregen worden met het oog op meer dan minimale (complexere) manipulaties (*in vitro* expansie, differentiatie, genetische manipulatie) zoals bv. voor het opkweken van mesenchymale stamcellen (uit beenmerg) of het bereiden van dendritische celvaccins (uit leukafere producten). Daarnaast kunnen uit deze weefsels ook (stam)cellen verkregen worden voor niet homolog gebruik zoals bv. beenmerg mononucleaire cellen voor celtherapie in cardiologie. In dit geval kunnen de JACIE-kwaliteitsnormen nog steeds gelden voor de donorevaluatie en –selectie alsook het verkrijgen en testen van deze cellen. Voor de verdere stappen (bewerking, bewaring, vrijgave, enz.) gelden de JACIE-standaarden hier echter **niet** en wordt er voor specifieke kwaliteitsnormen verwezen naar het hoofddocument.

BIJLAGE 2: Kwaliteitsnormen voor cellen uit navelstrengbloed

Er bestaan specifieke kwaliteitsnormen voor navelstrengbloed die werden opgesteld door de internationaal erkende non-profit organisatie NETCORD, in samenwerking met FACT.

Deze kwaliteitsnormen hebben betrekking op het collecteren van navelstrengbloedcellen, het screenen en testen, geschikt verklaren van donor (en moeder), het bewerken en bewaren, het vrijgeven, het ter beschikking stellen van internationale opzoekingsregisters, het opzoeken en reserveren alsook de distributie en het transport. De kwaliteitsnormen betreffende de toediening van navelstrengbloed in de context van een allogene of autologe stamceltransplantatie zijn opgenomen in de JACIE-normen (www.netcord.org).

De NETCORD-FACT-normen worden regelmatig herzien en aangepast in functie van nieuwe klinische en technische ontwikkelingen.

In principe gelden deze normen voor hematopoïetische stamcellen uit navelstrengbloed die minimale *in vitro* manipulaties (wasprocedures, celisolatie of depletieprocedures, cryopreservatie) ondergaan. Uit navelstrengbloed kunnen echter ook cellen verkregen worden met het oog op meer dan minimale (complexere) manipulaties (*in vitro* expansie, differentiatie, genetische manipulatie) of voor niet homolog gebruik. In dit geval kunnen de NETCORD-FACT-kwaliteitsnormen nog steeds gelden voor de donorevaluatie en –selectie alsook het verkrijgen en testen van deze cellen. Voor de verdere stappen (bewerking, bewaring, vrijgave, enz.) gelden de NETCORD-FACT-standaarden hier echter **niet** en wordt er voor specifieke kwaliteitsnormen verwezen naar het hoofddocument.

XIII. REFERENTIES

- Belgisch Koninkrijk. Wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt. BS van 26 september 2002, nr 2002 - 3341, blz 43719.
- Belgisch Koninkrijk. Wet van 19 december 2008 Wet inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toe- passing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek. BS van 30 december 2008, nr 2008 - 4682, blz 68774.
- Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit van 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal, waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen. BS van 23 oktober 2009, nr 2009018414, blz. 69409.
- Deutschmann SM, Kavermann H, Knack Y. Validation of a NAT-based Mycoplasma assay according European Pharmacopoeia. Biologicals. 2010 Mar;38(2):238-48.
- EDQM - European Direction Quality Management. Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application; 2nd edition, 2015.
- Euro-GTP. Good Tissue Practises. Euro GTP hot topics. Barcelona, 2007.
- European Commission. EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 2: Manufactere of biological active substances and medicinal products for human use. Brussels, 2012.
- Europese gemeenschap - Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004. 10.12.2007 - Publicatieblad van de Europese Unie - L 324/121.
- FAGG – Federaal Agentschap Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. <http://www.fagg-afmps.be/> Sectie : menselijk lichaamsmateriaal. Brussels.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn. Herziende versie. Brussel: HGR; 2007. Advies nr 7691-1.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Inactivatie en securisatie van weefsels en cellen ten overstaan van bacteriën, virussen of prionen. Brussel: HGR; 2008. Deel I: Prionen. Advies nr 8143.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen inzake de validatie en bewaking van de omgeving binnen banken en intermediaire instellingen voor menselijk lichaamsmateriaal. Brussel: HGR; 2012. Advies nr 8699.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Rapportering en interpretatie van biologische testen op stalen afkomstig van donoren van menselijk lichaamsmateriaal. Brussel: HGR; 2013. Advies 9314.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Microbiologische controle van menselijk lichaams- materiaal voor toepassing op de mens met maximale vrijwaring van microbiologische veiligheid: praktische aanbevelingen. Brussel: HGR; 2013. Advies 8698.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. De relevantie van NAT-tests bij de beoordeling van donoren van menselijk lichaamsmateriaal. HGR: 2011. Advies 8684.

- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Inactivatie en securisatie van weefsels en cellen ten overstaan van bacteriën, virussen of prionen: Literatuurstudie. Deel II: bacteriën en fungi. HGR: 2014. Advies 8763.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Inactivatie en securisatie van weefsels en cellen ten overstaan van bacteriën, virussen of prionen. Deel III: virologie. HGR 2012. Advies 8785.
- JACIE- www.jacie.org.
- Kuhlreiber WM, Ho LT, Kamireddy A, Yacoub JA, Scharp DW. Islet isolation from human pancreas with extended cold ischemia time. *Transplant Proc* 2010;42(6):2027-31.
- Lee SM, Schelcher C, Laubender RP, Froese N, Thasler RM, Schiergens TS, et al. An algorithm that predicts the viability and the yield of human hepatocytes isolated from remnant liver pieces obtained from liver resections. *PLoS One* 2014;9(10):e107567.
- NETCORD – www.netcord.org.
- Pegg DE, Wusteman MC, Boylan S. Fractures in cryopreserved elastic arteries. *Cryobiology* 1997;34(2):183-92.
- Pegg DE. The current status of tissue cryopreservation. *Cryo Letters* 2001;22(2):105-14.
- Pegg DE. Principles of cryopreservation. *Methods Mol Biol* 2007;368:39-57.
- Romanescu D, Gangone E, Boeti MP, Zamfir R, Dima SO, Popescu I. Technical aspects involved in the harvesting and preservation of the pancreas used for pancreatic islet allotransplantation. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108(3):372-80.
- Volokhov DV, Graham LJ, Brorson KA, Chizhikov VE. Mycoplasma testing of cell substrates and biologics: Review of alternative non-microbiological techniques. *Mol Cell Probes*. 2011;25(2-3):69-77.
- Wen-Quan Zou, Gianfranco Puoti, Xiangzhu Xiao, Jue Yuan, Liuting Qing PhD, Ignazio Cali et al. Variably protease-sensitive prionopathy: A new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2):162-72.
- Wolfenbarger L; Hopkins RA. Biology of Heart Valve Cryopreservation. From “Cardiac Reconstructions with Allograft Valves”, Edited by R.A.Hopkins, Springer-Verlag, 1989.
- Yang H, Acker JP, Cabuhat M, McGann LE. Effects of incubation temperature and time after thawing on viability assessment of peripheral hematopoietic progenitor cells cryopreserved for transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(10):1021-6.
- Zhi Y, Mayhew A, Seng N, Takle GB. Validation of a PCR method for the detection of mycoplasmas according to European Pharmacopoeia section 2.6.7. *Biologicals*. 2010;38(2):232-7.

XIV. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?](#).

Al de experten hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Hilde BEELE** en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

BAUDOUX Etienne	Geneeskunde, celtherapie	ULG
BEELE Hilde	Geneeskunde, dermatologie	UZ Gent
DELFORGE Alain	Geneeskunde, celtherapie	ULB
DUFRANE Denis	Weefsel- en celtherapie	Grand Hôpital de Charleroi
ECTORS Nadine	Geneeskunde, pathologische anatomie	KULeuven
GARRAUX Gaëtan	Neurologie	CHU Luik
GUNS Johan	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
JASHARI Ramadan	Hartchirurgie, bewaring van cardiovasculair weefsel	Cliniques St Jean
KLYKENS Johan	Ingenieur biochemie, QA/QC	UZ Leuven
MUYLLE Ludo	Bloed, weefsels, cellen	FAGG, UA
PADALKO Elizaveta	Klinisch biologie, virologie	UZ Gent
PIRNAY Jean-Paul	Medische wetenschappen	MHKA
SOKAL Etienne	Maag-darmchirurgie	UCL
THONON Fabienne	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	CHR Citadelle de Liège
VAN RIET Ivan	Geneeskunde, celtherapie	UZ Brussel
VANDERKELEN Alain	Geneeskunde, algemene chirurgie	MHKA
VANSTEENBRUGGE Anne	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	CHR Namen
VERBEKEN Gilbert	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.