

**Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van *ex vivo* geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten voor voorschrijvers**

## **HOLOCLAR® ▼**

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

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Deze handleiding moet in combinatie met de SPC van Holoclar® worden gelezen.

Houder van de handelsvergunning en fabrikant: Holostem Terapie Avanzate S.r.l (Holostem of HTA)  
Aanspreekpunt klantenservice: [customerservice@holostem.com](mailto:customerservice@holostem.com)  
Bevoegd contactpersoon: [qualified.person@holostem.com](mailto:qualified.person@holostem.com)

---

Serienr.:	GPV_Holoclar_RMP_11.1 23 augustus 2021
Werkzame stof:	<i>Ex vivo</i> geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten
Versie:	9
Gepubliceerd op:	20 december 2021

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van Holoclar<sup>®</sup> te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Vaak gemelde bijwerkingen bij het gebruik van Holoclar<sup>®</sup> zijn blefaritis, cornea-epitheeldefect en glaucoom dat waarschijnlijk het gevolg is van de corticosteroïdbehandeling toegediend na de transplantatie. Soms gemelde bijwerkingen met Holoclar<sup>®</sup> zijn onder meer conjunctivale adhesie, conjunctivale hyperemie, cornea-oedeem, corneaperforatie, oogirritatie, fotofobie, metaplasie, cornea-infectie, vasovagale syncope, subcutane bloeding en ruptuur van de hechtingen. De ernstigste bijwerkingen zijn corneaperforatie en ulceratieve keratitis, die kunnen optreden binnen 3 maanden na implantatie van Holoclar<sup>®</sup> en die verband houden met de instabiliteit van het cornea-epitheel, en vasovagale syncope die optreedt op de eerste dag na de chirurgische ingreep ten gevolge van oogpijn.

Oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere conserveringsmiddelen bevatten, moeten worden vermeden. Benzalkoniumchloride (alsook andere quaternaire ammoniumverbindingen) is (zijn) cytotoxisch en oogdruppels die dit conserveringsmiddel bevatten, kunnen het nieuw geregenereerde cornea-epitheel beschadigen. Andere cytotoxische middelen moeten worden vermeden.

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

De procedures beschreven in dit document zijn bedoeld om medicatiefouten bij het gebruik van Holoclar<sup>®</sup> (bijvoorbeeld verkeerde patiënt ontvangt product, patiënt ontvangt incorrect product, incorrecte chirurgische techniek) te voorkomen.

Er is extra materiaal voor de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt mee te geven.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

U kunt extra materiaal opvragen bij de klantenservice van Holostem via [customerservice@holostem.com](mailto:customerservice@holostem.com).

Aanvullende informatie betreffende Holoclar is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar in een dataroom via <https://bit.ly/3pnC2PC>.

## INHOUDSOPGAVE

<b>1</b>	<b>Wat is het doel van deze voorlichtingshandleiding?</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Wat is Holoclar®?</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Waarvoor wordt Holoclar® gebruikt?</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Hoe wordt Holoclar® gebruikt?</b>	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Medische procedures voor behandeling met Holoclar®</b>	<b>6</b>
5.1	Fase I: patiëntselectie en -voorlichting	8
5.1.1	Beoordeling limbalestamceldeficiëntie	8
5.1.2	Beoordeling van comorbiditeit	9
5.1.3	Patiëntenvoorlichting	9
5.1.4	Toestemming van de patiënt	9
5.2	Fase II: biopsie	10
5.2.1	Planning voor de biopsie	10
5.2.2	Onderzoek voorafgaand aan de biopsie	10
5.2.3	Onderzoek op de dag van de biopsie	13
5.2.4	Verzending en bewaring van het buisje	14
5.2.5	Biopsieprocedure	14
5.2.6	Behandeling na de biopsie	15
5.3	Fase III: implantatie van het epitheeltransplantaat	15
5.3.1	Implantatieprocedure Holoclar®	16
5.3.2	Postoperatieve behandeling	18
5.4	Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken	18
5.4.1	Vervolgbezoek dag 3	19
5.4.2	Vervolgbezoek dag 14	19
5.4.3	Vervolgbezoek dag 45	19
5.4.4	Vervolgbezoek bij 6 en 12 maanden	19
5.5	Secundair implantaat	20
<b>6</b>	<b>Meest voorkomende bijwerkingen</b>	<b>20</b>
<b>7</b>	<b>Melding van vermoedelijke bijwerkingen</b>	<b>21</b>
<b>8</b>	<b>Kernpunten bij monitoring van de toepassing en risico's van Holoclar®</b>	<b>21</b>
<b>9</b>	<b>Aanvullende informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg</b>	<b>22</b>

<b>10</b>	<b>Het operationele proces bij behandeling met Holoclar®</b>	<b>22</b>
10.1	Fase I: patiëntselectie en planning van de biopsie	22
10.2	Fase II: biopsie	23
10.3	Fase III: Implantatie van het epitheeltransplantaat	27
10.4	Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken	29
<b>11</b>	<b>Lijst met bijlagen/Attachments</b>	<b>30</b>
11.1	<i>Attachment 1 (This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by data room to Holostem)</i>	31
11.2	<i>Attachment 2 (This attachment is to be filled-in by Holostem and sent to the Hospital centres)</i>	32
11.3	<i>Attachment 3 (This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by data room to Holostem)</i>	33
11.4	<i>Attachment 4 (This attachment is to be filled-in by Holostem and sent by data room to the Hospital centres)</i>	34
11.5	<i>Attachment 5 INFECTIOUS DISEASE SCREEN FORM</i>	35

## 1 Wat is het doel van deze voorlichtingshandleiding?

Deze voorlichtingshandleiding is een informatiebron voor in oogchirurgie gespecialiseerde zorgprofessionals die van plan zijn Holoclar® te gebruiken. Holoclar® is een product dat autologe, humane corneale epitheelcellen bevat.

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

## 2 Wat is Holoclar®?

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

## 3 Waarvoor wordt Holoclar® gebruikt?

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

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

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

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

## 4 Hoe wordt Holoclar® gebruikt?

Aangezien Holoclar® een autoloog product is, moet het worden toegediend aan dezelfde patiënt (ontvanger) als bij wie het biopt is afgenomen. ***Toepassing van het product bij een andere***

---

Serienr.:	GPV_Holoclar_RMP_11.1 23 augustus 2021
Werkzame stof:	<i>Ex vivo</i> geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten
Versie:	9
Gepubliceerd op:	20 december 2021

***ontvanger dan de patiënt bij wie het biopt is afgenomen, kan leiden tot een reactie op lichaamsvreemd weefsel, afstoting van het transplantaat en/of onwerkzaamheid van de behandeling.*** Daarom is het noodzakelijk in alle behandelstadia elke onduidelijkheid over de identiteit van de patiënt te voorkomen.

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

Tijdens het biopsiebezoek zullen naast de eerste voornaam, achternaam en geboortedatum van de patiënt aanvullende gegevens worden verzameld om de traceerbaarheid te ondersteunen waaronder, geslacht, welk oog het betreft, oorzaak van de limbale stamceldeficiëntie, duur van de aandoening, naam van de chirurg, datum van bioptafname en de plaats van de behandeling (adres van de kliniek). Het chargenummer dat tijdens de verwerking van het biopt is toegekend zal gedurende de gehele verdere procedure tot en met de post-implantatie vervolfbezoeken worden gebruikt. De chirurg zal op de hoogte gesteld worden van dit chargenummer. Het is belangrijk dat dit chargenummer in het patiëntdossier wordt opgenomen.

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

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

## **5 Medische procedures voor behandeling met Holoclar®**

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

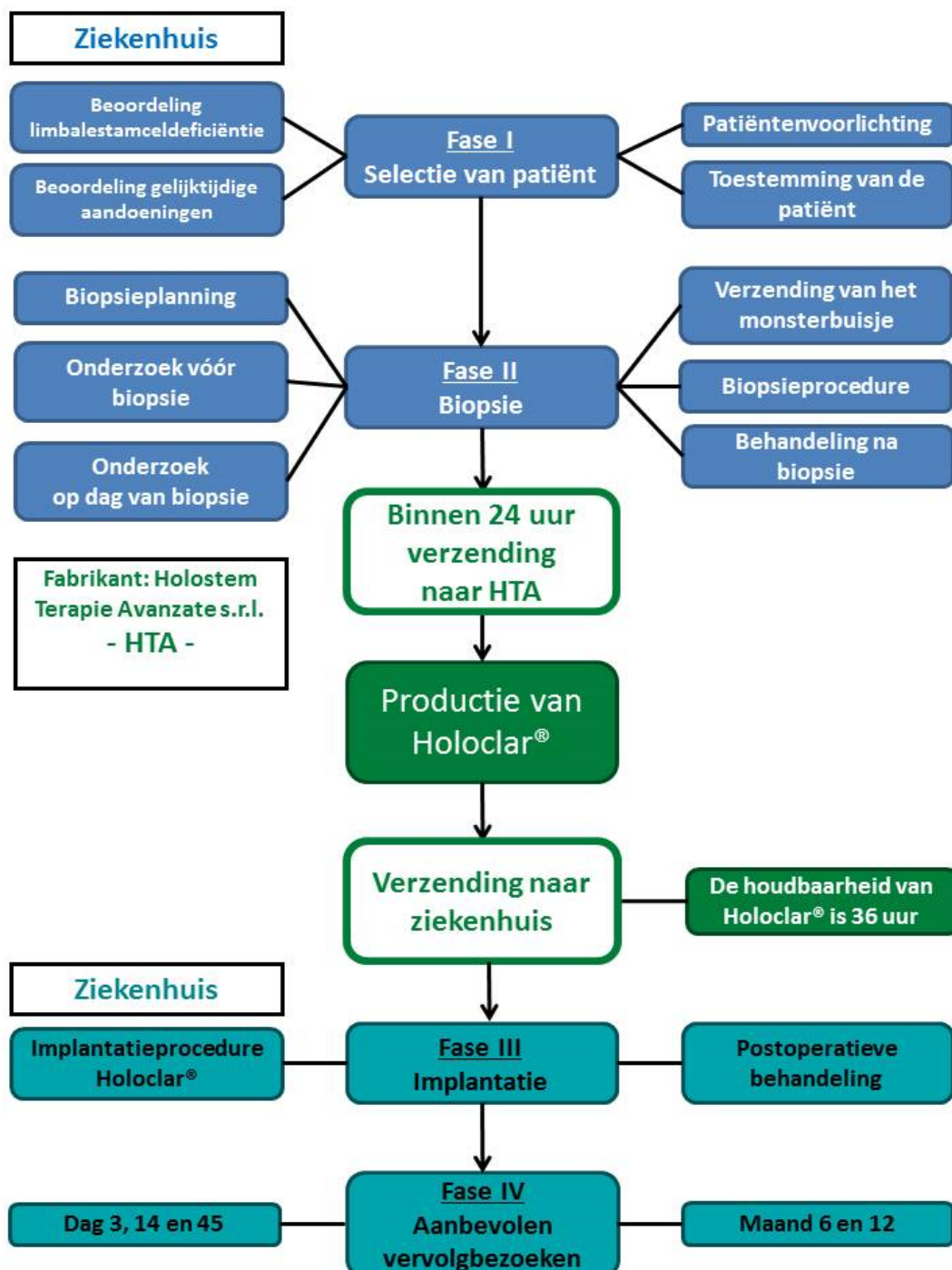
Het gehele proces wordt in vier fasen uitgevoerd zoals beschreven in paragraaf 5.1 tot en met 5.4. In paragraaf 10 vindt u een operationele checklist met alle stappen die noodzakelijk zijn voor de afronding van elke fase. De organisatie van het proces en de verzending van het biopt en Holoclar® worden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

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

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

Het stroomdiagram op pagina 7 illustreert de verschillende fasen van de Holoclar<sup>®</sup>-procedure.

## STROOMDIAGRAM VOOR DE HOLOCLAR<sup>®</sup>-PROCEDURE



## 5.1 Fase I: patiëntselectie en -voorlichting

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

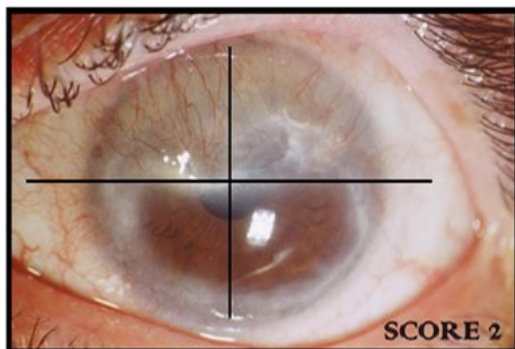
### 5.1.1 Beoordeling limbalestamceldeficiëntie

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

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

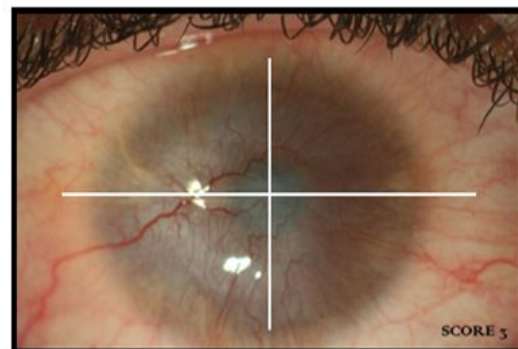
#### Afbeelding 1: beoordeling van de ernst van neovascularisatie van de cornea

##### Matige neovascularisatie



Aantasting van twee kwadranten van de cornea inclusief het centrale corneaoppervlak

##### Ernstige neovascularisatie



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



---

Serienr.:	GPV_Holoclar_RMP_11.1 23 augustus 2021
Werkzame stof:	<i>Ex vivo</i> geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten
Versie:	9
Gepubliceerd op:	20 december 2021

### **5.1.2 Beoordeling van comorbiditeit**

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

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

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen in rubriek 6.1 van de samenvatting van de productkenmerken moeten formeel door de arts worden beoordeeld voordat de procedure wordt uitgevoerd.

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

### **5.1.3 Patiëntenvoorlichting**

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

### **5.1.4 Toestemming van de patiënt**

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

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

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

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

## 5.2 Fase II: biopsie

Zie paragraaf 10.2 voor de takenlijst van fase II.

### 5.2.1 Planning voor de biopsie

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

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

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

### 5.2.2 Onderzoek voorafgaand aan de biopsie

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

#### Bepaling van het profiel voor infectieziekten

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

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

- hiv-1 en -2
- \*hepatitis A (HAV)
- hepatitis B (HBV)
- hepatitis C (HCV)
- syfilis
- \*humaan T-cellymfotroop virus type I (HTLV-I)
- \*West-Nijlvirus bij de mens (WNV)
- \*Sars-Cov-2.

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

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

## Tabellen voor beoordeling van infectiviteit

### HEPATITIS A-VIRUS

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

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

### HEPATITIS B-VIRUS

MARKER		KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET	RISICO INFECTIVITEIT
HBsAg	HBcAb		
+	+	ACTIEVE/RECENTE/NIET-VERDWENEN INFECTIE/RECENTE INFECTIE	JA
+	-	ACTIEVE/RECENTE/NIET-VERDWENEN INFECTIE/RECENTE INFECTIE	JA
-	+	Verder onderzoek is noodzakelijk	Niet bekend
-	-	GEEN INFECTIE	NEE

## HEPATITIS C-VIRUS

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

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

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

## HIV 1/2 VIRUS

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

## SYFILIS

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

### HTLV-I

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

### WEST-NIJLVIRUS

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

### SARS-COV-2

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

#### 5.2.3 Onderzoek op de dag van de biopsie

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

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

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

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

## 5.2.4 Verzending en bewaring van het buisje

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

## 5.2.5 Biopsieprocedure

Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
B 1	Ondersteunend personeel van het ziekenhuis moet de instructies van Holostem opvolgen voor inontvangstneming, opslag en verzending van de steriele monsterbuis met biopt naar HTA (zie paragraaf 10.2). Aanbevolen wordt de procedure te documenteren.
B 2	Pas topicale anesthesie toe (bijv. oxybuprocaine) of para/retrobulbaire anesthesie (bijv. mepivacaïne of bupivacaïne) <b>WAARSCHUWING: vermijd topicale lidocaïne en anesthetica die adrenaline bevatten</b>
B 3	Spoel het oogoppervlak meerdere keren met steriele gebalanceerde zoutoplossing (BSS)
B 4	Maak de conjunctiva los van de limbus zodat de plaats voor bioptafname van de cornea wordt blootgelegd (de voorkeurslocatie voor afname van het biopt is de bovenste limbus; als deze beschadigd is of dichtbij een beschadigd gebied ligt, dient de onderste limbus te worden gekozen; als de onderste limbus ook is beschadigd of dichtbij een beschadigd gebied ligt, dienen andere locaties te worden gekozen).
B 5	Er moet een horizontale incisie worden gemaakt in de heldere cornea met een lengte van 2 mm met een wegwerpscalpel van 15 - 30°, net voor de limbusvaten, en vervolgens een lamellaire dissectie op "pocket"-wijze met een dissector (de diepte moet voldoende zijn om de lamel van de limbus te kunnen optillen om het oppervlakkige stroma te bereiken).
B 6	<b>BELANGRIJK: coaguleer het oppervlak van het oog niet voor u het biopt uitneemt, anders beschadigt u de stamcellen.</b>
B 7	Breng het biopt in het buisje met het steriele transportmedium (verstrek door HTA). Voorafgaand aan de biopsie moet het buisje samen met zijn datalogger in zijn 95KPa-container worden bewaard en de container moet in de transportbox worden bewaard.

Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
B 8	WAARSCHUWING: tijdens het transport moet het busje worden bewaard bij een temperatuur tussen +2 en +8 °C. Bevriezing van het medium <u>moet</u> voorkomen worden.
B 9	Vanwege het potentiële risico van een weefselreactie op de eiwitten in het medium mogen chirurgische messen die in aanraking zijn geweest met het transportmedium, niet opnieuw op het oogoppervlak worden gebruikt zonder de messen eerst te spoelen met BSS.
B 10	Hecht indien nodig de conjunctiva met 10/0 nylon; afdekken is niet nodig.
B 11	Vermeld op het etiket van het busje alle gevraagde informatie en vul de formulieren in die in de verpakking zijn meegeleverd.
B 12	<i>Het biopt moet onmiddellijk na de procedure worden verzonden, aangezien het binnen 24 uur na excisie door HTA moet worden verwerkt. Raadpleeg de instructies van HTA voor het hanteren en verzenden van het monster.</i>

### 5.2.6 Behandeling na de biopsie

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

## 5.3 Fase III: implantatie van het epitheeltransplantaat

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

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

de kweek; HTA heeft hier geen invloed op. Deze ongebruikelijke situatie maakt het noodzakelijk de transplantatie te verzetten.

- De implantatiedatum kan ook worden geannuleerd na ontdooiing van de cellen wanneer HTA vanwege de kwaliteit van de kweek het transplantaat niet kan leveren. Het ziekenhuis kan zelfs tot pas 1-2 dagen voor de geschatte implantatiedatum van deze annulering op de hoogte worden gesteld.

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

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

### 5.3.1 Implantatieprocedure Holoclar®

Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
I 1	De keuze voor NIET-topicale anesthesie wordt aan de chirurg overgelaten: overweeg para/retrobulbaire anesthesie met bupivacaïne of ropivacaïne voor een langer aanhoudend effect, of volledige narcose. <b>WAARSCHUWING: gebruik geen lidocaïne of adrenaline.</b> <b>WAARSCHUWING: ga niet verder met de ingreep als de patiënt gevoel in het verdoofde gebied blijft houden.</b>
I 2	Voer enkele millimeters buiten de limbus een limbale peritomie uit met geschikte coagulatie. De onderste conjunctiva wordt voor ongeveer 0,75 mm losgemaakt van de onderlaag om een pocket te creëren waarin u het cornea-epitheel met stamcellen op fibrine (Holoclar®) kunt inbrengen.
I 3	Verwijder de pannus: verwijder de conjunctivale fibrovasculaire laag; zoek het niveau voor het splijten van het fibrovasculaire pannus en stroma. Vermijd waar mogelijk keratectomie.
I 4	Spoel met BSS en controleer op aanhoudend bloedverlies waardoor bloedophopingen zouden kunnen ontstaan onder het aan te brengen epitheeltransplantaat.

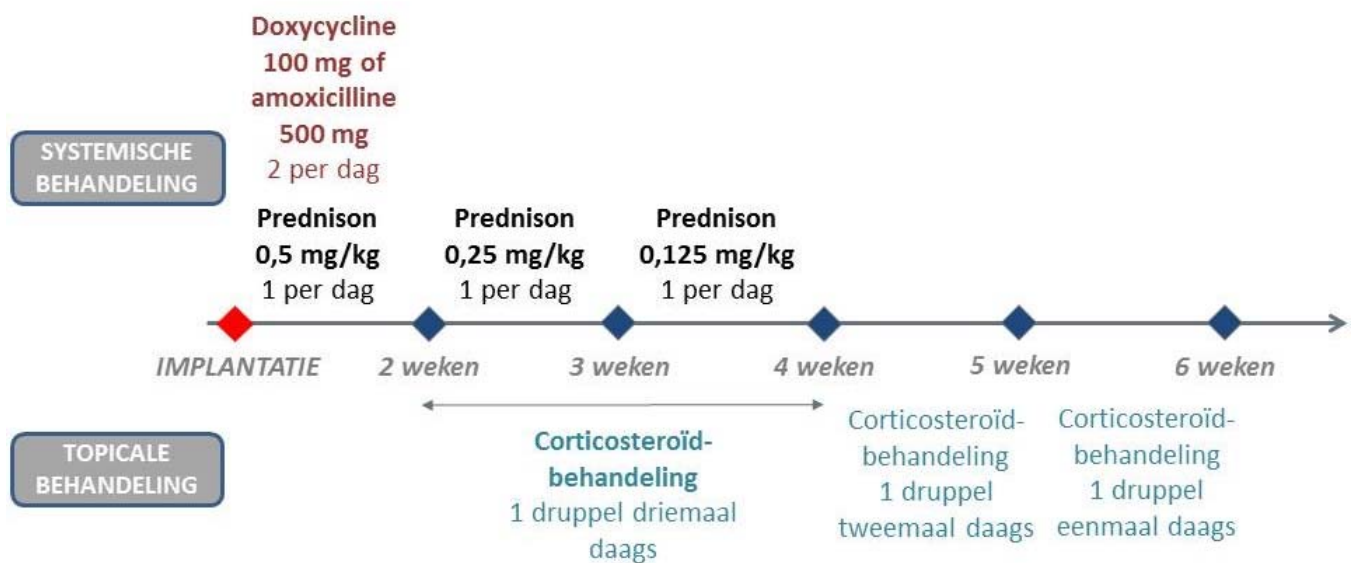


Identificatienummer patiënt	
Fase	TAKENLIJST
I 5	<p>Hanteer het transplantaat met uiterste voorzichtigheid en vermijd elke mechanische spanning door plooiën, uitrekken of buigen. Neem het transplantaat voorzichtig uit de primaire container door het op het gladde oppervlak van een geschikt steriel hulpmiddel te laten glijden. Om een geschikt hulpmiddel te verkrijgen kunt u een stuk snijden uit eenzijdig zelfklevend afdekpapier dat wordt gebruikt om het chirurgische veld te isoleren.</p> <p><b>BELANGRIJK: om weefselbeschadiging door pH-verandering van het medium door gasuitwisseling met de omgeving te vermijden, moet de tijd waarin het binnenste van de primaire container wordt blootgesteld aan lucht, zo kort mogelijk worden gehouden. Het transplantaat moet binnen 15 minuten na opening van de primaire container worden aangebracht.</b></p>
I 6	<p>Als het product tijdens het transport opgerold of opgevouwen is geweest, moet het voorzichtig met een pincet worden opgevouwen. Zorg dat de 'ruwe' zijde van het transplantaat naar boven ligt. Raak het product zo min mogelijk aan en alleen aan de buitenranden. Laat het product op het ontvangende bed glijden met behulp van BSS of door heel voorzichtig met een pincet aan de zijkant van het transplantaat te trekken.</p>
I 7	<p>Mochten er luchtbelletjes onder het transplantaat aanwezig zijn, <b>druk dan niet</b> op het transplantaat om ze te verwijderen, maar til het in plaats daarvan voorzichtig aan één kant op om de luchtbelletjes te laten ontsnappen. Als dit niet mogelijk is, zuig de lucht dan weg met een injectiespuit. Het is sowieso cruciaal om geen enkele druk uit te oefenen op het transplantaatoppervlak om hechting te bevorderen omdat mechanische spanning de stamcellen in het product zou kunnen beschadigen.</p>
I 8	<p>Snij eventueel overtollig product weg, bedek de rand met de conjunctiva en breng twee of maximaal drie 8/0 Vicryl of zijden conjunctivale hechtdraden aan.</p>
I 9	<p>Als de positionering moet worden aangepast, verplaats het product dan niet met een pincet maar gebruik BSS door dit met een injectiespuit tussen het product en het onderliggende oppervlak aan te brengen. Beweeg het product vervolgens voorzichtig met de naald onder het product.</p>
I 10	<p><b>Gebruik geen topicale antibiotica of andere topicale geneesmiddelen</b></p>
I 11	<p>Sluit de oogleden met steriele hechtstrips (Steri-Strip).</p>

### 5.3.2 Postoperatieve behandeling

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

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



Oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere conserveringsmiddelen bevatten, moeten worden vermeden. Benzalkoniumchloride (alsook andere quaternaire ammoniumverbindingen) is (zijn) cytotoxisch en oogdruppels die dit conserveringsmiddel bevatten, kunnen het nieuw geregenereerde cornea-epitheel beschadigen. Andere cytotoxische middelen moeten worden vermeden.

### 5.4 Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken

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

#### **5.4.1 Vervolgbezoek dag 3**

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

#### **5.4.2 Vervolgbezoek dag 14**

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

#### **5.4.3 Vervolgbezoek dag 45**

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Noteren en melden van bijwerkingen (met bijzondere aandacht voor het mogelijke optreden van blefaritis en glaucoom)
- Noteren comedicaatie
- Beoordeling van de symptomen (pijn, fotofobie en branderig gevoel), lokale ontsteking en infectie
- Controle van de toestand van het cornea-epitheel

#### **5.4.4 Vervolgbezoek bij 6 en 12 maanden**

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

---

Serienr.:	GPV_Holoclar_RMP_11.1 23 augustus 2021
Werkzame stof:	<i>Ex vivo</i> geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten
Versie:	9
Gepubliceerd op:	20 december 2021

- Beoordeling van de symptomen (pijn, fotofobie en branderig gevoel), lokale ontsteking en infectie
- Controle van de toestand van het cornea-epitheel
- Noteren oppervlakkige neovascularisatie en beoordeling corneatroebeling
- Best-gecorrigeerde gezichtsvermogen

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

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

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

## 5.5 Secundair implantaat

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

## 6 Meest voorkomende bijwerkingen

De vaakst voorkomende reactie die naar verwachting optreedt in relatie tot de operatieve ingreep is conjunctivale hemorrhagie (5%), voornamelijk gedurende de eerste dag na de chirurgische ingreep. Deze is meestal licht van intensiteit en verdwijnt zonder behandeling binnen enkele dagen. De vaakst voorkomende ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$  patiënten) vermoedelijke bijwerkingen zijn onder meer oogaandoeningen: blefaritis (10,5%), cornea-epitheeldefect (3,5%) en glaucoom (3,5%) dat waarschijnlijk het gevolg is van de corticosteroïdbehandeling toegediend na de transplantatie.

---

Serienr.:	GPV_Holoclar_RMP_11.1 23 augustus 2021
Werkzame stof:	<i>Ex vivo</i> geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten
Versie:	9
Gepubliceerd op:	20 december 2021

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$  patiënten) gemelde bijwerkingen met Holoclar<sup>®</sup> zijn onder meer conjunctivale adhesie, conjunctivale hyperemie, cornea-oedeem, corneaperforatie, oogirritatie, fotofobie, metaplasie, cornea-infectie, vasovagale syncope, subcutane bloeding en ruptuur van de hechtingen.

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

N.B. Oogdruppels die benzalkoniumchloride en/of andere conserveringsmiddelen bevatten, moeten worden vermeden. Benzalkoniumchloride (alsook andere quaternaire ammoniumverbindingen) is (zijn) cytotoxisch en oogdruppels die dit conserveringsmiddel bevatten, kunnen het nieuw geregenereerde cornea-epitheel beschadigen. Andere cytotoxische middelen moeten worden vermeden.

## **7 Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **8 Kernpunten bij monitoring van de toepassing en risico's van Holoclar<sup>®</sup>**

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

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

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

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

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

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

## 9 Aanvullende informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

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

**Aanspreekpunt:** Klantenservice Holostem: customerservice@holostem.com

## 10 Het operationele proces bij behandeling met Holoclar®

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

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

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

### 10.1 Fase I: patiëntselectie en planning van de biopsie

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

## 10.2 Fase II: biopsie

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAKEN VOOR ZIEKENHUIS	TAKEN VOOR HTA	VOLTOOID
ten minste 45 dagen voor de biopsie	2.1	1) Neem contact op met de klantenservice van Holostem (customerservice@holostem.com) voor afstemming van de mogelijke data voor het uitvoeren van de biopsie. 2) Insturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>De toestemming voor de verwerking van persoonlijke gegevens en de opslag van biologisch materiaal</b></li> <li>- <b>Biopsy Request Form (bijlage 1)</b></li> </ul>	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
30 tot 20 dagen voor de biopsie	2.2	Voer de serologische onderzoeken uit. Deze onderzoeken moeten binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande biopsiedatum worden uitgevoerd, niet eerder.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
ongeveer 15 dagen voor de biopsie	2.3	Invullen en insturen van het <b>Infectious Disease Screen Form (bijlage 5)</b> met aangehechte kopie van de serologische uitslagen.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAKEN VOOR ZIEKENHUIS	TAKEN VOOR HTA	VOLTOOID
15 tot 7 dagen voor de biopsie	2.4	-	<p>Interne beoordeling en bevestiging van de uitvoering van het proces na controle van de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• documentatie</li> <li>• beschikbare informatie-bronnen</li> <li>• training en kwalificatie van de chirurg(en) (verplicht).</li> </ul> <p>Mochten de identiteitsgegevens of het infectieziektenprofiel incompleet zijn, wordt de procedure opgeschort en wordt om een bevestiging verzocht.</p>	<input type="checkbox"/> Datum: _____
15 tot 7 dagen voor de biopsie	2.5	-	<p>Bevestiging van de biopsiedatum en de laatste datum voor een mogelijke annulering door middel van het <b>Biopsy Confirmation Form</b> (<i>bijlage 2</i>) met daarop bijzonderheden inzake de wijze van verzending.</p>	<input type="checkbox"/> Datum: _____
3 tot 0 dagen voor de biopsie	2.6	-	<p>Levering van de transportbox met daarin de monsterbuis met transportmedium met bijbehorende documentatie, instructies en materialen voor de verzending van het biopt naar HTA.            Tevens wordt een extra monsterbuis meegestuurd voor gebruik in noodgevallen.</p>	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.7	Opslag van de monsterbuis en verzendmateriaal overeenkomstig de instructies.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____



Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAKEN VOOR ZIEKENHUIS	TAKEN VOOR HTA	VOLTOOID
dag van de biopsie	2.8	Uitvoering van de limbale biopsieprocedure (paragraaf 5.2.5).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.9	Levering aan de koerier van de transportbox met daarin het biopt voor verzending naar HTA (het biopt moet binnen 24 uur bij HTA aankomen).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
dag van de biopsie	2.10	Herhaling van de monsterafname voor <b>screening op infectieziekten</b> op de dag van de biopsie, overeenkomstig <i>bijlage 5</i> .	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
0 tot +1 dag na de biopsie	2.11	-	Ontvangst en verwerking van het biopt en bijbehorende documentatie. Eventuele ontbrekende of onjuiste informatie met betrekking tot de documentatie wordt onmiddellijk aan het ziekenhuis gemeld zodat er corrigerende maatregelen kunnen worden genomen voordat de houdbaarheid van het biopt is verstreken.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: *Ex vivo* geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

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

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: *Ex vivo* geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

### 10.3 Fase III: Implantatie van het epitheeltransplantaat

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAKEN VOOR ZIEKENHUIS	TAKEN VOOR HTA	VOLTOOID
meer dan 30 dagen voor de implantatie	3.1	Overleg met Holostem over een mogelijke implantatiedatum.	Afspreken van de definitieve implantatiedatum.  Controle van de training en kwalificatie van de chirurg(en).	<input type="checkbox"/>  Datum:  _____
ten minste 22 dagen voor de implantatie (15 dagen vóór het ontdooien)	3.2	Insturen: <b>Implant Request Form</b> ( <i>bijlage 3</i> ), met ingevulde geplande datum voor de implantatie.  Insturen: <b>Infectious Disease Screen Form</b> ( <i>bijlage 5</i> ) van monsterafname op de dag van de biopsie, met aangehechte kopie van de serologische uitslagen.	-	<input type="checkbox"/>  Datum:  _____
22 tot 14 dagen voor de implantatie (15 tot 7 dagen voor het ontdooien)	3.3	-	Bevestiging van de implantatiedatum en de laatste datum voor een mogelijke annulering via het <b>Implant Confirmation Form</b> ( <i>bijlage 4</i> ).	<input type="checkbox"/>  Datum:  _____
7 dagen voor de implantatie (dag van het ontdooien)	3.4	-	Ontdooien en start secundaire celkweek.	<input type="checkbox"/>  Datum:  _____

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: *Ex vivo* geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

Identificatienummer patiënt:				
Tijd	Fase	TAKEN VOOR ZIEKENHUIS	TAKEN VOOR HTA	VOLTOOID
3 tot 2 dagen voor de implantatie	3.5	-	<p>Beoordeling van de dag van confluente van het transplantaat voor de preparatie.</p> <p>Als de datum moet worden gewijzigd (maximaal 1 dag eerder, maximaal 3 dagen later) ten opzichte van wat eerder was afgesproken, dit doorgeven aan het ziekenhuis.</p>	<input type="checkbox"/> Datum: _____
1 dag voor de implantatie	3.6	-	<p>Vrijgifte van het transplantaat door de bevoegde persoon.</p> <p>Als het transplantaat niet kan worden vrijgegeven, informeren van het ziekenhuis.</p>	<input type="checkbox"/> Datum: _____
1 dag voor/de dag van de implantatie	3.7	-	Verzending van Holoclar®.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
dag van de implantatie	3.9	Ontvangst van Holoclar® en uitvoering van de implantatieprocedure (paragraaf 5.3.1).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

## 10.4 Fase IV: aanbevolen vervolgbezoeken

Identificatienummer patiënt:			
Tijd	Fase	TAKENLIJST	VOLTOOID
3 dagen na implantatie	4.1	Vervolgbezoek voor beoordeling van de toestand van de patiënt (zie paragraaf 5.4.1 voor bijzonderheden).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
14 dagen na implantatie	4.2	Vervolgbezoek voor beoordeling van de toestand van de patiënt (zie paragraaf 5.4.2 voor bijzonderheden).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
45 dagen na implantatie	4.3	Vervolgbezoek (zie paragraaf 5.4.3 voor bijzonderheden).	<input type="checkbox"/> Datum: _____
6 maanden na implantatie	4.4	Vervolgbezoek (zie paragraaf 5.4.4).	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: *Ex vivo* geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

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

## 11 Lijst met bijlagen/Attachments

- Attachment 1: Biopsy Request Form
- Attachment 2: Biopsy Confirmation Form
- Attachment 3: Implant Request Form
- Attachment 4: Implant Confirmation Form
- Attachment 5: Infectious Disease Screen Form

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

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

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

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

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

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



Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

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

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

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

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

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

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
 Werkzame stof: Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
 Versie: 9  
 Gepubliceerd op: 20 december 2021

## 11.5 Attachment 5 INFECTIOUS DISEASE SCREEN FORM

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

CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA

### PATIENT DATA:

First name: \_\_\_\_\_

Family name: \_\_\_\_\_

Date of Birth: \_\_\_\_\_

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

Tests performed during Patient Selection

Tests performed on the day of the Biopsy

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

---

Serienr.: GPV\_Holoclar\_RMP\_11.1 23 augustus 2021  
Werkzame stof: *Ex vivo* geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten  
Versie: 9  
Gepubliceerd op: 20 december 2021

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

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

**COMMENTS:**

---

---

---

**Physician** (First and Family name)

---

**Date:** \_\_\_\_\_

**Signature:** \_\_\_\_\_

**Send this form and copy of laboratory results to Holostem**

## INFORMATIE/HANDLEIDING VOOR DE PATIENT

# HOLOCLAR<sup>®</sup>

equivalent van 79.000-316.000 cellen/cm<sup>2</sup>

levend weefsel

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

***Deze informatie/handleiding voor de patiënt moet altijd samen met de Holoclar<sup>®</sup> bijsluiter gelezen worden***

---

Serienr.:	GPV_Holoclar_RMP_11.1 23 augustus 2021
Werkzame stof:	<i>Ex vivo</i> geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten
Versie:	11
Gepubliceerd op:	20 december 2021

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 van de bijsluiter van Holoclar® leest u hoe u dat kunt doen.

### **Wat is het doel van deze informatie/handleiding voor de patiënt?**

Deze informatie/handleiding voor de patiënt is een informatiebron voor patiënten die behandeld willen worden met Holoclar®. Deze handleiding bevat belangrijke informatie over het veilige en effectieve gebruik van Holoclar®. Daarom is het raadzaam deze handleiding zorgvuldig door te lezen voordat u een behandeling met Holoclar® krijgt.

De belangrijkste onderdelen van deze handleiding zijn:

- De noodzaak om het gebruik van oogdruppels die benzalkoniumchloride bevatten te vermijden.
- De bijwerkingen van behandeling met middelen die bacteriën doden en middelen die ontstekingen remmen die u na de operatie krijgt.
- Hoe u verdachte bijwerkingen kunt melden.
- Informatie over het Holoclar®-register en waarom wordt aangemoedigd dat in aanmerking komende patiënten deelnemen.

***Deze informatie/handleiding voor de patiënt moet altijd samen met de Holoclar® bijsluiter gelezen worden***

## **Wat is Holoclar® en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Holoclar® is een geneesmiddel dat bestaat uit een laag van uw eigen (autologe) cellen, gekweekt uit een klein stukje weefsel met cellen die van uw oog zijn weggenomen tijdens een biopsie. Holoclar® wordt bij volwassenen gebruikt om het beschadigde oppervlak van het oog te herstellen. Wanneer het oog erg beschadigd is door verbranding door hitte of chemische stoffen, kan er veel littekenvorming voorkomen en kan het gezichtsvermogen aangetast worden. Littekenvorming kan de limbus aantasten die de cornea omgeeft (zie afbeelding 1) en die normaal gesproken de gezondheid van het oog in stand helpt te houden en beschadigde cellen repareert. Als er littekens op de limbus zitten, wordt de schade aan het oog nooit goed gerepareerd.

- Autoloog betekent dat uitsluitend uw eigen cellen zijn gebruikt om Holoclar® te maken.
- De limbus is een onderdeel van het oog. Het is de rand rondom de gekleurde kern (iris) van uw oog. De afbeelding hieronder toont waar de limbus zich in uw oog bevindt. Cellen van deze limbus worden limbale cellen genoemd die normaal gesproken de gezondheid van uw oog helpen in stand te houden.
- Stamcellen zijn speciale cellen die beschadigingen kunnen repareren door nieuwe cellen te maken. De limbus in het oog bevat veel stamcellen.
- De cornea (hoornvlies) is de heldere laag die de iris bedekt.

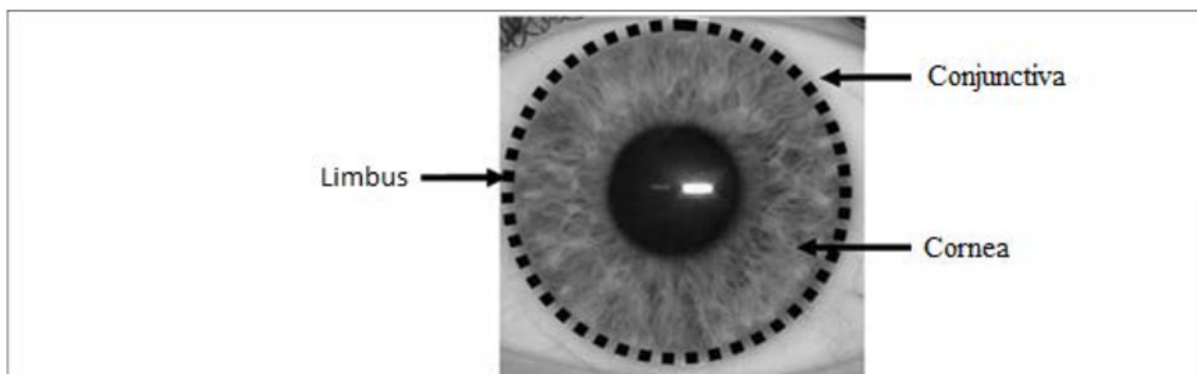
Door enkele gezonde limbale cellen uit de limbus van één van uw ogen te halen, kan in het laboratorium een nieuwe laag van gezond weefsel worden gekweekt. Deze laag van gezond weefsel wordt vervolgens door een chirurg geïmplantéerd in het beschadigde oog, zodat het kan genezen. Als er sprake is van een gedeeltelijk probleem aan beide ogen, zullen de gezonde cellen uit een onbeschadigd gedeelte van uw minder beschadigde oog worden gehaald.



## Wat houdt de behandeling in?

U zult verschillende keren naar de kliniek/het ziekenhuis moeten komen om een aantal onderzoeken te laten uitvoeren om uw geschiktheid voor deze behandeling te beoordelen (voor zowel de biopsie als de transplantatie-ingrepen). De operatie verloopt in de volgende twee stappen:

1. Een biopsie: er wordt een stukje uit uw gezonde oog genomen (in geval van een probleem aan één oog) of uit een onbeschadigd gedeelte van een beschadigd oog (in geval van een probleem aan twee ogen) om gezonde cellen te verkrijgen. De tijdens het biopt verkregen cellen worden vervolgens naar een speciaal laboratorium gestuurd. Daar zullen ze verder behandeld en gekweekt worden zodat u de tweede operatie kunt ondergaan.
2. Tijdens deze tweede ingreep, die ten minste 50 dagen na de eerste ingreep zal plaatsvinden, worden de behandelde cellen (Holoclar®) in uw beschadigde oog geïmplant. Uw chirurg zal de implantatie uitvoeren onder plaatselijke of algehele verdoving. Het behandelde oog zal na deze ingreep gedurende drie dagen worden afgeplakt met verband. U krijgt geneesmiddelen om de kans op een ontsteking door bacteriën te beperken en om zwelling tegen te gaan. Ongeveer 14 dagen later zullen de hechtingen worden verwijderd.



Afbeelding 1.

## Welke onderzoeken moet ik ondergaan?

Allereerst krijgt u een algemeen onderzoek, waaronder onderzoek van uw ogen en bloedonderzoeken om te controleren op de aanwezigheid van ontstekingen door bacteriën of virussen en om te vast te stellen of u in aanmerking komt voor de behandelingen.

De volgende ziekten moeten 2 keer worden beoordeeld (niet eerder dan 30 dagen vóór de biopsie en op de dag van de biopsie):

- HIV 1 en 2
- \*Hepatitis A (HAV)
- Hepatitis B (HBV)
- Hepatitis C (HCV)
- Syfilis
- \*Humaan T-lymfotroop virus I (HTLV-I)
- \*West-Nijlvirus bij de mens (WNV)
- \*Sars-Cov-2

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

## Wat houdt de biopsie operatie in?

Als bovenstaande beoordelingen aantonen dat uw algehele conditie en de conditie van uw ogen goed genoeg zijn voor de operatie, zal de chirurg een datum inplannen om een stukje weg te halen (biopt) uit een gezond gebiedje in uw oog. Dit wordt doorgaans gedaan onder plaatselijke verdoving, dat wil zeggen dat u wakker bent gedurende de ingreep, maar niets voelt. Het stukje zal vervolgens van het ziekenhuis naar een geschikt laboratorium verstuurd worden waar uw cellen zullen worden gekweekt en gereed gemaakt voor de implantatie met Holoclar®.

Nadat het stukje uit uw oog is genomen, zal uw chirurg u medicijnen tegen ontstekingen door een bacterie voorschrijven om de kans op een ontsteking te beperken.

Het is belangrijk dat u al deze medicijnen inneemt volgens de instructies die uw chirurg u heeft gegeven.

## Wat houdt de implantatie operatie in?

De implantatie vindt meestal een aantal weken na de biopsie plaats (ten minste 50 dagen erna). De precieze tijd die nodig is om Holoclar® voor de impantatie operatie gereed te maken is niet voor iedereen gelijk.

Uw chirurg zal met u een aantal data afspreken waarop u wordt gevraagd beschikbaar te zijn voor de implantatieoperatie. De implantatiedatum kan 2-3 dagen voor de geschatte implantatiedatum worden aangepast, waarbij de datum kan worden verschoven naar tot 1 dag vóór of 2 dagen na de afgesproken datum. Deze aanpassing hangt uitsluitend af van de groeisnelheid van uw cellen.

---

Serienr.:	GPV_Holoclar_RMP_11.1 23 augustus 2021
Werkzame stof:	<i>Ex vivo</i> geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten
Versie:	11
Gepubliceerd op:	20 december 2021

Soms is de implantatieoperatie niet mogelijk omdat de kwaliteit van de cellen in het uitgenomen stukje niet voldoende is om Holoclar® te maken. In deze omstandigheden kan een tweede operatie voor het afnemen van een stukje weefsel uit uw oog nodig zijn.

De operatie om Holoclar® in het beschadigde oog te implanteren zal ongeveer 45 minuten duren, afhankelijk van de omstandigheden. De operatie zal plaatsvinden onder plaatselijke of algehele verdoving. Uw chirurg zal met u bespreken welke verdoving zal worden toegepast. Uw chirurg zal het beschadigde weefsel uit uw beschadigde oog weghalen en vervangen door Holoclar® dat is gemaakt met uw eigen cellen. Er worden hechtingen aangebracht om Holoclar® op zijn plek te houden. Uw oog zal met verband worden afgeplakt om het oog gedurende 3 dagen na de ingreep gesloten te houden. Uw oogarts kan aanbevelen de operatie poliklinisch te laten uitvoeren of na opname in het ziekenhuis. Het verband op uw oog dient tot circa 2 weken na de implantatie te blijven zitten.

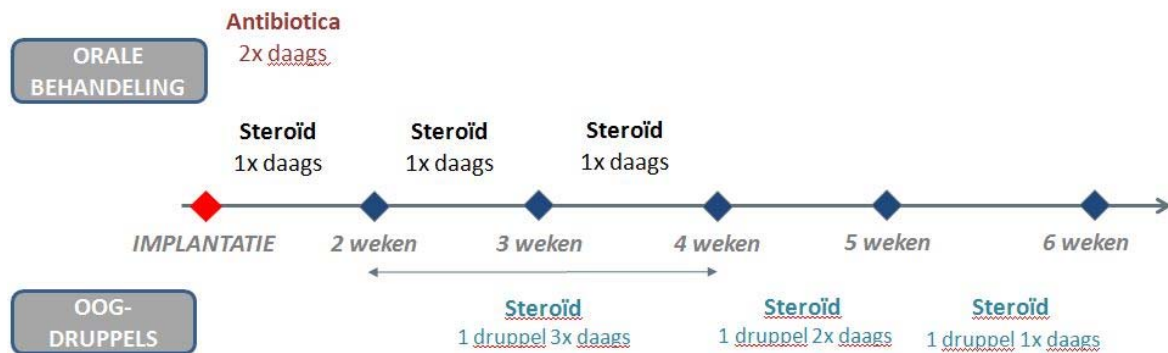
### **Wat gebeurt er na de implantatie operatie?**

Het is de verwachting dat u 3 dagen na het aanbrengen van Holoclar® voor het eerste controlebezoek terug moet komen. Hierbij zal de chirurg het verband van uw oog halen en uw behandelde oog voor de eerste keer beoordelen.

Ongeveer 14 dagen na de implantatie, krijgt u de tweede controle. Tijdens deze controle zal de chirurg uw geopereerde oog opnieuw bekijken. De hechtingen die tijdens de implantatieoperatie in het oog zijn aangebracht, zullen verwijderd worden. Vervolgcontroles zullen ongeveer 6 weken na de implantatieoperatie plaatsvinden en vervolgens na 6 maanden, na 12 maanden en daarna ieder jaar tot vier 4 jaar na de implantatieoperatie.

### **Welke middelen zal ik na de operatie nodig hebben?**

Na de implantatieoperatie zal uw arts of chirurg u middelen voorschrijven die bacteriën doden en ontstekingen remmen. Deze middelen neemt u via de mond in en moeten de kans op een ontsteking door bacteriën of virussen beperken en de zwelling onder controle houden. **Het is erg belangrijk dat u de door de arts of chirurg voorgeschreven middelen allemaal inneemt omdat Holoclar® anders misschien niet werkt.** Ongeveer 2 weken na de implantatieoperatie krijgt u oogdruppels die de kans op een ontsteking door bacteriën of virussen beperken. U gebruikt deze druppels de eerste 2 weken 3 keer 1 druppel per dag. De derde week gebruikt u deze druppels 2 keer 1 druppel per dag. De vierde week gebruikt u deze druppels 1 keer 1 druppel per dag. Als de ontsteking van het oog blijft aanhouden kan de arts of chirurg besluiten de behandeling langer te laten duren.



### Toelichting bij het schema geneesmiddelen

- Orale behandeling is tabletten innemen via de mond
- Steroïden zijn middelen die ontstekingen remmen
- Antibiotica zijn middelen die bacteriën doden

### Zijn er geneesmiddelen die ik beter niet kan gebruiken?

Sommige oogdruppels bevatten een bewaarmiddel dat 'benzalkoniumchloride' wordt genoemd. Deze stof kan cellen beschadigen en daardoor ook uw Holoclar® beschadigen. **Gebruik geen oogdruppels die benzalkoniumchloride** bevatten, tenzij uw arts of chirurg zegt dit wel te doen.

### Wat zijn mogelijke bijwerkingen van Holoclar®?

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige bijwerkingen kunnen verwacht worden bij operaties aan het oog. De meeste bijwerkingen hebben te maken met het oog, zijn licht van ernst en verdwijnen in de weken na de operatie.

Informatie over de bijwerkingen van Holoclar® vindt u in de rubriek 'Mogelijke bijwerkingen' in de bijsluiters van Holoclar®. Zorg ervoor dat u de bijsluiters doorleest, zodat u weet wat er kan gebeuren. Ga naar uw arts of chirurg als u vragen heeft of als er iets is wat u niet begrijpt.

### **Wat moet ik doen als ik een bijwerking krijg van Holoclar®?**

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht. Dit zorgt ervoor dat we snel nieuwe informatie over de veiligheid van dit medicijn verkrijgen.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn."

### **Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van de andere geneesmiddelen die samen met Holoclar® gegeven worden?**

Let er op dat mogelijke bijwerkingen van andere geneesmiddelen die u heeft gebruikt of nog steeds gebruikt, kunnen afhangen van hun precieze aard, bijvoorbeeld of het geneesmiddel een antibioticum of een ontstekingsremmend middel is. Op basis van de precieze naam van het geneesmiddel dat u inneemt dient u de bijsluiter die bij dat middel is meegeleverd te raadplegen voor een volledige lijst van mogelijke bijwerkingen en ander relevante veiligheidsinformatie.

#### Antibiotica die via de mond gegeven worden (b.v. doxycycline of amoxicilline)

Neem deze middelen niet in en raadpleeg uw arts of chirurg wat u moet doen als u een bekende allergie heeft of last heeft gehad van een eerdere reactie op deze middelen of andere antibiotica (bijvoorbeeld penicilline, streptomycine).

Wees extra voorzichtig als u

- lever- of nierproblemen heeft
- ernstige allergieën hebt
- gevoelig bent voor zonlicht
- andere middelen inneemt die het stollen van het bloed tegengaan
- andere middelen inneemt die de opname van het antibioticum kunnen verminderen waardoor het gunstige effect kan afnemen
- middelen via de mond inneemt om te voorkomen dat u zwanger wordt of middelen gebruikt tegen epilepsie, die minder werkzaam kunnen zijn dan verwacht
- doxycycline gebruikt, vermijd dan het gebruik van alcohol gedurende de antibioticumkuur.

Mogelijke bijwerkingen kunnen zijn: misselijkheid, hoofdpijn, diarree en schimmelinfecties. U dient direct contact op te nemen met een zorgverlener als u ernstige bijwerkingen krijgt, zoals gevoeligheid voor licht, ernstige huiduitslag, piepende ademhaling, zwelling in het gezicht, van de tong of keel of ernstige, waterige diarree.

#### Ontstekingsremmende middelen die via de mond gegeven worden (bijvoorbeeld prednison)

Neem deze middelen niet en raadplaag uw arts of chirurg als u een bekende allergie voor deze middelen heeft of voor ontstekingsremmende middelen in het algemeen.

U moet speciale voorzorgen nemen en uw arts of chirurg informeren als u aan andere oogaandoeningen lijdt (glaucoom) of als u verwondingen of zweren heeft aan de heldere laag aan de voorkant van uw oog die de iris en pupil bedekt. U dient ook extra oplettend te zijn als

u lijdt aan suikerziekte, botaandoeningen (bijvoorbeeld osteoporose), maagzweren of darmontsteking (colitis), infecties, hepatitis, tuberculose (TB), hoge bloeddruk, hartproblemen, psychische aandoeningen of slaapproblemen.

U dient het uw arts of chirurg ook te vertellen als u onlangs (in de afgelopen 2 weken) ingeënt bent of binnenkort (in de komende 8 weken) ingeënt zult worden.

U dient ook speciale voorzorgen te nemen als u andere geneesmiddelen op hetzelfde tijdstip inneemt, waaronder middelen voor het hart en voor de bloeddruk, voor suikerziekte, inenting, pijnstillers die de koorts lager maken en een ontsteking minder erg maken en bloedverdunners die via de mond worden ingenomen, zoals fenprocoumon of acenocoumarol.

Bijwerkingen kunnen omvatten: troebel worden van de ooglens (cataract) en verhoogde oogdruk (glaucoom) al dan niet met pijn in het oog, puistjes (acne), hormonale effecten en gewichtstoename, verhoogde bloeddruk, hoge bloedsuikerspiegel, verslechtering van de suikerziekte, infecties, maagzweren waaronder de kans op een bloeding, huidstriemen, kneuzingen of rode plekken op de huid of in de mond, dunner worden van de huid, spierverlies en spierzwakte, botontkalking leidend tot een verhoogde kans op botbreuken (osteoporose), slaapproblemen, hoofdpijn en heel soms psychische stoornissen, geïrriteerdheid en depressie.

#### Ontstekingsremmende oogdruppels (bijvoorbeeld dexamethason)

Neem deze middelen niet en raadpleeg uw arts of chirurg als u een bekende allergie heeft voor deze middelen of in het algemeen voor medicijnen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken of als u een ooginfectie of glaucoom (verhoogde oogdruk) heeft. Het dragen van contactlenzen gedurende de behandeling moet worden vermeden.

De meeste mensen zullen geen bijwerkingen ondervinden van het gebruik van deze oogdruppels. Het gebruik kan soms leiden tot een prikkend of branderig gevoel, rode of waterende ogen die meestal slechts tijdelijk van aard zijn. U dient elke verandering van het gezichtsvermogen aan uw arts of chirurg te melden.

Sommige oogdruppels bevatten een conserveringsmiddel dat 'benzalkoniumchloride' wordt genoemd. Deze stof kan cellen beschadigen en daarom ook uw Holoclar® beschadigen.

**Gebruik geen oogdruppels die benzalkoniumchloride bevatten**  
tenzij uw arts of chirurg zegt dit wel te doen.

#### **Wat moet ik doen als ik last krijg van bijwerkingen door de andere geneesmiddelen die met Holoclar® worden gegeven?**

Als u een bijwerking krijgt, vertel dit dan aan uw arts of uw chirurg. Dit geldt ook voor iedere andere mogelijke bijwerking die niet in de relevante bijsluiters staat van de geneesmiddelen die u heeft gekregen.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **Wat is het Holoclar<sup>®</sup>-register en moet ik erin worden opgenomen?**

Zoals bij veel nieuwe geneesmiddelen gebeurt, is Holoclar<sup>®</sup> bij een betrekkelijk klein aantal patiënten onderzocht. Hoewel de informatie over de voordelen en risico's van de behandeling voldoende is om Holoclar<sup>®</sup> te mogen voorschrijven, zou het nuttig zijn aanvullende gegevens over het gebruik van Holoclar<sup>®</sup> te verzamelen.

Om meer over Holoclar<sup>®</sup> te weten te komen, worden alle patiënten aangemoedigd mee te doen aan het Holoclar<sup>®</sup>-register dat informatie verzamelt over de effecten van de behandeling. Alle informatie die in het register wordt opgenomen, wordt geanonimiseerd en gedeeld ten behoeve van onderzoeksdoeleinden. De geanonimiseerde informatie zal van tijd tot tijd geanalyseerd worden en de resultaten zullen worden gebruikt om meer inzicht te krijgen in de voordelen en risico's van Holoclar<sup>®</sup>. Dit zal uiteindelijk helpen om andere patiënten zoals u van dienst te zijn.

Deelname aan het register is volledig vrijwillig en als u besluit hier niet aan deel te nemen, zal dit geen consequenties hebben voor uw behandeling met Holoclar<sup>®</sup> of de zorg die u krijgt.

Als u toestemming geeft voor deelname aan het register, zult u hier meer informatie over ontvangen. Uw arts of chirurg zal u om een schriftelijke toestemming vragen om uw gegevens te verzamelen voor onderzoeksdoeleinden en er zullen geen gegevens worden verzameld zonder uw toestemming.

Voor meer informatie over het Holoclar<sup>®</sup>-register of om aan het register deel te nemen, kunt u contact opnemen met uw arts of chirurg.

## **Meer informatie**

Deze informatie is ook terug te vinden op <https://bit.ly/3pnC2PC>.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).