



HOLOCLAR[®]

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

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

Houder van de handelsvergunning: Chiesi Farmaceutici S.p.A. (Chiesi)
Aanspreekpunt klantenservice: holoclar@chiesi.com

Meldingen in het kader van geneesmiddelenbewaking: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

Fabrikant: Holostem Terapie Avanzate S.r.l (HTA)
Bevoegd contactpersoon: qualified.person@holostem.com

INHOUDSOPGAVE

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Wat is het doel van deze voorlichtingshandleiding? | 4 |
| 2 | Wat is Holoclar®? | 4 |
| 3 | Waarvoor wordt Holoclar® gebruikt? | 4 |
| 4 | Hoe wordt Holoclar® gebruikt? | 4 |
| 5 | Medische procedures voor behandeling met Holoclar® | 5 |
| 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 | 12 |
| 5.2.4 | Verzending en bewaring van het buisje | 13 |
| 5.2.5 | Biopsieprocedure..... | 13 |
| 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 vervolgbezoeken..... | 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..... | 20 |
| 5.5 | Secundair implantaat | 20 |
| 6 | Meest voorkomende bijwerkingen..... | 21 |

| | | |
|------|--|----|
| 7 | Melding van vermoedelijke bijwerkingen | 21 |
| 8 | Kernpunten bij monitoring van de toepassing en risico's van Holoclar®..... | 22 |
| 9 | Aanvullende informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg..... | 22 |
| 10 | Het operationele proces bij behandeling met Holoclar®..... | 23 |
| 10.1 | Fase I: patiëntselectie en planning van de biopsie | 23 |
| 10.2 | Fase II: biopsie..... | 24 |
| 10.3 | Fase III: Implantatie van het epitheeltransplantaat | 28 |
| 10.4 | Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken..... | 30 |
| 11 | Lijst met bijlagen/Attachments..... | 32 |
| | Attachment 1 | 33 |
| | Attachment 2 | 34 |
| | Attachment 3 | 35 |
| | Attachment 4 | 36 |
| | Attachment 5 | 37 |

1 Wat is het doel van deze voorlichtingshandleiding?

Deze voorlichtingshandleiding is een informatiebron voor in oogchirurgie gespecialiseerde zorgprofessionals die Holoclar[®] willen 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/cm²), waaronder gemiddeld 3,5% limbale stamcellen, en van stamcellen afkomstige transitionele, amplificerende en terminaal gedifferentieerde cellen. Deze cellen worden *ex vivo* geëxpandeerd uit een autoloog biopt dat is verkregen uit het gezonde oog of uit een onbeschadigd deel van het oog (in geval van letsel aan beide ogen). De geëxpandeerde cellen worden gehecht aan een transparante ondersteunende 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 mm² onbeschadigde limbus vereist.

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

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

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

4 Hoe wordt Holoclar[®] gebruikt?

Aangezien Holoclar[®] een autoloog product is, moet het worden toegediend aan dezelfde patiënt

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

Patiënten die met Holoclar® worden behandeld, worden altijd aangeduid met de 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 chargennummer 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 chargennummer. Het is belangrijk dat dit chargennummer in het patiëntdossier wordt opgenomen.

Klopt er iets niet op een van deze drie punten, moet de chirurg contact opnemen met de klantenservice van Chiesi of de bevoegde persoon van HTA (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 Chiesi.

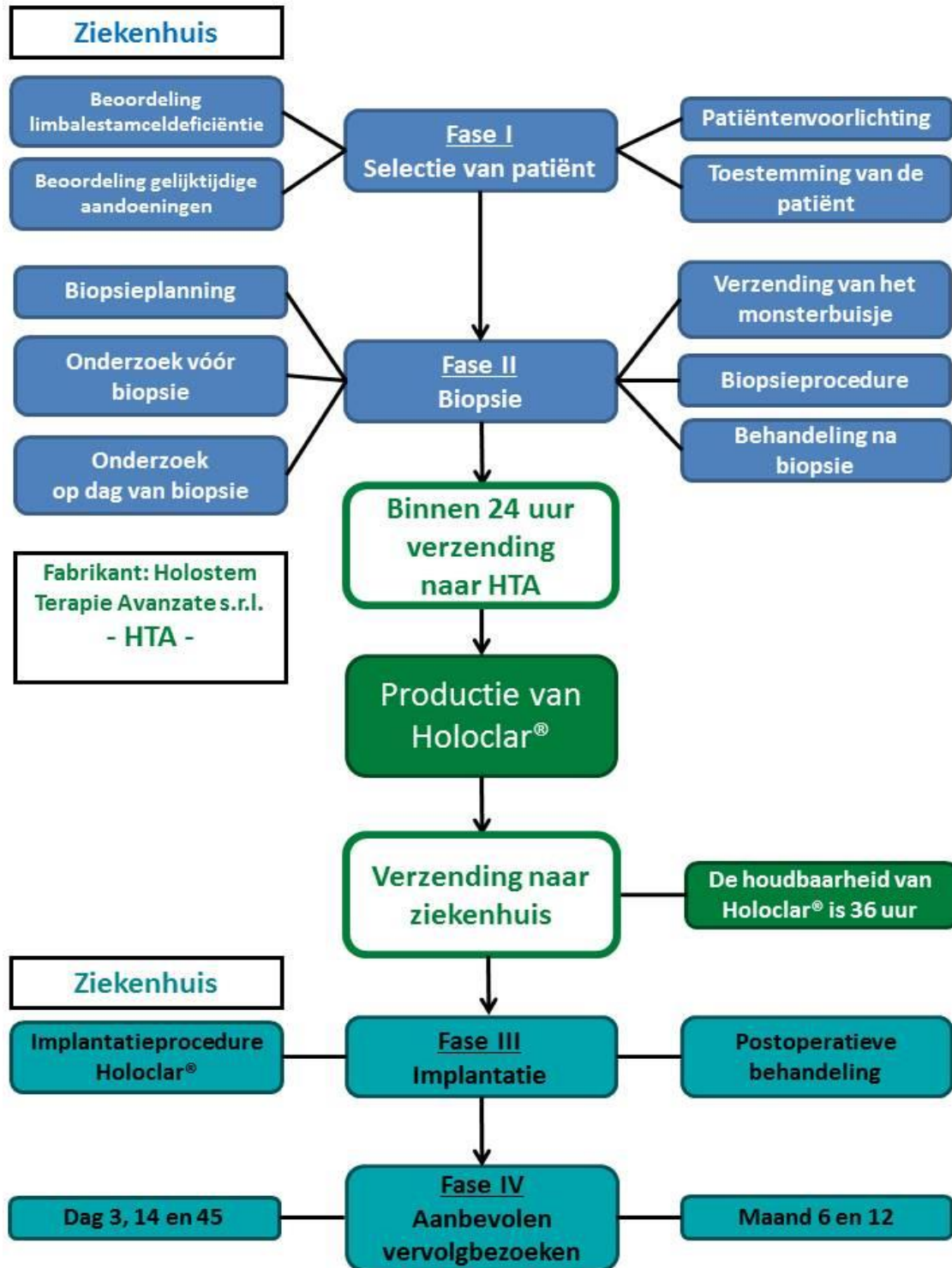
De therapeutische behandelingsprocedure zoals uitgevoerd door het ziekenhuis wordt in de volgende fasen onderverdeeld:

- Fase I: patiëntselectie en -voorlichting
- Fase II: biopsie

- Fase III: implantatie van het gekweekte epitheeltransplantaat
- Fase IV: aanbevolen vervolfbezoeken

Het stroomdiagram op pagina 6 illustreert de verschillende fasen van de Holoclar®-procedure.

STROOMDIAGRAM VOOR DE HOLOCLAR®-PROCEDURE



5.1 Fase I: patiëntselectie en -voorlichting

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

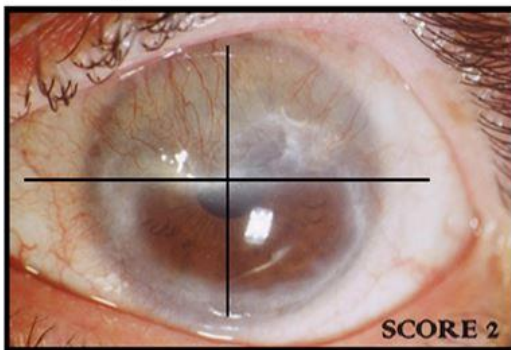
5.1.1 Beoordeling limbalestamceldeficiëntie

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 over de cornea en de vorming van een membraan met 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.

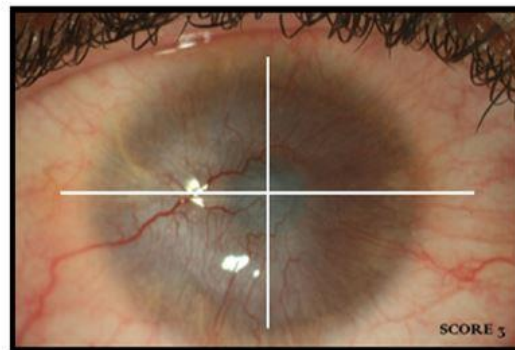
Afbeelding 1: beoordeling van de ernst van neovascularisatie van de cornea

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

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.

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 Chiesi 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 Chiesi.

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 Chiesi gestuurd om de bijzonderheden omtrent de biopsie te bevestigen.

De biopsiedatum wordt door het ziekenhuis voorgesteld en bevestigd door Chiesi 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. Chiesi beoordeelt vervolgens de consistentie en volledigheid van dit profiel. **De biopsie moet binnen 1 maand 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
- hepatitis A (HAV)
- hepatitis B (HBV)
- hepatitis C (HCV)
- syfilis
- humaan T-cel­lymfotroop virus type I (HTLV-I)
- West-Nijlvirus bij de mens (WNV).

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

| MARKER | | | KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET | INFECTIVITEIT |
|--------|-----|-----|--|---------------|
| Ag | IgG | IgM | | |
| + | - | - | INFECTIE ONLANGS OPGELOPEN OF ONJUISTE INFORMATIE – VERZOEK OM VERIFICATIE | Onbekend |
| + | - | + | ACTIEVE INFECTIE | JA |
| + | + | + | ACTIEVE INFECTIE | JA |
| + | + | - | IMMUNITEIT DOOR VERDWENEN INFECTIE OF VACCINATIE | NEE |
| - | - | - | GEEN INFECTIE | NEE |

HEPATITIS B-VIRUS

| MARKER | | | KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET | INFECTIVITEIT |
|--------|-------|-------|--|---------------|
| HBsAg | HBsAb | HBcAb | | |
| + | - | - | ACTIEVE/RECENTE/NIET-VERDWENEN INFECTIE/GEZONDE DRAGER | JA |
| - | + | + | IMMUNITEIT DOOR VERDWENEN INFECTIE | NEE |
| - | + | - | IMMUNITEIT DOOR VACCINATIE | NEE |
| - | - | - | GEEN INFECTIE | NEE |

HEPATITIS C-VIRUS, HIV, HTLV-I

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

SYFILIS

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

WEST-NIJLVIRUS

| MARKER | KLINISCH BEELD COMPATIBEL MET | INFECTIVITEIT |
|--------|-------------------------------|---------------|
| Ab | | |
| + | 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 Chiesi door middel van *bijlage 5* met aangehechte kopie van de serologische uitslagen.

Na deze kennisgeving zal Chiesi 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 ongeveer 3 dagen 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 Chiesi 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: oxybuprocaine of para/retrobulbaire anesthesie met mepivacaine of bupivacaine (Marcaine®) zonder adrenaline WAARSCHUWING: vermijd topicale lidocaine |
| B 3 | Spoel het oogoppervlak 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 boven of onder). |
| B 5 | Maak een incisie van 2x1 of 1x2 mm (overeenkomstig de SPC) van 15 - 30° met een wegwerpscalpel om het biopt af te nemen (de diepte moet voldoende zijn om de lamel van de limbus te kunnen optillen – ongeveer 50 tot 100 µm). |
| B 6 | BELANGRIJK: coaguleer het oppervlak van het oog niet voor u het biopt uitneemt, anders beschadigt u de stamcellen. |
| B 7 | Breng het biopt in het buisje met het steriele transportmedium (verstrekkt door HTA). Het buisje moet samen met zijn datalogger in een koelkast worden bewaard tussen +2 en +8 °C, en mag pas op het laatste moment worden geopend. |
| B 8 | WAARSCHUWING: tijdens het transport moet het buisje worden bewaard bij een temperatuur tussen +2 en +8 °C. Bevriezing van het medium <u>moet</u> voorkomen worden. |

| Identificatienummer patiënt | |
|-----------------------------|--|
| Fase | TAKENLIJST |
| B 9 | Vanwege het potentiële risico van een weefselreactie op de eiwitten in het medium mogen chirurgische messen die in aanraking zijn geweest met het transportmedium, niet opnieuw op het oogoppervlak worden gebruikt zonder de messen eerst te spoelen met BSS. |
| B 10 | Hecht indien nodig de conjunctiva met 10/0 nylon; afdekken is niet nodig. |
| B 11 | Vermeld op het etiket van het buisje alle gevraagde informatie en vul de formulieren in die in de verpakking zijn meegeleverd. |
| B 12 | <i>Het biopt moet onmiddellijk na de procedure worden verzonden, aangezien het binnen 24 uur na excisie door 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 kuur van topicale antibioticaprofylaxe met een enkelvoudige dosis conserveermiddelvrij gentamycinesulfaat, netilmicinesulfaat of levofloxacin worden toegediend (3-4 druppels driemaal daags gedurende 7-8 dagen tot genezing van de chirurgische laesie).

5.3 Fase III: implantatie van het epitheeltransplantaat

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

- Ten minste 41 dagen na de biopsie.
- Deze 41 dagen wachttijd zijn uitsluitend om organisatorische redenen nodig en hebben geen invloed op de kwaliteit van de kweek. Elke annulering vanwege kwalitatieve redenen zal voorafgaand aan de transplantatie worden doorgegeven.
- De implantatiedatum kan worden geannuleerd wanneer HTA vanwege de kwaliteit van de kweek het transplantaat niet kan leveren. 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 chirurg die de ingreep uitvoert, moet controleren of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de patiëntgegevens op de vervoersdocumenten.

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

5.3.1 Implantatieprocedure Holoclar®

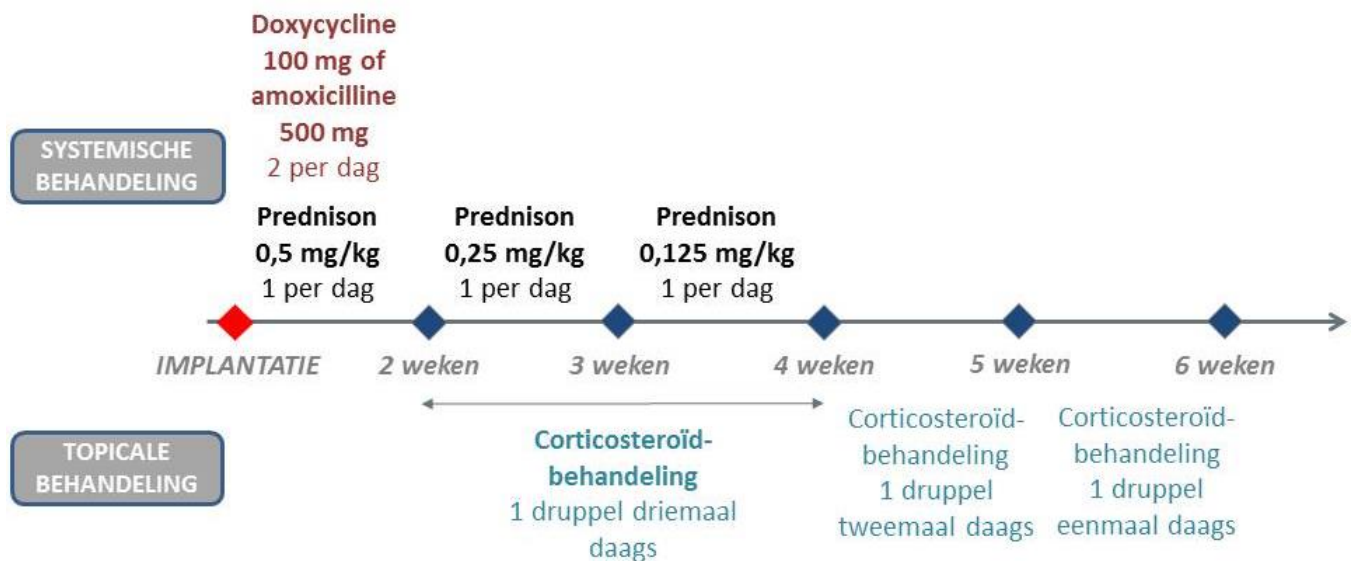
| Identificatienummer patiënt | |
|-----------------------------|--|
| Fase | TAKENLIJST |
| I 1 | <p>De keuze voor NIET-topicale anesthesie wordt aan de chirurg overgelaten: overweeg para/retrobulbaire anesthesie met bupivacaïne (Marcaine®) of ropivacaïne voor een langer aanhoudend effect, of volledige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

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

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 vervolgbezoeken

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

5.4.1 Vervolgbezoek dag 3

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

5.4.2 Vervolgbezoek dag 14

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Noteren en melden ongewenste voorvallen
- Noteren comedicaatie
- Verwijdering van de hechtingen in de conjunctiva
- Instelling profylactische behandeling met 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 ongewenste voorvallen (met bijzondere aandacht voor het mogelijke optreden van blefaritis en glaucoom)
- Noteren comedicaatie
- Beoordeling van de symptomen (pijn, fotofobie en branderig gevoel), lokale ontsteking en infectie
- Controle van de toestand van het cornea-epitheel

5.4.4 Vervolgbezoek bij 6 en 12 maanden

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

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

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

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

5.5 Secundair implantaat

De geschiktheid van een tweede Holoclar®-implantaat kan worden beoordeeld bij het vervolgbezoek na 12 maanden op basis van de mate van oppervlakkige corneale neovascularisatie en epitheelintegriteit overeenkomstig de Holoclar®-indicatie (zie rubriek 3). In aanmerking komende patiënten kunnen

worden getransplanteerd met Holoclar[®] dat is geproduceerd uit het tweede ingevroren gedeelte, indien nog over van het initiële biopt en indien dit haalbaar is op basis van de stabiliteit van het ingevroren materiaal.

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.

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$ patiënten) gemelde bijwerkingen met Holoclar[®] 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[®] 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.

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

Het belangrijkste aspect van het risicomanagement bij Holoclar® is het strikt volgen van de in deze voorlichtingshandleiding aanbevolen procedures en zich nauwgezet aan de 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®. Deze aandoeningen moeten worden beschouwd als ongewenste voorvallen waarop nauwlettend moet worden gecontroleerd om hun aard en het causale verband vast te stellen.

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

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

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

Alle patiënten moeten worden gestimuleerd om zich in het register te laten opnemen (indien niet opgenomen in een door Chiesi 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

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

Aanspreekpunt:

Klantenservice Chiesi: holoclar@chiesi.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 Chiesi.

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) Zorg dat u toestemming verkrijgt voor de verwerking van persoonlijke gegevens en de opslag van biologisch materiaal | <input type="checkbox"/> X Datum: _____ |

10.2 Fase II: biopsie

| Identificatienummer patiënt: | | | | |
|-------------------------------------|------|--|------------|--|
| Tijd | Fase | ZIEKENHUIS | CHIESI/HTA | VOLTOOID |
| ten minste 45 dagen voor de biopsie | 2.1 | 1) Neem contact op met de klantenservice van Chiesi (holoclar@chiesi.com) voor afstemming van de mogelijke data voor het uitvoeren van de biopsie. 2) Insturen: <ul style="list-style-type: none"> - De toestemming voor de verwerking van persoonlijke gegevens en de opslag van biologisch materiaal - Biopsy Request Form (bijlage 1) | - | <input type="checkbox"/> X Datum: _____ |
| 30 tot 20 dagen voor de biopsie | 2.2 | Voer de serologische onderzoeken uit en vul het Infectious Disease Screen Form in (bijlage 5). 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 | Insturen: Infectious Disease Screen Form (bijlage 5) met aangehechte kopie van de serologische uitslagen. | - | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |

| Identificatienummer patiënt: | | | | |
|--------------------------------|------|--|---|---|
| Tijd | Fase | ZIEKENHUIS | CHIESI/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"> • documentatie • beschikbare informatiebronnen • training en kwalificatie van de chirurg(en) (verplicht). <p>Mochten de identiteitsgegevens of het infectieziektenprofiel incompleet zijn, wordt de procedure opgeschort en wordt om een bevestiging verzocht.</p> | <input checked="" 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 Biopsy Confirmation Form (<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 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: _____ |

| Identificatienummer patiënt: | | | | |
|------------------------------|------|---|--------------------------|---|
| Tijd | Fase | ZIEKENHUIS | CHIESI/HTA | VOLTOOID |
| dag van de biopsie | 2.8 | Uitvoering van de limbale biopsieprocedure (paragraaf 5.2.5). | - | <input type="checkbox"/> X Datum: _____ |
| | 2.9 | Onmiddellijke verzending van het biopt naar HTA (het biopt moet binnen 24 uur door HTA worden verwerkt). | - | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |
| dag van de biopsie | 2.10 | Herhaling van de monsterafname voor screening op infectieziekten op de dag van de biopsie, overeenkomstig <i>bijlage 5</i> . | - | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |
| 0 tot +1 dag na de biopsie | 2.11 | - | Ontvangst van het biopt. | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |
| vanaf de dag van de biopsie | 2.12 | Nabehandeling zoals samengevat in paragraaf 5.2.6. | - | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |

| Identificatienummer patiënt: | | | | |
|------------------------------|-------------|--|--|--|
| Tijd | Fase | ZIEKENHUIS | CHIESI/HTA | VOLTOOID |
| | 2.13 | Update van eventuele aandoeningen bij de patiënt die van invloed kunnen zijn op de secundaire kweek. | - | <input type="checkbox"/> X Datum: _____ |
| 20 dagen na de biopsie | 2.14 | - | Goedkeuring/afwijzing van de ICB-cryobuisjes (Intermediate Cell Bank) voor gebruik voor de secundaire kweek. | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |

10.3 Fase III: Implantatie van het epitheeltransplantaat

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

| Identificatienummer patiënt: | | | | |
|---|------|--|---|--|
| Tijd | Fase | ZIEKENHUIS | CHIESI/HTA | VOLTOOID |
| 7 dagen voor de implantatie (dag van het ontdooien) | 3.5 | - | Ontdooien en start secundaire celkweek. | <input type="checkbox"/> X Datum: _____ |
| 3 tot 2 dagen voor de implantatie | 3.6 | - | Beoordeling van de dag van confluentie van het transplantaat voor de preparatie. Als de datum moet worden gewijzigd (maximaal 1 dag eerder, maximaal 3 dagen later) ten opzichte van wat eerder was afgesproken, dit doorgeven aan het ziekenhuis. | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |
| 1 dag voor de implantatie | 3.7 | - | Vrijgifte van het transplantaat door de bevoegde persoon. Als het transplantaat niet kan worden vrijgegeven, informeren van het ziekenhuis. | <input type="checkbox"/> Datum: _____ |
| 1 dag voor/de dag van de implantatie | 3.8 | - | 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: _____ |

X

| Identificatienummer patiënt: | | | |
|------------------------------|------------|---|---|
| Tijd | Fase | TAKENLIJST | VOLTOOID |
| 12 maanden na implantatie | 4.5 | Vervolgbezoek (zie paragraaf 5.4.4). | <input checked="" 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

Attachment 1

| - BIOPSY REQUEST FORM - <i>HC TO CHIESI</i> | | | | |
|--|---|----------|--------------------|---------|
| Hospital Centre | | | | |
| Department - Surgery | | | | |
| Street | | | City | |
| Postal Code | | Province | | Country |
| First and Last name of the Lead Surgeon | | | | |
| Telephone | | | E-mail | |
| First and Last name of the Patient | | | Date of Birth | |
| | | | | |
| Request to perform: | <input type="checkbox"/> LIMBAL BIOPSY | | Date/Time proposed | |
| Informed Consent Form for processing of personal data and storage of biological material | <input type="checkbox"/> ATTACHED | | | |
| <i>With this request form, the undersigned declares that the appropriate medical staff has received, read and understood the Educational Material and undergone the relative training.</i> | | | | |
| Signature and Date | | | | |

Attachment 2

| - CONFIRMATION OF BIOPSY FORM – <i>CHIESI TO HC</i> <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 | | | |
| First and Last name of the Lead Surgeon | | | |
| Telephone | | E-mail | |
| First and Last name of the Patient | | Date of Birth | |
| Confirmation of: | <input type="checkbox"/> LIMBAL BIOPSY ON (DATE) _____ AT _____ | | |
| Delivery date of the biopsy collection tube to the Hospital Centre | | Time | |
| Pick-up date of the Biopsy from the Hospital Centre | | Time | |
| Courier | | Telephone number of the contact person | |
| GMP Batch | | Last date for cancellation | |
| | | | |
| Chiesi Customer Service: First and Last Name | | Signature and Date | |

Attachment 3

| - IMPLANTATION REQUEST FORM - <i>HC TO CHIESI</i> | | | | |
|--|---|----------|--------------------|---------|
| Hospital Centre | | | | |
| Department - Surgery | | | | |
| Street | | | City | |
| Postal Code | | Province | | Country |
| First and Last name of the Lead Surgeon | | | | |
| Telephone | | | E-mail | |
| First and Last name of the Patient | | | Date of Birth | |
| | | | | |
| Request to perform: | <input type="checkbox"/> HOLOCLAR® IMPLANT | | Date/Time proposed | |
| <i>With this request form, the undersigned declares that the appropriate medical staff has received, read and understood the Educational Material and undergone the relevant training.</i> | | | | |
| Signature and Date | | | | |

Attachment 4

| - CONFIRMATION OF THE IMPLANTATION FORM – <i>CHIESI TO HC</i> <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 | | | |
| First and Last name of the Lead Surgeon | | | |
| Telephone | | E-mail | |
| First and Last name of the Patient | | Date of Birth | |
| Confirmation of: | <input type="checkbox"/> HOLOCLAR® IMPLANT ON (DATE) _____ AT _____ | | |
| Delivery date of Holoclar® to the Hospital Centre | | Time | |
| Courier | | Telephone number of the contact person | |
| GMP Batch | | Last date for cancellation | |
| | | | |
| Chiesi Customer Service: First and Last Name | | Signature and Date | |

Attachment 5

-INFECTIOUS DISEASE SCREEN FORM - HC TO CHIESI

CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA

GENERAL DATA:

| | |
|---|--|
| Patient's Name and Surname | |
| Date of birth | |
| Date tests expire (one month after test) | |
| Phase | <input type="checkbox"/> Tests performed during Patient Selection phase <input type="checkbox"/> Tests performed on the day of the Biopsy |

INFECTIOUS DISEASE PROFILE

| Test | Status / Completeness | Marker | Value | Date of the exam |
|---------------------------|---|--|-------|------------------|
| HAV | <input type="checkbox"/> Present and complete | Ag | | |
| | | IgG | | |
| | | IgM | | |
| HBV | <input type="checkbox"/> Present and complete | HBsAg | | |
| | | HBsAb | | |
| | | HBBcAb | | |
| HCV | <input type="checkbox"/> Present and complete | Ag | | |
| | | Ab | | |
| HIV | <input type="checkbox"/> Present and complete | Ag | | |
| | | Ab | | |
| Syphilis (Trep. pallidum) | <input type="checkbox"/> Present and complete | VDRL / TPHA / Immunoenzymatic Assay | | |
| HTLV-1 | <input type="checkbox"/> Exempted based on EU Directive 2006/17/EC <input type="checkbox"/> Present and complete | Ag | | |
| | | Ab | | |
| WNV | <input type="checkbox"/> Exempted based on EU Directive 2006/17/EC <input type="checkbox"/> Present and Complete | Ab | | |

The undersigned declares that the patient is / is not infectious to others through his limbal biopsy for the diffusion of the following diseases:

- | | | |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Hepatitis A | <input type="checkbox"/> YES | <input type="checkbox"/> NO |
| Hepatitis B | <input type="checkbox"/> YES | <input type="checkbox"/> NO |
| Heptatitis C | <input type="checkbox"/> YES | <input type="checkbox"/> NO |
| Syphilis (Trep. pallidum) | <input type="checkbox"/> YES | <input type="checkbox"/> NO |
| HIV Associated Disease | <input type="checkbox"/> YES | <input type="checkbox"/> NO |
| HTLV-1 Associated Disease | <input type="checkbox"/> YES | <input type="checkbox"/> NO |
| WNV Associated Disease | <input type="checkbox"/> YES | <input type="checkbox"/> NO |

Name and Surname of the Doctor in charge for the determination of the infectious disease profile:

.....

Date: Signature