

# Biovigilantie bij Import en Distributie van Humaan Weefsel

*Vigilantie over de grens*

**Dr. Richard van der Linden**

Senior QA/RA Consultant

Signifix BV

Professor Bronkhorstlaan 10, Building 48

3723 MB Bilthoven

The Netherlands

<http://www.signifix.com/>

Richard.van.der.linden@signifix.com



*symposium  
Biovigilantie  
06-nov-2013*

**SIGNIFIX**

## Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstremgeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Spreker is Verantwoordelijk Persoon bij 3 Weefselinstellingen in Nederland en 1 Weefselinstelling in Denemarken</li></ul>

# Overzicht Presentatie

---

- Introductie spreker en type weefsels
- Import en Export
- Risico's met weefsels
- Strategie voor afhandelen van klachten en melden van SAE, SAR van weefsels afkomstig uit een niet-EU land
- Voorbeelden uit de dagelijkse praktijk, TRIP en Notify Library

# Introductie: Richard van der Linden

## Background

“Antibodies and their fragments”

**1989-1995:** Molecular Cell Biology at Utrecht University

**1995-2000:** PhD in Molecular Biology on llama antibodies (Unilever/ID-Lelystad)

**2000-2003:** Scientist human Therapeutic Antibodies at Crucell N.V.

**2003-2006:** Director Operations (first Senior Scientist) at CatchMabs B.V.

## Current job



- **2006-present** :Senior Quality Assurance and Regulatory Affairs Consultant at Signifix B.V. Bilthoven



## Verantwoordelijkheden mbt Weefsels

►Verantwoordelijk Persoon vanaf 2008

►VP bij 3 Weefselinstellingen in Nederland die weefsel importeren uit de VS,  
►VP bij een Weefselinstelling in Denemarken

►Inkeur geïmporteerde weefsel met name botweefsel(producten) van overleden donoren die in de VS vervaardigd zijn  
►Opzetten en onderhouden van distributie(strategieën) en marktgoedkeuring voor weefsels in de EU.  
►Advies bij opzetten en verkrijgen van weefselinstellingslicenties in diverse landen (NL, IRL, UK, DK, PT)

# Type Weefsels

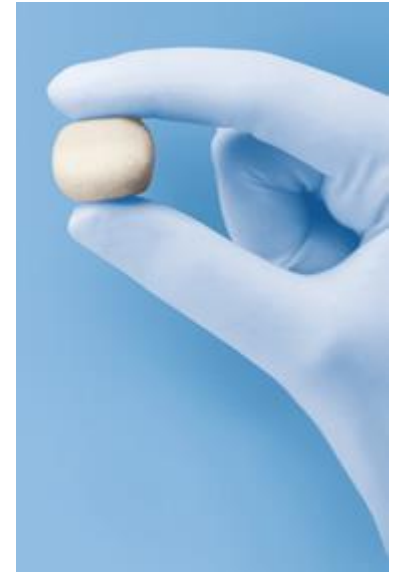
# Type weefsel geïmporteerd worden

---

- Botproducten worden gemaakt van bewerkt bot worden en wordt opgeslagen en gedistribueerd.
- Botweefsel is afkomstig van overleden donoren uit de VS
  - Demineralized Bone Matrix (DBM)
  - Cancellous Chips
  - Allografts zoals wedges, blocks, etc

# Botweefsel Producten

- DBM
- Cancellous Chips



- Allografts
  - Wedges
  - Blocks



# Import en Export



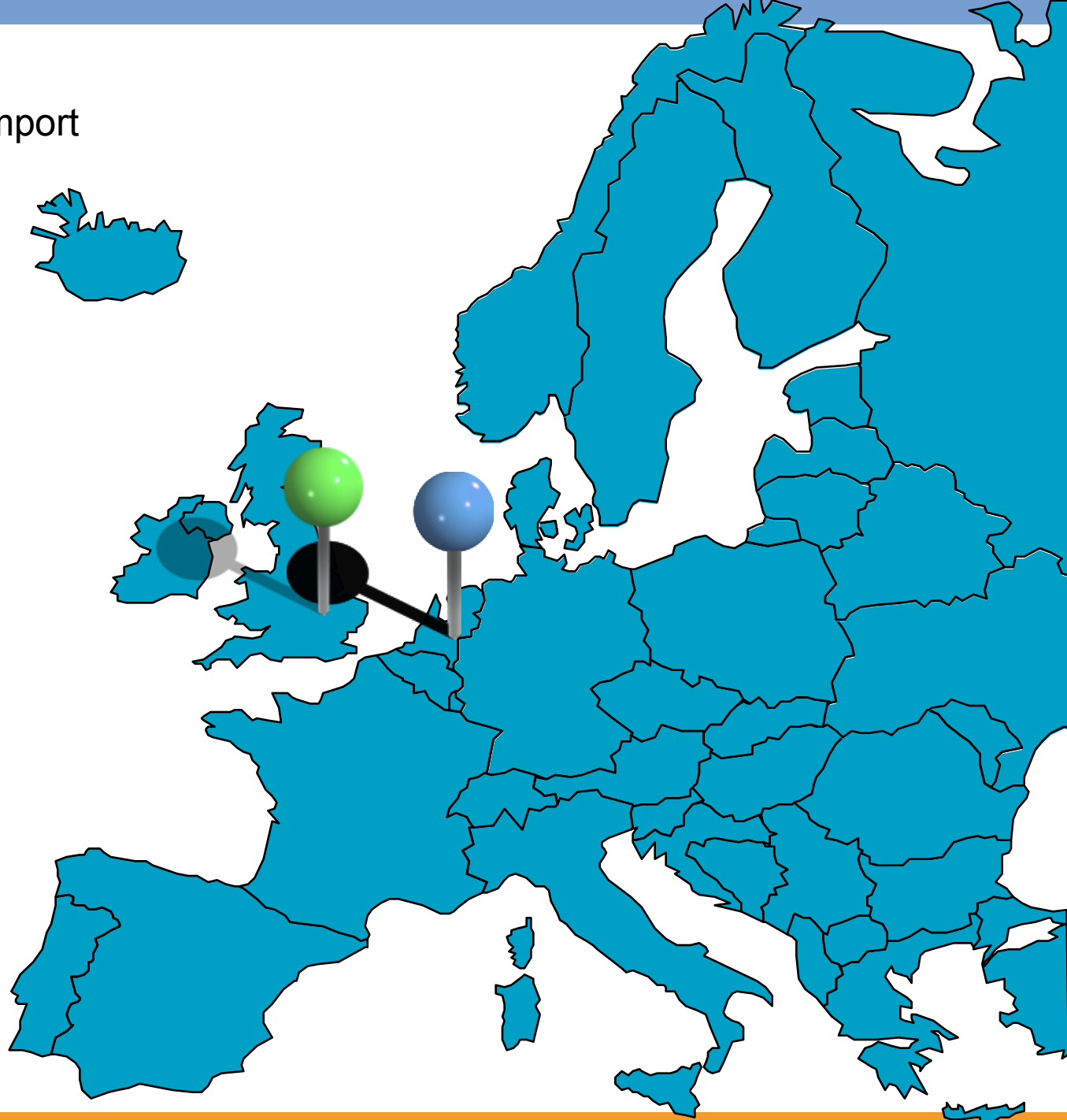
# Import & Export Definitie

---

- Import is gedefinieerd als invoeren van humane weefsels\* vanuit een niet EU-land
- Export is gedefinieerd als het uitvoeren van humane weefsels\* naar een niet EU-land.

\* Humane weefsels met als bestemming toepassing in de mens

## “Hub” Strategie voor import



- Weefsel import vanuit de VS naar 1 importerende Weefselinstelling(hub) in 1 land
- Vrijgifte donoren in centrale hub
- Distributie naar andere landen via Hub

# Risico's met Weefsels

# Risico's met humaan weefsel

---

- Transmissie van infectieuze virale and microbiële pathogenen
  - HIV (1992: 3 cases gerelateerd aan weefsel verkregen in 1985)
  - Hepatitis C Virus (1992: 2 cases; 2002: 4 cases)
- Kwaliteit van het donorweefsel is de primaire parameter die de veiligheid en de kwaliteit van het weefsel bepaald

# Serious Adverse events??

- 2006: Biomedical Tissue Services (New Jersey, USA)
  - Vervalste donor Consent
  - Bot verkregen onder niet-sanitaire condities
  - Donoren niet getest volgens wetregelgeving
  - Geen AATB accreditatie
  - Medewerkers voor langere tijd veroordeeld



Strategie voor afhandelen van klachten  
en melden van SAE, SAR van weefsels  
afkomstig uit een niet-EU land

# Strategie voor de importerende Weefselinstelling

---

- Centrale inkeur donoren
- Centrale rol in afhandeling klachten/SAE/SAR/Recall
- Afspraken met Fabrikant Weefsels
  - Donor eisen & Donor informatie
  - SAE/SAR
  - Recall
  - Welke landen/partijen kan er verder worden gedistribueerd (contracten)
  - Audits

# Klachtenafhandeling vanuit eindgebruikers

---

- Klachten worden behandeld door een centrale klachtenafhandeling van de fabrikant
- Voorlichting eindgebruiker over het melden van Klachten/bijwerkingen
  - Vertegenwoordigers (sales reps)
  - IFU
  - Contract
  - Productcursussen



# Klachtenafhandeling vanuit eindgebruikers

---

- VP wordt op de hoogte gebracht van de klacht
- Bepalen van rapporteerbaarheid ism fabrikant.
  - Zo ja;
    - VP rapporteert in NL (TRIP/IGZ) en indien van toepassing, in lidstaat waar de SAE/SAR plaatsvond.
    - niet EU Landen: In overleg met locale partij (distributeur)
    - Eventueel “on-hold” of in quarantaine laten zetten van batch.
    - Bij Recall worden alle landen waar een bepaalde batch naar toe is gegaan geïnformeerd
  - Zo nee;
    - Afhandelen klacht door fabrikant inclusief informeren eindgebruiker

# Informatie over quality/safety issues vanuit de Fabrikant

---

- VP wordt op de hoogte gebracht
  - Bepalen van rapporteerbaarheid + vastleggen
  - Zo ja;
    - Rapporteren in NL (TRIP/IGZ) en eventueel land waar de SAE/SAR plaatsvond
    - niet EU Landen: In overleg met locale partij (distributeur)
    - Eventueel “on-hold” of in quarantaine laten zetten van batch tot nader order/terughalen
    - Bij Recall worden alle landen waar een bepaalde batch naar toe is gegaan geïnformeerd (waarschijnlijk gevolgd door RATC (Rapid alerts for Tissues and Cells (RATC) melding door IGZ

# Voorbeelden uit de dagelijkse praktijk, TRIP en Notify Library

# Klachten

---

- Botimplantaten zijn al ruim 25 jaar op de markt en hebben heel weinig bijwerkingen
- Jaarlijks ongeveer 10-20 klachten
- Geen klacht tot op heden rapporteerbaar
- Klachten over
  - Sterkte omverpakking
  - Kleur van de weefsels
  - Beschadiging verpakking
  - Schimmelvorming bij tweede gebruik (?)
  - Gebruik van het product na houdbaarheidsdatum (?)

# TRIP report 2011 Musculoskeletal tissue

---

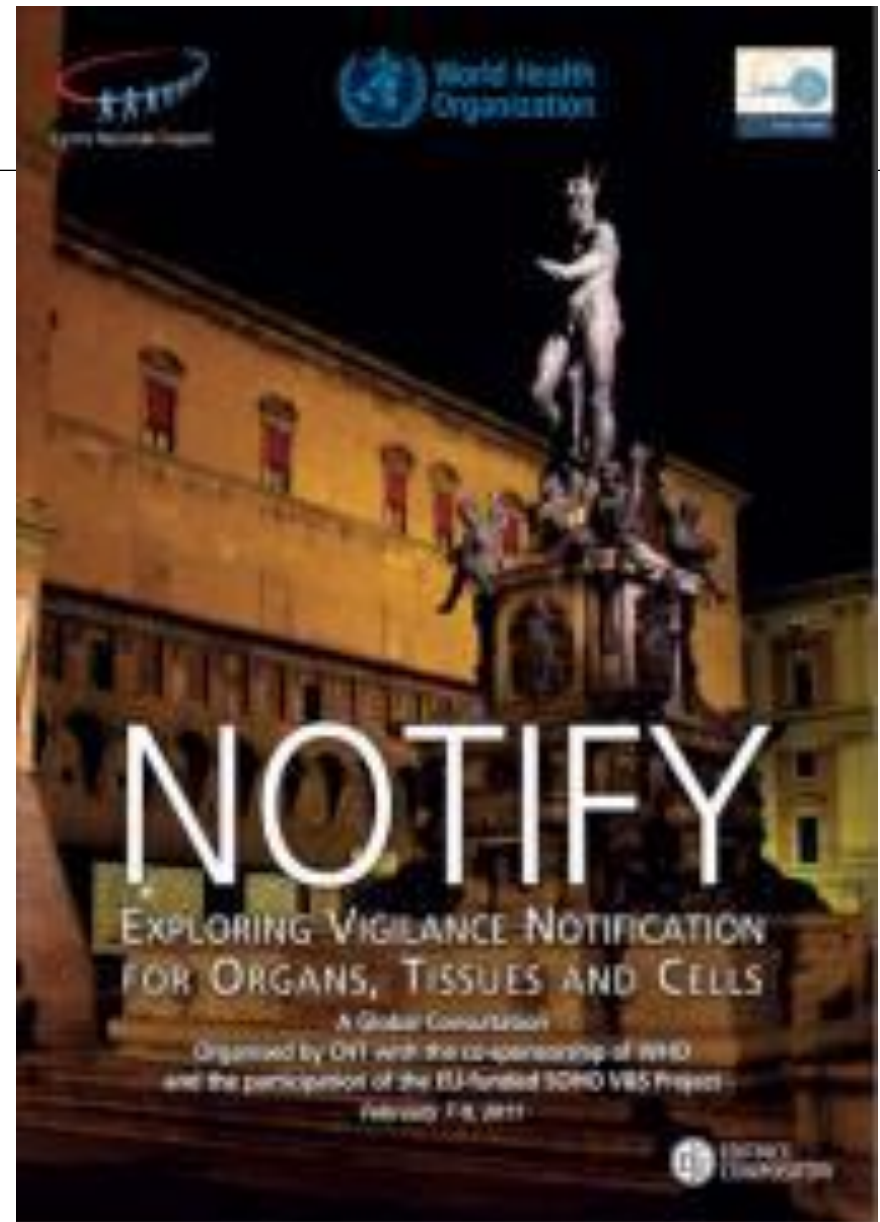
TRIP ontving 2 incidenten in 2011

- The adverse event concerned traceability failure of a femoral head. A tissue establishment found a femoral head to be missing and could not establish whether it was transplanted or (if it was) identify the recipient.
- The second report was an adverse reaction classified as post-transplant bacterial infection after applying bone from an allogeneic femoral head for an ankle arthrodesis. Imputability was assessed as unlikely as bone cultures at procurement and transplantation were negative.



<http://www.notifylibrary.org/>

Notify Library site where experts from across the globe collaborate to share didactic information on documented adverse outcomes associated with the application of human organs, tissues and cells. We aim to support continued improvements in safety and efficacy in transplantation and in assisted reproduction.



# Notify Voorbeeld Bone Tissue SAR

- Hepatitis C Virus (HCV) SAR › Recipient › Infection › Viral › HCV
- Lookback investigation of recipients of blood components donated by an HCV antibody-positive person in the 1970s and 1980s discovered a woman who was HCV-positive and had received a plasma transfusion in 1985 from the HCV-positive donor. She underwent a hip replacement in 1990 and donated her femoral head. In March 1990, it was used in another patient.
- Anti-HCV and elevated liver enzymes were found in the frozen femoral head recipient 22 weeks later in March 1990.
- Level 4. Certain, Proven. HCV infection in blood recipient who then became a donor of a femoral head - the recipient was infected.

# Conclusie

---

- Het importeren van (bot)weefsel vanuit een niet EU-land land vereist een specifieke strategie en heeft gevolgen voor de importerende Weefselinstelling.
- Klachten, Serious Adverse Events, Serious Adverse Reactions and Recall processen zijn complexer, gaan over de grens en een goede samenwerking met de fabrikant is vereist.
- Met bewerkte botproducten zijn weinig klachten.
- Met onbewerkte botweefsels zijn er wel voorbeelden van SARs in het verleden



# Dank U

---



**Dr. Richard van der Linden**

Senior QA/RA Consultant

[Richard.van.der.linden@signifix.com](mailto:Richard.van.der.linden@signifix.com)

