

“Transport stamcellen van en naar oorlogsgebied”



UMC Utrecht

Henk-Jan Prins, PhD.
Hoofd Stamceltransplantatie bewerkingen
Celtherapie Faciliteit, Apotheek

TRIP symposium 06 nov 2024

Casus 1

- Patiënt vanuit Oekraïne naar Prinses Máxima Centrum (PMC)
- Voortzetten behandeling Ewing Sarcoma in PMC
- Reeds meerdere afereses ondergaan in Oekraïne (3 afnames na 2 mobilisaties)
- Mobilisatie NL niet succesvol
- Goedkeuring moeder transport producten
- UMCU geen importvergunning. Volgens EU compendium geen andere NL centra met een vergunning voor import autologe stamcellen

Wvkl-erkenning Orgaanbank
Enheid: Divisie Laboratoria, Apotheek en Biomedische Genetica
Heidelberglaan 100 3584 CX, UTRECHT
Registernummer: 6049 L/EQ

Verantwoordelijke persoon					
De heer C. de Haar					
Type lichaamsmateriaal	Pre/postmortaal		Handelingen	Doelen	Aanwijzingen
Cellen verkregen uit beenmerg of perifeer bloed voor bestemde donatie ¹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3,4	A,B	I
Stamcellen uit beenmerg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3,4	A,B	I
Stamcellen uit navelstrengbloed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3	A,B	I
Stamcellen uit perifeer bloed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3,4	A,B	I

Handelingen

1. bewaren
2. bewerken
3. distribueren²
4. in ontvangst nemen na verkrijgen

Doelen

- A. directe toepassing op de mens
- B. verdere verwerking tot geneesmiddel

Aanwijzingen

- I. Exporteren
- II. Importeren



Vergunning en transport

- Matchis geen vergunning voor import van autologe producten
- Mogelijk via ander EU weefselinstelling, bijv. UZ Brussel
- Uitbreiding vergunning UMCU t.b.v. import autologe producten
- Vergunning voor export in Oekraïne is geregeld via “Transplantation Law” waarin is vastgelegd wie van en naar Oekraïne stamcellen mogen transporteren



ЗАКОН УКРАЇНИ

Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів
людині

(Відомості Верховної Ради (ВВР), 2018, № 28, ст.232)

(Із змінами, внесеними згідно із Законами
№ 2694-VIII від 28.02.2019; ВВР, 2019, № 16, ст. 69
№ 113-IX від 19.09.2019; ВВР, 2019, № 42, ст. 238
№ 418-IX від 20.12.2019; ВВР, 2020, № 28, ст. 187
№ 1967-IX від 16.12.2021)

(У тексті Закону слова "Єдина державна інформаційна система трансплантації" в усіх відмінках замінено словами "Єдина державна інформаційна система трансплантації органів та тканин" у відповідному відмінку; а слова "державної політики у сфері охорони здоров'я" в усіх відмінках - словами "та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я" у відповідному відмінку згідно із Законом № 418-IX від 20.12.2019)

Розділ I ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Стаття 1. Визначення термінів

(Зміни до абзаців свого та п'ятнадцятого частини першої статті 1 див. в Законі № 418-IX від 20.12.2019)

1. У цьому Законі наведені нижче терміни вживаються в такому значенні:

анатомічні матеріали - органи (їх частини), тканини, анатомічні утворення, клітини людини або тварини, фетальні матеріали людини;

ауто трансплантація - пересадка людині власного анатомічного матеріалу;

біоплантати - медичні вироби, продукти медичного призначення, виготовлені з анатомічних матеріалів людини;

близькі родичі та члени сім'ї - чоловік, дружина, батько, мати, вітчим, мачуха, син, дочка, пасинок, падчерка, рідний брат, рідна сестра, двоюрідний брат, двоюрідна сестра, рідна тітка, рідний дядько, рідний племінник, рідна племінниця, дід, баба, прадід, прабаба, внук, внучка, правнук, правнучка, усиновлювач чи усиновлений, опікун чи піклувальник, особа, яка

Vergunning en transport

- Vergunning UMCU import en koerier geregeld, blijkt dat Ukrainian Bone Marrow Donor Registry (UBMDR) exporterende partij dient te zijn en transport moet regelen

Verantwoordelijke persoon

De heer C. de Haar

Type lichaamsmateriaal			Handelingen	Doelen	Aanwijzingen
	Pre/postmortaal				
Cellen verkregen uit beenmerg of perifere bloed voor bestemde donatie ¹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3,4	A,B	I
Stamcellen uit beenmerg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3,4	A,B	I
Stamcellen uit navelstrengbloed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3	A,B	I
Stamcellen uit perifere bloed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1,2,3,4	A,B	I
Autologe stamcellen ²	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			II ³

Handelingen

1. bewaren
2. bewerken
3. distribueren⁴
4. in ontvangst nemen na verkrijgen

Doelen

- A. directe toepassing op de mens
- B. verdere verwerking tot geneesmiddel

Aanwijzingen

- I. Exporteren
- II. Importeren



¹ Bestemde donatie = Designated donations: A unit collection from a donor called by the collecting facility to provide product (for example, HLA compatible) to be used by a specific recipient (or for cellular therapy products possibly a small group of products). Referentie: ICCBBAA, ISBT 128 implementation guide, use of the product code data structure [003], Cellular Therapy, March 2012, version 1.0.0.

² Het betreft autologe stamcellen van [REDACTED] geboren [REDACTED].

³ Deze aanwijzing is eenmalig en geldt van 6 oktober 2023 tot en met een maximale duur van 3 maanden voor het importeren van autologe stamcellen naar Celtherapie Faciliteit UMC Utrecht.

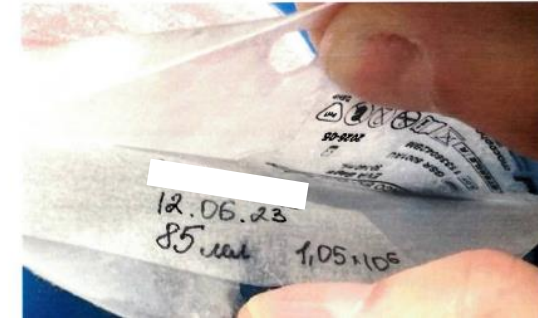
⁴ Distribueren = Lichaamsmateriaal, dat is vrijgegeven voor directe toepassing op de mens (dus klinisch gebruik), verzenden en afleveren aan de instelling die het lichaamsmateriaal gaat toepassen. Indien het lichaamsmateriaal fysiek binnen de eigen instelling/organisatie wordt gebruikt (dezelfde rechtspersoon), valt dit buiten de definitie distribueren.

Transport

- **Transport middels dryshipper op verzoek UMCU m.b.v. goedgekeurde koerier**
- **Zakken pasten niet in frame dryshipper tijdens eerste poging tijdens het beladen in Kiev**
- **In NL en Oekraïne geen geschikt frame-> Vanuit België nieuw frame naar Oekraïne**
- **Met Oekraïense- en NL-chauffeur in 48 uur naar NL getransporteerd**
- **Uiteindelijk producten afgeleverd bij CTF - UMCU**

Out of specification (OOS) product

- **Traceerbaarheid:** Buiten achternaam niet traceerbaar naar patiënt
- **Steriliteit:** geen uitslagen van een steriliteitsbepaling
- **Virologische screening:** Er heeft geen virologische screening plaatsgevonden. Er zijn geen uitslagen bekend van Hep B, Hep C, HTLVI/II, Treponema Pallidum, HIV en WVN
- **Absoluut celaantal / dosis:** Pré-cryopreservatie 4×10^6 CD34/kg gerapporteerd. Geen post-cryo getallen.
- **Temperatuur opslag:** opslag in de Oekraïne bij -80°C
- **Bereidingsruimte:** het is onduidelijk of het product in een GMP LAF-kast A (met minimaal GMP D-klasse achtergrond ruimte) bewerkt is



Aanvullende bepalingen

- 5 zakken met segment: HLA typering patiënt= HLA typering producten
- Her-etikettering productzakken cf. ISBT128
- Virus screening: in NL bepaald op patiënt en alles negatief
- Aantal CD34+ FACS segmenten: viabiliteit ~15% en $0,2 \times 10^6$ CD34+/kg ($\leq 1,6 \times 10^6$ CD34+/kg OOS in UMCU)
- I.o.m. arts en met toestemming moeder een zak ontdooid
- Vanuit zak: steriliteitsbepaling, CFU en nogmaals FACS
- Tevens BM afname parallel gepland als back-up

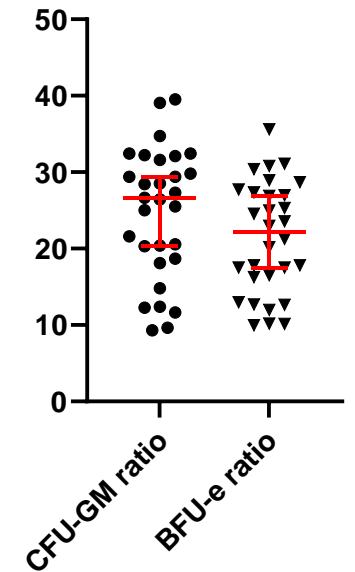


Aanvullende bepalingen en toediening

- Steriliteit: negatief (conform Europese Farmacopee)
- FACS CD34+: viabiliteit ~20% en $1,6 \times 10^6$ CD34+/kg (o.b.v. extrapolatie)
- Potentie (CFU):

CFU-GM x 10 ³	CFU-GM ratio (%)	BFU-e x 10 ³	BFU-e ratio (%)
491	4.18%	491	4,18%
- O.b.v. resultaten is BM afname geannuleerd, en OOS producten toegediend
- Resultaat toediening: goede engraftment (Neu >0.5 (dag 13) en PLT >20 (dag 37))

CFU-ratio post N2 Maxima



Casus 2

- **Patiënt onder behandeling PMC hersentumor**
- **Lang behandeltraject, o.a. resectie tumor, intensieve chemo & SCT**
- **Twee afereses ondergaan in PMC t.b.v. autologe SCT**
- **Patiënt met ouders vertrokken naar Rusland**
- **Verzoek tot transport van producten naar Rusland**
- **UMCU heeft export vergunning, maar koeriersdienst i.v.m. sancties geen transport**

Transport

- **Vader patiënt wil transport zelf regelen (droogijs)**
- **Export dient kwalitatief goed te gebeuren (cf. WvKL) door gebruik te maken van dryshipper**
- **Door overdracht verantwoordelijkheden middels vrijwaringsverklaring, en i.o.m. IGJ kan product door vader worden opgehaald**

Transport

- **Pogingen tot transport door vader middels ontheffing van “middel met medisch doeleinde.” via o.a.:**
 - NL ambassade in Rusland
 - Ministerie VWS
 - Matchis
 - Russische beenmergregistratie-organisatie
 - Andere koeriersdiensten
- **Dryshipper (apparaat) en valt daardoor onder verschillende categorieën**



Transport

- **Transport uitgevoerd door koerier (OBC Life Care) m.b.v. dryshipper na verkrijgen permissie, in het bijzijn van vader**
- **Producten volgende dag in goede orde ontvangen in Moskou**
- **Alle kwaliteitsdocumenten getekend retour ontvangen**

Vragen?
