
Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

VERTRAULICH

HOLOCLAR®



Schulungshandbuch für die Auswahl, sowie die prä- und postoperative Behandlung von Patienten, die ein autologes, aus limbalen Stammzellen rekonstruiertes Hornhautepithel-Implantat erhalten sollen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Dieses Handbuch ist in Verbindung mit der zugehörigen „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ zu lesen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:
Holostem s.r.l. (Holostem)

Kontakt Kundendienst: customerservice@holostem.com

[Meldungen unerwünschter Nebenwirkungen an:](#)

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

Paul-Ehrlich-Institut

Referat Pharmakovigilanz II

Telefon: +49 6103 77 3116 / 3117

Fax: +49 6103 77 1268

E-Mail: biovigilance@pei.de

Zuständige Person: qualified.person@holostem.com

INHALTSVERZEICHNIS

1. Was ist der Zweck dieses Schulungsmaterials?.....	4
2. Was ist Holoclar®?	4
3. Wofür wird Holoclar® verwendet?.....	4
4. Wie wird Holoclar® angewendet?	5
5. Eingriffe und Abläufe im Rahmen der Holoclar®-Behandlung	6
5.1 Phase I: Auswahl und Aufklärung des Patienten	8
5.1.1 Beurteilung der Limbusinsuffizienz	8
5.1.2 Prüfung auf Begleiterkrankungen	9
5.1.3 Aufklärung des Patienten.....	9
5.1.4 Einverständniserklärung des Patienten.....	9
5.2 Phase II: Biopsie	11
5.2.1 Planung der Biopsie	11
5.2.2 Untersuchung vor der Biopsie.....	11
5.2.3 Untersuchung am Tag der Biopsie.....	15
5.2.4 Versand und Konservierung des Biopsieröhrchens	16
5.2.5 Durchführung der Biopsie	17
5.2.6 Behandlung nach der Biopsie	19
5.3 Phase III: Einbettung des Epithel-Implantats.....	19
5.3.1 Holoclar®-Implantation	20

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

5.3.2	Postoperative Behandlung.....	22
5.4	Phase IV: Empfohlene Untersuchungen nach dem Eingriff (Nachuntersuchungen)	23
5.4.1	Nachuntersuchung Tag 3	23
5.4.2	Nachuntersuchung Tag 14.....	23
5.4.3	Nachuntersuchung Tag 45.....	24
5.4.4	Nachuntersuchung nach 6 bzw. 12 Monaten	24
5.5	Zweitimplantation	25
6.	Die häufigsten Nebenwirkungen	25
7.	Meldung von vermuteten Nebenwirkungen	26
8.	Wichtige Punkte bei der Überwachung der Risiko- Nutzenabwägung von Holoclar®	27
9.	Weitere Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen	27
10.	Ablauf der Holoclar®-Behandlung.....	28
10.1	Phase I: Auswahl der Patienten und Planung der Biopsie	29
10.2	Phase II: Biopsie	29
10.3	Phase III: Einbettung des Epithel-Implantats.....	34
10.4	Phase IV: Empfohlene Untersuchungen nach dem Eingriff (Nachuntersuchungen)	37
11.	Anlagen	39
	Anlage 1 (Diese Anlage ist von den Klinikzentren auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an Holostem zu schicken)	40
	Anlage 2 (Diese Anlage ist von Holostem auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an die Klinikzentren zu schicken)	41
	Anlage 3 (Diese Anlage ist von den Klinikzentren auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an Holostem zu schicken)	42
	Anlage 4 (Diese Anlage ist von Holostem auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an die Klinikzentren zu schicken)	43
	Anlage 5: Formular zum Ausschluss von Infektionskrankheiten	44

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

1. Was ist der Zweck dieses Schulungsmaterials?

Das vorliegende Schulungshandbuch ist als Information für Ärzte gedacht, die sich auf Augenoperationen spezialisiert haben und den Einsatz von Holoclar[®] planen, ein Produkt, das autologe Hornhautepithelzellen des Menschen enthält.

Dieses Handbuch ist stets in Verbindung mit der zugehörigen „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ zu lesen.

2. Was ist Holoclar[®]?

Holoclar[®] besteht aus einem transparenten runden Patch mit 300.000 bis 1.200.000 lebensfähigen autologen menschlichen Hornhautepithelzellen (79.000 bis 316.000 Zellen/cm²), einschließlich 3,5 % Limbusstammzellen (Durchschnittswert) sowie von Stammzellen abgeleiteten transient und ausdifferenzierten Zellen. Diese Zellen werden aus einer autologen Biopsie aus dem gesunden Auge oder einem unbeschädigten Teil des Auges (bei einer beidseitigen Verletzung) *ex vivo* expandiert. Die expandierten Zellen haften auf einem transparenten Fibrinschichtträger von 2,2 cm Durchmesser, der sich im Transportmedium befindet.

3. Wofür wird Holoclar[®] verwendet?

Holoclar[®] ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit ein- oder beidseitiger mittelschwerer bis schwerer Limbusstammzellinsuffizienz (LSL) (definiert als Vorliegen einer oberflächlichen Neovaskularisation der Hornhaut in mindestens zwei Hornhaut-Quadranten unter Beteiligung des zentralen Bereichs mit schwerer Beeinträchtigung der Sehschärfe), hervorgerufen durch Verbrennungen oder Verätzungen des Auges. Für die Biopsie werden mindestens 1-2 mm² unbeschädigter Limbus benötigt.

Jedes Holoclar[®]-Präparat ist für eine einzige Behandlung vorgesehen. Die Behandlung kann wiederholt werden, wenn dies nach Ansicht des behandelnden Arztes angezeigt ist.

Holoclar[®] kann nur von Augenchirurgen implantiert werden, die eine Schulung in der Anwendung von Holoclar[®] erhalten haben.

Holoclar[®] ist **ausschließlich zur autologen Anwendung** vorgesehen. Die Implantation hat in

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

Verbindung mit der Exzision des fibrovaskulären Hornhautpannus (Vorbereitung des Defektbetts), einer physischen Abdichtung der Läsion (durch Vernähen mit der Konjunktiva) sowie einer postoperativen Behandlung mit Antibiotika und Entzündungshemmern zu erfolgen.

4. Wie wird Holoclar® angewendet?

Da es sich bei Holoclar® um ein autologes Produkt handelt, muss es derselbe Patient (Empfänger) erhalten, dem die Zellen im Rahmen einer Biopsie entnommen wurden. **Jeglicher Fehler in dieser Hinsicht kann zu einer Reaktion auf das fremde Gewebe, zur Abstoßung des Implantats und/oder zum Ausbleiben des Behandlungserfolgs führen.** Verwechslungen der Patienten sind daher in allen Phasen der Behandlung unbedingt zu vermeiden.

Patienten, die mit Holoclar® behandelt werden, sind stets mit Familienname, Vorname und Geburtsdatum zu kennzeichnen. Diese Angaben müssen in allen Dokumenten und Aufzeichnungen (auf Papier und/oder in elektronischen Medien) erscheinen, die im Laufe der Behandlung – prä- und postoperativ – verwendet werden. Das Krankenhaus muss bestätigen, dass die Biopsie von Patienten mit demselben Namen und demselben Geburtstag und die weitere Verarbeitung nicht an ein und demselben Tag erfolgen.

Am Biopsietermin werden zusätzlich zum Familiennamen, Vornamen und dem Geburtsdatum weitere Daten erhoben, die der Rückverfolgbarkeit dienen, wie das Geschlecht, das betroffene Auge, der Grund für die Limbusinsuffizienz, die Dauer der Erkrankung, der Name des Chirurgen, das Entnahmedatum und der Entnahmeort (Adresse des Krankenhauses). Nach Durchführung der Biopsie wird die Chargenbezeichnung der Biopsie für nachfolgende Behandlungen einschließlich der Nachuntersuchungen verwendet. Der Chirurg wird über die Chargenbezeichnung informiert. Es ist wichtig, dass die Chargenbezeichnung in den Patientenunterlagen dokumentiert wird.

Gibt es bei diesen drei Angaben irgendwelche Unstimmigkeiten, ist der Chirurg verpflichtet, sich mit dem Kundendienst von Holostem oder mit der bei Holostem zuständigen Person (falls in den Versanddokumenten eine solche Person genannt wird) in Verbindung zu setzen, um diese Unstimmigkeit zu klären.

Holoclar® muss von einem entsprechend geschulten und qualifizierten Chirurgen implantiert werden. Die Anwendung von Holoclar® darf nur in Krankenhäusern erfolgen.

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

5. Eingriffe und Abläufe im Rahmen der Holoclar®-Behandlung

Für die Anwendung von Holoclar® sind zwei chirurgische Eingriffe erforderlich: eine Biopsie und die Einbettung eines autologen Hornhautepithel-Implantats.

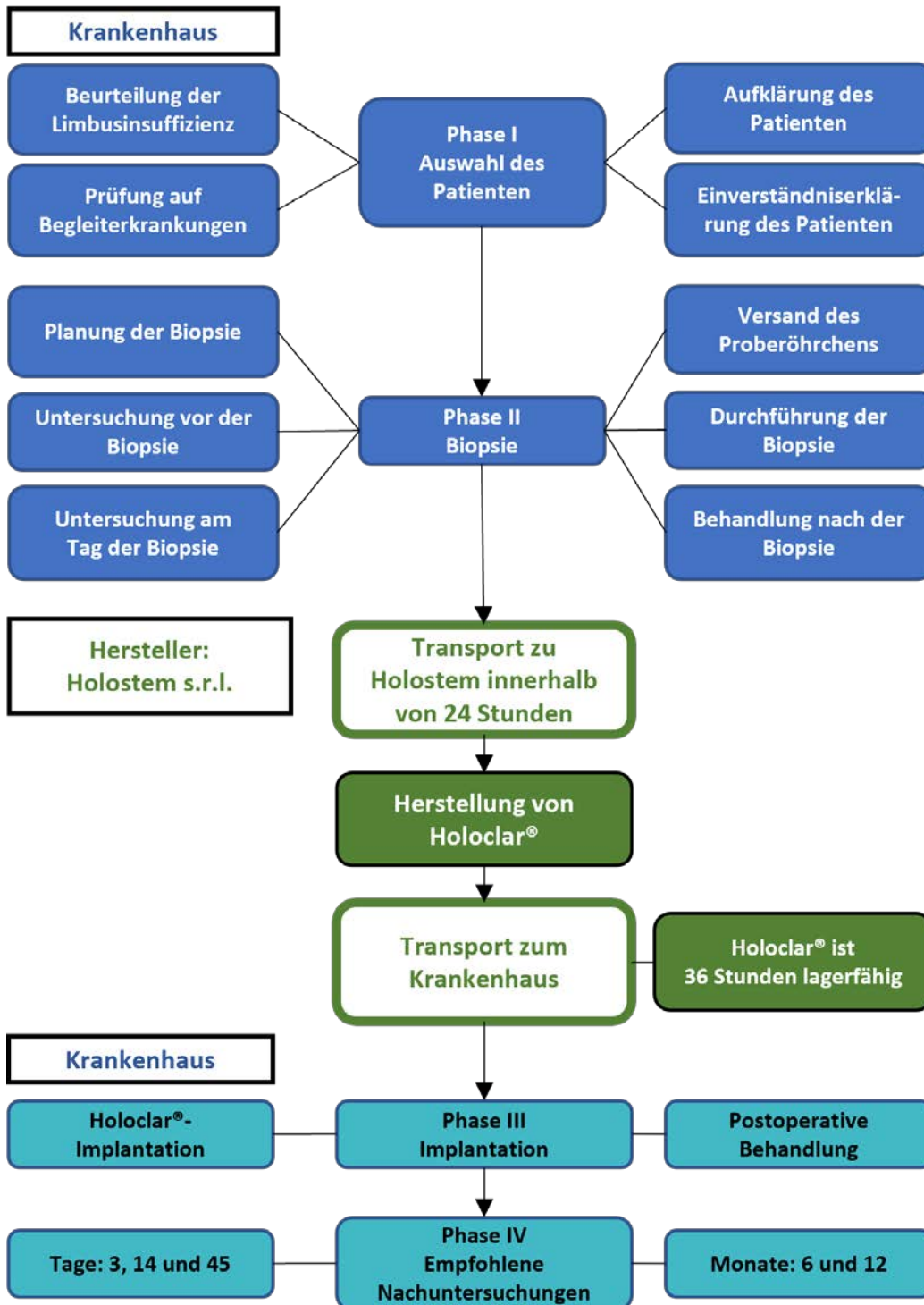
Der gesamte Prozess erfolgt in vier Phasen, die in den Abschnitten 5.1 bis 5.4 beschrieben sind. Zusätzlich enthält Abschnitt 10 eine Ablauf-Checkliste, in der alle Schritte erläutert werden, die in den einzelnen Phasen durchzuführen sind. Die Organisation der Abläufe sowie des Transports des bei der Biopsie entnommenen Materials und von Holoclar® übernimmt Holostem.

Die im Krankenhaus vorgenommene Behandlung gliedert sich in folgende Phasen:

- Phase I: Auswahl und Aufklärung des Patienten
- Phase II: Biopsie
- Phase III: Einbettung des Epithel-Implantats
- Phase IV: Empfohlene Nachuntersuchungen

Das Ablaufdiagramm auf Seite 8 veranschaulicht die verschiedenen Phasen der Holoclar®-Behandlung.

ABLAUFDIAGRAMM FÜR DIE HOLOCLAR®-BEHANDLUNG



Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

5.1 Phase I: Auswahl und Aufklärung des Patienten

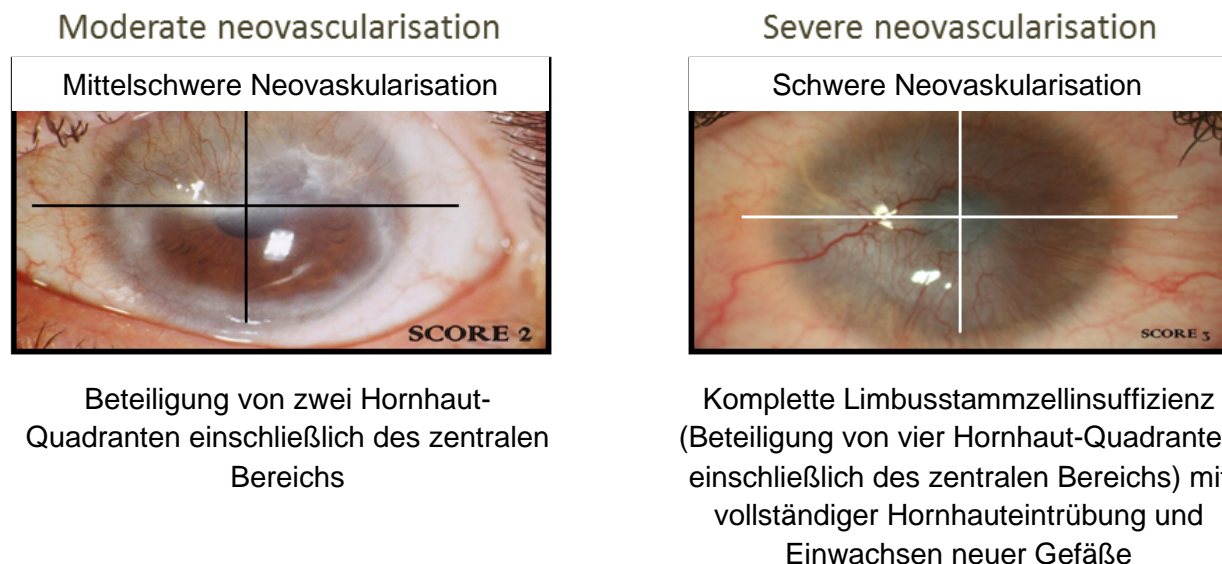
Holoclar® ist für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Limbusstammzellinsuffizienz (LSL) aufgrund von Verbrennungen oder Verätzungen am Auge vorgesehen. Die im Rahmen von Phase I durchzuführenden Schritte sind Abschnitt 10.1 zu entnehmen.

5.1.1 Beurteilung der Limbusinsuffizienz

Es ist unerlässlich, dass potenzielle Kandidaten für eine Holoclar®-Behandlung eine gründliche Untersuchung durch einen Augenchirurgen vornehmen und das Ausmaß der Limbusinsuffizienz beurteilen lassen. Damit soll sichergestellt werden, dass gemäß der zugelassenen Indikation für Holoclar® ausschließlich Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Limbusinsuffizienz (definiert als Vorliegen einer oberflächlichen Neovaskularisation der Hornhaut in mindestens zwei Hornhaut-Quadranten unter Beteiligung des zentralen Bereichs mit schwerer Beeinträchtigung der Sehschärfe) mit Holoclar® behandelt werden. Für die Behandlung von Patienten mit leichter Insuffizienz ist Holoclar® nicht zugelassen.

Die Limbusinsuffizienz ist eine Erkrankung der Hornhaut, die sich durch eine mangelnde Erneuerung der Hornhautepithelzellen auszeichnet. Sie äußert sich zunächst durch wiederholte oder persistierende Epitheldefekte und Entzündungen. Später kommt es zu einer Migration der Konjunktiva und zu Neovaskularisation. Die Begutachtung der kornealen Neovaskularisation (d.h., der Anzahl der beteiligten Quadranten; Abbildung 1) sowie die Begutachtung des Epitheldefekts (anhand der Fluoreszeinfärbung) durch einen Facharzt für Augenheilkunde sind entscheidend für die Diagnose und die Beurteilung des Ausmaßes der Erkrankung und müssen erfolgen, bevor die Holoclar®-Behandlung begonnen wird.

Abbildung 1: Beurteilung des Ausmaßes der Hornhaut-Neovaskularisation



Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

5.1.2 Prüfung auf Begleiterkrankungen

Patienten mit Verbrennungen oder Verätzungen am Auge leiden unter Umständen auch unter anderen Augenproblemen. Liegt eine der folgenden Erkrankungen vor, **sollte sie vor der Biopsie und der Holoclar®-Implantation behoben werden, weil die Behandlung sonst nicht erfolgen kann:**

- Vernarbung der Bindehaut mit Fornixverkürzung
- Schwere Fälle von Augentrockenheit, z.B. Schirmer-I-Test < 5 mm/5 min
- Hornhaut- und/oder Bindehaut-Anästhesie oder schwere Hypoästhesie
- Aktive Augenentzündung
- Begleitende Augenlid-Fehlstellung
- Pterygium

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ aufgelisteten Trägerstoffe oder gegen Rinderserum und murinen 3T3-J2-Zellen gemäß den Abschnitten 4.3 und 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sollte vor einer Behandlung mit Holoclar® eine diesbezügliche ärztliche Begutachtung erfolgen.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Holoclar® vorsichtshalber nicht angewandt werden.

5.1.3 Aufklärung des Patienten

Der Patient ist im Zusammenhang mit der Holoclar®-Behandlung umfassend aufzuklären. Jedem potenziellen Patienten ist vor Einholung der Einverständniserklärung das Patienteninformationsblatt auszuhändigen, und ihm ist ausreichende Unterstützung zu gewähren, sollte er irgendwelche Fragen haben.

5.1.4 Einverständniserklärung des Patienten

Alle Patienten sind verpflichtet, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Sie gestattet die Verarbeitung personenbezogener Daten und die Aufbewahrung biologischen Materials bei Holostem. Ein unterzeichnetes Exemplar ist Holostem zusammen mit dem Antragsformular für die Holoclar®-Behandlung zuzusenden.

Die ausdrückliche Bitte um Unterzeichnung erfolgt im Biopsie-Antragsformular (*Anhang 1*).

Ist im Krankenhaus intern eine Einverständniserklärung für die prä- und postoperative Behandlung zu unterzeichnen, muss diese nicht an Holostem gesandt werden. Denken Sie aber bitte daran, dass eine solche Erklärung für die Verarbeitung personenbezogener Daten nicht ausreicht.

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

Falls Sie Hilfe beim Ausfüllen der Einverständniserklärung für die Verarbeitung personenbezogener Daten und die Aufbewahrung biologischen Materials benötigen, setzen Sie sich bitte mit Holostem in Verbindung.

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

5.2 Phase II: Biopsie

Die im Rahmen von Phase II durchzuführenden Schritte sind Abschnitt 10.2 zu entnehmen.

5.2.1 Planung der Biopsie

Das Biopsie-Antragsformular (*Anhang 1*) muss ausgefüllt und zwecks Bestätigung der Angaben im Zusammenhang mit der Biopsie an Holostem gesandt werden.

Der Biopsie-Termin wird mittels Biopsie-Antragsformular und Biopsie-Bestätigungsformular (*Anhang 1 und 2*) vom Krankenhaus vorgeschlagen und von Holostem bestätigt.

Der bestätigte Biopsie-Termin wird unter Berücksichtigung der planerischen und logistischen Erfordernisse festgelegt. Scheitert die Durchführung der Biopsie am dafür angesetzten Termin, trägt das Krankenhaus die Verantwortung. In diesem Fall muss der Chirurg einen neuen Termin planen und die unbenutzten Biopsieröhrchen zurückschicken.

5.2.2 Untersuchung vor der Biopsie

Die Untersuchung vor der Biopsie umfasst ein erstes Screening auf Infektionskrankheiten. Eine bei diesem Screening festgestellte Infektionskrankheit ist kein Ausschlusskriterium für die Holoclar®-Behandlung, sondern bestimmt vielmehr die Bedingungen, unter denen die Limbusstammzellkultur erfolgen muss. Biologisches Material, das potenziell ansteckend ist, wird während des gesamten Herstellungsprozesses isoliert verarbeitet.

Bestimmung des Infektionsprofils

Dieses Profil wird vom Krankenhaus mit Hilfe des *Anhangs 5* und einer Kopie der serologischen Ergebnisse dokumentiert. Holostem überprüft die Zusammensetzung und Vollständigkeit dieses Profils. **Die Biopsie ist innerhalb von 30 Tagen nach dem Untersuchungstermin durchzuführen**, da der serologische Befund nur einen Monat gültig ist. Kann die Biopsie innerhalb dieses Zeitraums nicht erfolgen, muss ein neuer Termin für die Biopsie geplant und das Screening auf Infektionskrankheiten wiederholt werden.

Die potenziellen Patienten sind frühestens 30 Tage vor der Biopsie auf folgende Infektionen bzw. Viren zu untersuchen:

- HIV-1 und -2
- *Hepatitis A (HAV)
- Hepatitis B (HBV)
- Hepatitis C (HCV)
- Syphilis

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

- *Humanes T-lymphotropes Virus I (HTLV-I)
- *Humanes West-Nil-Virus (WNV)
- *Sars-Cov-2

* Unter bestimmten Umständen können je nach Vorgeschichte des Spenders und den Merkmalen des gespendeten Gewebes oder der gespendeten Zellen zusätzliche Tests erforderlich sein.

Der für die Biopsie zuständige Chirurg wählt das Labor aus, das die Analyse durchführen soll. Dabei kann es sich um ein internes Labor oder ein Labor außerhalb des Krankenhauses handeln. Wie eine integrierte Beurteilung der Infektiosität auf Grundlage der Testergebnisse durchgeführt und die Vollständigkeit überprüft wird, veranschaulichen folgende Tabellen.

Tabellen zur Beurteilung der Infektiosität

HEPATITIS-A-VIRUS

Die Untersuchung des Hepatitis-A-Virus kann durch Titration im Serum (Nachweis von Antikörpern) oder durch PCR (Nachweis des viralen Gens) erfolgen.

MARKER		KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
	IgG		
	-	+	Aktive Infektion Ja
	+	+	Aktive Infektion Ja
	+	-	Immunität durch abgeklungene Infektion oder Impfung Nein
	-	-	Keine Infektion Nein
MARKER Virales Gen	KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT		INFEKTIOSITÄT
+	Aktive Infektion		Ja
-	Keine Infektion		Nein

HEPATITIS-B-VIRUS

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

MARKER		KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
HBsAg	HBcAb		
+	+	Aktive/ Kürzliche/ Noch nicht abgeklungene Infektion/ Kürzliche Infektion	Ja
+	-	Aktive/ Kürzliche/ Noch nicht abgeklungene Infektion/ Kürzliche Infektion	Ja
-	+	Weitere Untersuchungen sind nötig	Not known
-	-	Keine Infektion	Nein

HEPATITIS-C-VIRUS

Die Untersuchung des Hepatitis-C-Virus kann durch Titration im Serum (Nachweis von Antikörpern) oder durch PCR (Nachweis des viralen Gens) erfolgen.

MARKER		KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
IgG	IgM		
-	+	Aktive Infektion	Ja
+	+	Aktive Infektion	Ja
+	-	Immunität durch ausgeheilte Infektion oder Impfung	Nein
-	-	Keine Infektion	Nein

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

MARKER	KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄT
Virales Gen		
+	Aktive Infektion	Ja
-	Keine Infektion	Nein

HIV 1/2 VIRUS

MARKER		KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
Ag	Ab		
+	-	Infektion kürzlich zugezogen oder falsche Information – um Überprüfung bitten	Unbekannt
+	+	Aktive Infektion	Ja
-	-	Keine Infektion	Nein

SYPHILIS

MARKER (VDRL / TPHA)	KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
+	Aktive Infektion	Ja
-	Keine Infektion	Nein

HTLV-I

MARKER		KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
IgG	IgM		
-	+	Aktive Infektion	Ja

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

MARKER		KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
IgG	IgM		
+	+	Aktive Infektion	Ja
+	-	Immunität durch ausgeheilte Infektion oder Impfung	Nein
-	-	Keine Infektion	Nein

WEST-NIL-VIRUS

MARKER	KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
Ab		
+	Aktive Infektion	Ja
-	Keine Infektion	Nein

Sars-Cov-2

MARKER	KLINISCHES BILD KOMPATIBEL MIT	INFEKTIOSITÄTSRISIKO
Virales Gen		
+	Aktive Infektion	Ja
-	Keine Infektion	Nein

5.2.3 Untersuchung am Tag der Biopsie

Am Tag der Biopsie muss ein zweites Screening auf Infektionskrankheiten erfolgen. Diese aktualisierten Informationen zum Infektionsstatus des Patienten sendet das Krankenhaus in Form von *Anhang 5* und einer Kopie der serologischen Ergebnisse an Holostem.

Holostem überprüft den Untersuchungsbericht nach Erhalt zunächst auf Vollständigkeit und Übereinstimmung mit den Vorgaben und prüft anschließend auf eventuelle Änderungen des Infektionsstatus.

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

Änderungen des Infektionsstatus sind zu melden, da diese die weiteren Bedingungen für den Holoclar®-Herstellungsprozess bestimmen.

Zur Bestätigung des Implantationstermins ist es daher unerlässlich, dass *Anhang 5* und die zugehörigen Berichte vorliegen.

5.2.4 Versand und Konservierung des Biopsieröhrchens

Ist der Biopsie-Termin bestätigt, versendet Holostem das Biopsie-Proberöhrchen vor diesem Termin, und zwar zusammen mit dem Transportmedium, der Dokumentation, der Gebrauchsanweisung und den Materialien, die für den späteren Versand der Biopsieprobe an Holostem erforderlich sind. Außerdem enthält die Sendung ein zusätzliches Proberöhrchen für den Notfall.

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

5.2.5 Durchführung der Biopsie

Patienten-ID	
Phase	ARBEITSSCHRITTE
B 1	Die Annahme des sterilen Proberöhrchens für die Aufbewahrung und den Transport der Biopsieprobe an Holostem hat durch das Krankenhauspersonal entsprechend den diesbezüglichen Anweisungen von Holostem zu erfolgen (siehe Abschnitt 10.2). Es wird empfohlen, das Verfahren zu protokollieren.
B 2	Eine topische Anästhesie (z.B. mit Oxybuprocain) oder eine Para- bzw. Retrobulbäranästhesie (z.B. mit Mepivacain oder Bupivacain) durchführen. ACHTUNG: Kein topisches Lidocain oder adrenalinhaltiges Anästhetikum verwenden.
B 3	Die Augenoberfläche mehrere Male mit Balanced Salt Solution (BSS) spülen.
B 4	Die Konjunktiva vom Limbus lösen, um die Probeentnahmestelle der Hornhaut freizulegen (die Probe ist vorzugsweise im oberen Limbus zu entnehmen. Falls dieser beschädigt ist oder sich in der Nähe eines beschädigten Bereichs befindet, sollte der untere Limbus gewählt werden. Falls auch der untere Limbus beschädigt ist oder sich in der Nähe eines beschädigten Bereichs befindet, sollten andere Stellen gewählt werden).
B 5	Mit einem 15- bis 30-Grad-Einwegskalpell einen horizontalen clear-kornealen 2 mm langen Schnitt unmittelbar vor den Limbalgefäßen durchführen, dann mit einem Scheiben- oder Lamelliermesser „taschenartig“ einen lamellaren Einschnitt vornehmen (mit ausreichender Tiefe zum Abheben der Lamelle vom Hornhautlimbus, um das oberflächliche Stroma zu erreichen).
B 6	WICHTIG: Die Oberfläche des Auges erst nach Entnahme der Probe koagulieren, da es sonst zur Schädigung der Stammzellen kommt.
B 7	Die entnommene Probe in das Röhrchen mit dem sterilen Transportmedium geben (bereitgestellt von Holostem). Vor der Biopsie muss das Röhrchen zusammen mit dem Datenlogger immer in seiner 95-kPa-Verpackung aufbewahrt und diese Verpackung im Transportbehälter gelagert werden.
B 8	ACHTUNG: Während des Transports muss das Röhrchen bei einer Temperatur zwischen +2 und +8 C aufbewahrt werden. Das Gefrieren des Mediums <u>ist zu vermeiden</u> .

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID	
Phase	ARBEITSSCHRITTE
B 9	Chirurgische Messer, die mit dem Transportmedium in Kontakt gekommen sind, dürfen auf der Augenoberfläche wegen des potenziellen Risikos einer Gewebereaktion auf die im Medium enthaltenen Proteine ohne vorheriges Spülen mit Balanced Salt Solution (BSS) nicht mehr verwendet werden.
B 10	Falls erforderlich, ist die Konjunktiva mit Nylon 10-0 zu vernähen. Ein Verband ist nicht erforderlich.
B 11	Alle gewünschten Informationen in das Etikett auf dem Röhrchen eintragen und die im Paket enthaltenen Formulare ausfüllen.
B 12	<i>Die entnommene Probe ist unmittelbar nach der Biopsie zu versenden, da die Verarbeitung durch Holostem innerhalb von 24 Stunden nach der Exzision erfolgen muss. Siehe Anweisungen von Holostem zum Umgang mit der Probe und zum Probentransport.</i>

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

5.2.6 Behandlung nach der Biopsie

Im Anschluss an die Biopsie ist prophylaktisch eine topische Antibiotikabehandlung durchzuführen.

5.3 Phase III: Einbettung des Epithel-Implantats

Für den Implantationstermin gelten folgende Regeln:

- Eine Implantation kann frühestens 50 Tage nach der Biopsie erfolgen.
- Dieser Zeitraum dient lediglich technischen und organisatorischen Zwecken und hat keinen Einfluss auf die Qualität der betreffenden Kultur. Eine etwaige qualitätsbedingte Absage des Termins erfolgt vor der Implantation.
- Im Falle medizinischer/ organisatorischer Schwierigkeiten auf Seiten des Krankenhauses und/oder bei Holostem kann der Implantationstermin vor Auftauen der Zellen (7 Tage vor der Implantation) abgesagt oder geändert werden. Eine solche Mitteilung muss spätestens an dem für diesen Zweck in *Anhang 4* genannten Stichtag erfolgen. Eine Absage nach diesem Termin führt zur Zerstörung der betreffenden Kultur, und der Patient wird nicht behandelt. Steht kein weiteres eingefrorenes Material zur Verfügung, das sich für eine Zweitkultur eignet, muss die Biopsie wiederholt werden, um die Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt vorzunehmen.
- Vor dem für die Implantation angesetzten Termin kann es zu einer Verschiebung um 2 bis 3 Tage kommen, d.h., die Implantation kann bis zu 1 Tag vor dem ursprünglich bestätigten Termin bzw. bis zu 3 Tage danach erfolgen. Diese Verschiebung hängt einzig und allein von der Wachstumsgeschwindigkeit der Kultur ab und kann von Holostem nicht beeinflusst werden. In diesem selten eintretenden Fall ist eine Neuplanung der Implantation erforderlich.
- Der Implantationstermin kann auch abgesagt werden, wenn die Qualität der kultivierten Zellen nach dem Auftauen die Bereitstellung des Implantats durch Holostem nicht zulässt. Über eine solche Absage kann der Arzt auch noch 1 bis 2 Tage vor dem ursprünglich geplanten Implantationstermin in Kenntnis gesetzt werden.

Der Chirurg, der die Operation vornimmt, muss überprüfen, ob die Angaben zur Identität des Patienten mit den Angaben auf den Versanddokumenten übereinstimmen.

Die im Rahmen von Phase III durchzuführenden Schritte sind Abschnitt 10.3 zu entnehmen. Der chirurgische Eingriff sollte nach Möglichkeit gefilmt werden.

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

5.3.1 **Holoclar®-Implantation**

Patienten-ID	
Phase	ARBEITSSCHRITTE
I 1	<p>Die Anwendung einer nicht-topischen Anästhesie liegt im Ermessen des Chirurgen. Für eine länger andauernde Betäubung ist die Para- bzw. Retrobulbäranästhesie mit Bupivacain oder Ropivacain oder eine Allgemeinanästhesie zu erwägen.</p> <p>ACHTUNG: Kein Lidocain oder Adrenalin verwenden.</p> <p>ACHTUNG: Die Prozedur nicht fortsetzen, wenn der Patient im anästhesierten Bereich noch Sensibilität hat.</p>
I 2	<p>Einige Millimeter außerhalb des Limbus eine Peritomie mit geeigneter Koagulation durchführen. Die untere Konjunktiva unterhöhlen (um ca. 0,75 mm ablösen), um eine Tasche zu bilden, in die das Hornhautepithel mit Stammzellen auf Fibrin (Holoclar®) eingelegt werden kann.</p>
I 3	<p>Eine Pannektomie durchführen: Die fibrovaskuläre Schicht der Konjunktiva entfernen und die Spaltlinie zwischen dem fibrovaskulären Pannus und Stroma ausmachen. Eine Keratektomie nach Möglichkeit vermeiden.</p>
I 4	<p>Mit Balanced Salt Solution (BSS) spülen. Dabei vergewissern, dass kein ständiger Blutverlust erfolgt, der zu Blutansammlungen („Blutsäcken“) unter dem einzusetzenden Epithel-Implantat führen könnte.</p>
I 5	<p>Das Implantat mit äußerster Vorsicht behandeln und jegliche mechanische Belastung (Fälteln, Dehnen, Verdrehen) vermeiden. Das Implantat vorsichtig aus dem Primärbehälter herausnehmen; das Implantat hierzu auf die glatte Fläche eines geeigneten sterilen Hilfsmittels gleiten lassen. Ein geeignetes Hilfsmittel lässt sich z.B. herstellen, indem man ein Stück aus dem einseitigen Klebepapier ausschneidet, das zur Abgrenzung des OP-Bereichs dient.</p> <p>WICHTIG: Um eine etwaige Schädigung des Gewebes zu vermeiden (aufgrund des sich ändernden pH-Werts des Mediums durch einen Gasaustausch mit der Umgebung), ist der Zeitraum, in dem der Primärbehälter geöffnet und der Inhalt der Luft ausgesetzt ist, so kurz wie möglich zu halten. Das Implantat muss unbedingt innerhalb von 15 Minuten nach Öffnen des Primärbehälters eingesetzt werden.</p>

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

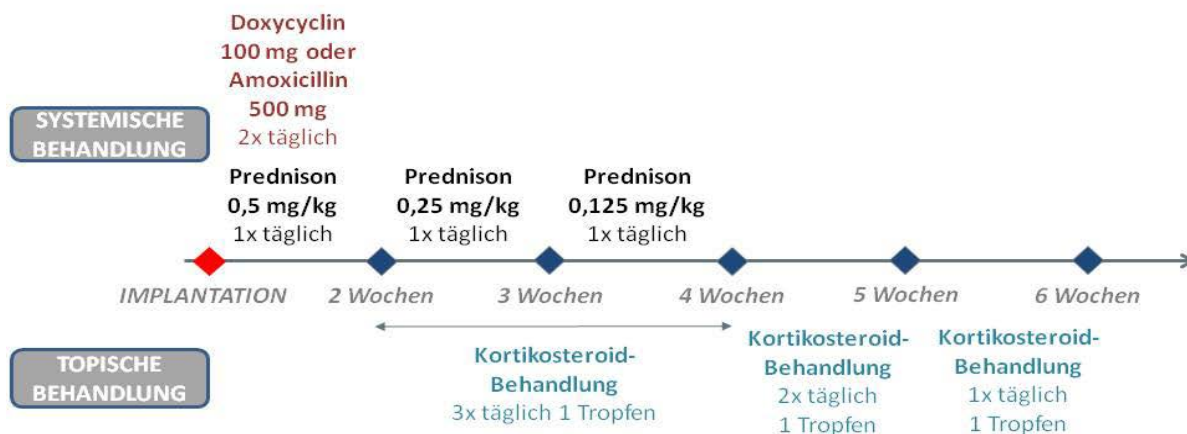
Patienten-ID	
Phase	ARBEITSSCHRITTE
I 6	Hat sich das Produkt während des Transports aufgerollt oder zusammengefaltet, muss es mit Hilfe einer Pinzette vorsichtig auseinandergerollt bzw. -gefaltet werden. Bitte darauf achten, dass die „raue“ Seite des Implantats stets nach oben zeigt. Das Produkt so wenig wie möglich anfassen und nur an den äußeren Rändern. Das Produkt mit Hilfe von Balanced Salt Solution (BSS) oder durch einen leichten Zug mit der Pinzette am Rand des Implantats vorsichtig auf das Aufnahmebett gleiten lassen.
I 7	Sollten unter dem Implantat Luftblasen entstehen, nicht auf das Implantat drücken, um die Luftblasen zu beseitigen, sondern das Implantat auf einer Seite vorsichtig anheben, damit die Luftblasen entweichen können. Ist dies nicht möglich, die Luft mit einer Spritze absaugen. Um die Haftung zu fördern darf generell keinerlei Druck auf die Oberfläche des Implantats ausgeübt werden, da mechanische Belastungen die in dem Produkt enthaltenen Stammzellen schädigen können.
I 8	Etwaige Überstände des Produkts abschneiden und den Rand mit der Konjunktiva bedecken; mit 2 oder 3 konjunktivalen Nadelstichen (Vicryl 8-0 oder Seide) fixieren.
I 9	Muss die Position korrigiert werden, das Produkt nicht mit der Pinzette verschieben, sondern mit Hilfe von Balanced Salt Solution (BSS) und dem Platzieren einer Spritze zwischen Produkt und Auflagefläche. Das Produkt durch Bewegen der Spritze vorsichtig verschieben.
I 10	Keine topischen Antibiotika oder andere topischen Arzneimittel geben.
I 11	Die Augenlider mit Steri-Strips verschließen.

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

5.3.2 Postoperative Behandlung

Nach der Implantation ist eine Behandlung mit topischen und systemischen Entzündungshemmern sowie eine prophylaktische Antibiotikatherapie erforderlich:

- Ab dem OP-Tag sind zwei Wochen lang Doxycyclin 100 mg (Tabletten) zweimal täglich (oder Amoxicillin 500 mg zweimal täglich) und Prednison oral mit einer Tagesdosis von 0,5 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 25 mg) pro Tag zu geben. Nach zwei Wochen sollte die systemische Anwendung des Antibiotikums beendet und die Tagesdosis Prednison für eine Woche auf 0,25 mg/kg (höchstens 12,5 mg) pro Tag und in der folgenden Woche auf 0,125 mg/kg (höchstens 5,0 mg) pro Tag reduziert und dann abgesetzt werden.
- Zwei Wochen nach der Operation sollte eine topische Kortikosteroid-Behandlung mit konservierungsmittelfreien Augentropfen (Dexamethason 0,1%) begonnen werden: dreimal täglich 1 Tropfen für zwei Wochen, dann Verringerung auf zweimal täglich 1 Tropfen für eine Woche und anschließend 1 Tropfen einmal täglich für eine weitere Woche. Das topische Kortikosteroid kann bei anhaltender Augenentzündung weiter gegeben werden.



Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid und/oder andere Konservierungsmittel enthalten, müssen vermieden werden. Benzalkoniumchlorid (sowie andere quartäre Ammoniumverbindungen) sind zytotoxisch und Augentropfen, die diese Konservierungsmittel enthalten, können dem neu gebildeten Hornhautepithel schaden. Auch andere zytotoxische Substanzen müssen vermieden werden.

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

5.4 Phase IV: Empfohlene Untersuchungen nach dem Eingriff (Nachuntersuchungen)

Die im Rahmen von Phase IV durchzuführenden Schritte sind Abschnitt 10.4 zu entnehmen. Nachuntersuchungen sollten entsprechend der klinischen Beurteilung durchgeführt werden. Lässt sich der Patient in das Patientenregister eintragen, sind die erfassten Daten im Fallberichtsformular gemäß Studienprotokoll zu melden.

5.4.1 Nachuntersuchung Tag 3

- Allgemeine körperliche Untersuchung
- Nebenwirkungen erfassen und melden.
- Begleitmedikation erfassen.
- Steri-Strips entfernen, um die Augenlider zu öffnen.
- Nach Bedarf Gleitmittel mit 0,15 % Hyaluronsäure oder Methylzellulose verwenden (Einzeldosis).
- Verband nach der Implantation 10 bis 15 Tage lang auf dem Auge belassen.

5.4.2 Nachuntersuchung Tag 14

- Allgemeine körperliche Untersuchung
- Nebenwirkungen erfassen und melden
- Begleitmedikation erfassen
- Bindehautfäden entfernen
- Prophylaktische Behandlung mit topischen Steroiden beginnen
- Antibiotikatherapie beenden
- Systemische Steroide reduzieren

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

5.4.3 Nachuntersuchung Tag 45

- Allgemeine körperliche Untersuchung
- Nebenwirkungen erfassen und melden (insbesondere auf eine möglicherweise auftretende Blepharitis und ein möglicherweise auftretendes Glaukom achten)
- Begleitmedikation erfassen
- Symptome (Schmerzen, Photophobie und Brennen), lokale Entzündungen und Infekte begutachten
- Integrität des Hornhautepithels bestimmen

5.4.4 Nachuntersuchung nach 6 bzw. 12 Monaten

- Allgemeine körperliche Untersuchung
- Nebenwirkungen erfassen und melden (insbesondere auf eine möglicherweise auftretende Blepharitis und ein möglicherweise auftretendes Glaukom achten)
- Begleitmedikation erfassen
- Symptome (Schmerzen, Photophobie und Brennen), lokale Entzündungen und Infekte begutachten
- Integrität des Hornhautepithels bestimmen
- Oberflächliche Neovaskularisation erfassen und Hornhauttrübung begutachten
- Bestkorrigierte Sehschärfe begutachten

Darüber hinaus können bei einem auffälligen klinischen Bild weitere Spezialtests und -untersuchungen durchgeführt werden, wie beispielsweise die Impressionszytologie.

Jährliche Nachuntersuchungen werden empfohlen und können, soweit zweckmäßig, nach der 12-Monats-Untersuchung durchgeführt werden. Die Durchführung dieser Untersuchungen liegt im Ermessen des Arztes und kann Folgendes umfassen:

- Allgemeine körperliche Untersuchung

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

- Unerwünschte Ereignisse erfassen und melden (mit besonderem Augenmerk auf Blepharitis und Glaukom)
- Begleitmedikation erfassen
- Symptome (Schmerzen, Photophobie und Brennen), lokale Entzündungen und Infekte begutachten
- Integrität des Hornhautepithels bestimmen
- Oberflächliche Neovaskularisation erfassen und Hornhauttrübung begutachten
- Bestkorrigierte Sehschärfe

5.5 Zweitimplantation

Die Zweckmäßigkeit einer zweiten Holoclar®-Implantation kann im Rahmen der 12-Monats-Untersuchung entsprechend der Holoclar®-Indikation (siehe Abschnitt 3) auf der Basis des Ausmaßes der Neovaskularisation auf der Hornhautoberfläche und der Epithelintegrität beurteilt werden. Geeignete Patienten können dafür zur Herstellung eines neuen Implantats erneut biopsiert werden. In manchen Fällen ist eine erneute Biopsie nicht erforderlich, falls bei der ersten Biopsie genügend Material für die Herstellung von zwei Implantaten gewonnen werden konnte.

6. Die häufigsten Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff waren Augenschmerzen (4,0 %), Defekt des Hornhautepithels (3,4 %) und Bindehautblutung (2,2 %). Letztere tritt meist am ersten Tag nach der Operation auf, ist eher leicht ausgeprägt und klingt innerhalb weniger Tage ohne Behandlung ab. Zu den häufigsten vermuteten Nebenwirkungen ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ Patienten) zählen Augenerkrankungen: Augenschmerzen (4,0 %), Hornhautepitheldefekt (3,4 %) und das wahrscheinlich durch die Kortikosteroid-Behandlung nach der Implantation hervorgerufene Glaukom (1,9 %).

Zu den im Zusammenhang mit der Holoclar®-Behandlung gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ Patienten) gehören: Bindehautadhäsion, Granulom der Bindehaut, Bindehauthyperämie, Hornhautödem, Hornhautperforation, Verdünnung des Hornhautgewebes, Hornhauttrübung, Hornhauthypertrophie, Augenentzündung, Hyphäma, Augenreizung, Photophobie,

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

Entropium, Trichiasis, Mydriasis, verstärkte Tränensekretion, Übelkeit, Metaplasie des Implantats, Extravasat an der Implantatstelle, Fremdkörpergefühl, Hornhautinfektion, Konjunktivitis, vasovagale Synkope, Kopfschmerzen, , Subkutanblutung, allergische Dermatitis, Transplantatversagen, Nahtraktur und persistierender Defekt des Hornhautepithels und Erbrechen im Zusammenhang mit dem Verfahren.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind die Hornhautperforation und die ulzerative Keratitis, die innerhalb von 3 Monaten nach der Implantation von Holoclar® auftreten können und mit der Instabilität des Hornhautepithels zusammenhängen, sowie die vasovagale Synkope am ersten Tag nach der Operation aufgrund von Augenschmerzen.

NB. Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid und/oder andere Konservierungsmittel enthalten, müssen vermieden werden. Benzalkoniumchlorid (sowie andere quartäre Ammoniumverbindungen) sind zytotoxisch und Augentropfen, die diese Konservierungsmittel enthalten, können dem neu gebildeten Hornhautepithel schaden. Auch andere zytotoxische Substanzen müssen vermieden werden.

7. Meldung von vermuteten Nebenwirkungen

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an das

Paul-Ehrlich-Institut

Referat Pharmakovigilanz II

Telefon: +49 6103 77 3116/3117

Fax: +49 6103 77 1268

E-Mail: biovigilance@pei.de

zu melden.

Serial no.:	GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance:	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version:	12.2
Released on:	06 February 2024

8. Wichtige Punkte bei der Überwachung der Risiko-Nutzenabwägung von Holoclar®

Die wichtigste Maßnahme im Rahmen des Risikomanagements ist, sich strikt an die im vorliegenden Schulungshandbuch empfohlenen Abläufe und auch eng an die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ zu halten, um sicherzustellen, dass das Produkt bestimmungsgemäß eingesetzt wird.

Glaukom und Blepharitis treten bekannterweise bei Patienten auf, die von einer Holoclar®-Behandlung profitieren. Diese Erkrankungen werden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse betrachtet, die zu melden und sorgfältig zu überwachen sind, um die genaue Art der Erkrankung und den kausalen Zusammenhang zu klären.

Daten über die Anwendung von Holoclar® in speziellen Populationen liegen nur begrenzt vor. Es können keine Dosierungsempfehlungen für schwangere oder stillende Frauen, Kinder unter 18 Jahren oder ältere und wiederholt transplantierte Patienten gegeben werden.

Holostem wird nach der Markteinführung über viele Jahre Daten im Patientenregister erfassen, um die Auswirkungen von Holoclar® zu überwachen und den Wissensstand über den Einsatz des Produkts bei Patienten zu erweitern.

Der Patient ist über dieses Register (und ggf. weitere laufende oder geplante Studien) zu informieren.

Alle Patienten sollten darin bestärkt werden, sich in das Register aufnehmen zu lassen (sofern sie nicht an einer von Holostem finanzierten Studie teilnehmen), um im Rahmen einer nicht interventionellen Beobachtung die Gewinnung wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Verwendung von Holoclar® hinsichtlich der Anwendung und Sicherheit in der klinischen Praxis zu fördern.

9. Weitere Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen

Holostem liefert Ihnen gerne weitere Informationen zur Anwendung von Holoclar®.

Kontakt:

Holostem Kundendienst: customerservice@holostem.com

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

10. Ablauf der Holoclar®-Behandlung

In den folgenden Abschnitten werden die in den einzelnen Phasen durchzuführenden Schritte beschrieben. Die Organisation der Abläufe sowie des Transports des bei der Biopsie entnommenen Materials und von Holoclar® übernimmt Holostem.

Die folgenden Seiten sollen als Checkliste dienen und können für jeden einzelnen Patienten ausgedruckt werden.

Phase	MASSNAHME
1	Auswahl und Aufklärung des Patienten
2	Biopsie
3	Einbettung des Epithel-Implantats
4	Empfohlene Untersuchungen nach dem Eingriff (Nachuntersuchungen)

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

10.1 Phase I: Auswahl der Patienten und Planung der Biopsie

Patienten-ID			
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE	AUSGEFÜHRT
Mehr als 45 Tage vor der Biopsie	1.1	1) Den klinischen Zustand des potenziellen Patienten beurteilen. 2) Einverständniserklärung einholen für die Verarbeitung personenbezogener Daten und die Aufbewahrung biologischen Materials.	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Datum: _____ </div>

10.2 Phase II: Biopsie

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
Mindestens 45 Tage vor der Biopsie	2.1	1) Den Holostem-Kundendienst unter customerservice@holostem.com) kontaktieren, um mögliche Termine für die Durchführung der Biopsie zu vereinbaren. 2) Folgendes vorlegen: <ul style="list-style-type: none"> - Einverständniserklärung für die Verarbeitung personenbezogener Daten und die Aufbewahrung biologischen Materials - Biopsie-Antragsformular (Anhang 1) 	-	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Datum: _____ </div>

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
30 bis 20 Tage vor der Biopsie	2.2	Die serologischen Untersuchungen durchführen. Diese Tests dürfen frühestens 30 Tage vor dem geplanten Biopsie-Termin durchgeführt werden.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
Etwa 15 Tage vor der Biopsie	2.3	Das Formular zum Screening auf Infektionskrankheiten (Anhang 5) ausfüllen und einschließlich Kopie der serologischen Ergebnisse vorlegen.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
15 bis 7 Tage vor der Biopsie	2.4	-	Interne Evaluierung und Bestätigung der Durchführung des Prozesses nach Überprüfung von: <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation • verfügbaren Ressourcen • Ausbildung und Qualifikation des (der) Chirurgen (obligatorisch) Sind die Angaben zur Identität des Patienten oder das Infektionsprofil unvollständig, wird das Verfahren unterbrochen und eine Bestätigung angefordert.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
15 bis 7 Tage vor der Biopsie	2.5	-	Bestätigung des Biopsietermins sowie des letztmöglichen Termins für eine eventuelle Stornierung über das Biopsie-Bestätigungs-Formular (Anhang 2) , einschließlich Angaben zum Versandverfahren	<input type="checkbox"/> Datum: _____
3 bis 0 Tage vor der Biopsie	2.6	-	Lieferung des Transportbehälters, das das Biopsieröhrchen mit Transportmedium sowie zugehörige Dokumentation, Gebrauchsanweisung und Materialien für den späteren Versand der entnommenen Probe an Holostem enthält. Der Sendung wird ein zusätzliches Biopsieröhrchen für den Notfall beiliegen.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.7	Lagerung von Biopsieröhrchen und Transportmaterialien gemäß Anweisung	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
Tag der Biopsie	2.8	Limbusbiopsie durchführen (Abschnitt 5.2.5).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
	2.9	Übergabe des Behälters mit der entnommenen Probe (Biopsat) an den Kurier zwecks Transport zu Holostem (Die Probe muss innerhalb von 24 Stunden bei Holostem eintreffen.)	-	
Tag der Biopsie	2.10	Wiederholung des Screenings auf Infektionskrankheiten am Tag der Biopsie gemäß <i>Anhang 5</i>	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
0 Tage bis 1 Tag nach der Biopsie	2.11	-	Eingang der Biopsieprobe und der zugehörigen Dokumente sowie Verarbeitung der Probe. Eventuell fehlende oder falsche Informationen in den Dokumenten sind sofort an das Krankenhaus zu melden, um Korrekturmaßnahmen zu veranlassen bzw. vor Ablauf der Haltbarkeit der Biopsieprobe umzusetzen.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
Ab dem Tag der Biopsie	2.12	Nachbehandlung gemäß Beschreibung in Abschnitt 5.2.6	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
	2.13	Aktualisierung von Informationen über jede Erkrankung des Patienten, die Auswirkungen auf die Zweitkultur haben können.	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____
20 Tage nach der Biopsie	2.14	-	Freigabe / Ablehnung des Kryoröhrchens der ICB („Intermediate Cell Bank“) für die Zweitkultur	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

10.3 Phase III: Einbettung des Epithel-Implantats

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
Früher als 30 Tage vor der Implantation	3.1	Mit Holostem einen möglichen Implantationstermin vereinbaren.	Implantationstermin vereinbaren. Überprüfung von Schulung und Qualifikation des (der) Chirurgen	<input type="checkbox"/> Datum: _____
30 Tage vor der Implantation	3.2	Folgendes vorlegen: Implantations-Antragsformular (Anhang 3) mit geplantem Termin für die Durchführung der Implantation Folgendes vorlegen: Formular zum Screening auf Infektionskrankheiten (Anhang 5) , durchgeführt am Tag der Biopsie, einschließlich Kopie der serologischen Ergebnisse.		<input type="checkbox"/> Datum: _____
22 bis 14 Tage vor der Implantation (15 bis 7 Tage vor dem Auftauen)	3.3	-	Bestätigung des Implantationstermins und letztmöglichen Termins für eine eventuelle Stornierung über das Implantations-Bestätigungsformular (Anhang 4)	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
7 Tage vor der Implantation (Tag des Auftauens)	3.4	-	Auftauen und Anlegen der zweiten Zellkultur	<input type="checkbox"/> Datum: _____
3 bis 2 Tage vor der Implantation	3.5	-	Evaluierung des Tags der Konfluenz für die Herstellung des Implantats Muss der zuvor geplante und bestätigte Termin verschoben werden (bis zu 1 Tag vorher oder 3 Tage danach), ist das Krankenhaus zu informieren.	<input type="checkbox"/> Datum: _____
1 Tag vor der Implantation	3.6	-	Freigabe des Implantats durch die zuständige Person. Ist eine Freigabe des Implantats nicht möglich, muss das Krankenhaus informiert werden.	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID				
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE FÜR KRANKENHAUS	AUFGABE FÜR Holostem	AUSGEFÜHRT
1 Tag vor / Tag der Implantation	3.7	-	Versand von Holoclar®	<input type="checkbox"/> Datum: _____
Tag der Implantation	3.8	Eingang von Holoclar® und Durchführung der Implantation (Abschnitt 5.3.1).	-	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

10.4 Phase IV: Empfohlene Untersuchungen nach dem Eingriff (Nachuntersuchungen)

Patienten-ID			
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE	AUSGEFÜHRT
3 Tage nach der Implantation	4.1	Wiedervorstellung zur Beurteilung des Zustands des Patienten (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.4.1)	<input type="checkbox"/> Datum: _____
14 Tage nach der Implantation	4.2	Wiedervorstellung zur Beurteilung des Zustands des Patienten (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.4.2)	<input type="checkbox"/> Datum: _____
45 Tage nach der Implantation	4.3	Wiedervorstellung (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.4.3)	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Patienten-ID			
Zeitpunkt	Phase	AUFGABE	AUSGEFÜHRT
6 Monate nach der Implantation	4.4	Wiedervorstellung (siehe Abschnitt 5.4.4)	<input type="checkbox"/> Datum: _____
12 Monate nach der Implantation	4.5	Wiedervorstellung (siehe Abschnitt 5.4.4)	<input type="checkbox"/> Datum: _____
Jährliche Nachuntersuchungen	4.6	Nach Ermessen des Arztes	<input type="checkbox"/> Datum: _____

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

11. Anlagen

Anlage 1: Biopsie-Antragsformular

Anlage 2: Biopsie-Bestätigungsformular

Anlage 3: Implantations-Antragsformular

Anlage 4: Implantations-Bestätigungsformular

Anlage 5: Formular zum Ausschluss von Infektionskrankheiten

Die Formulare, die sich in den Anlagen befinden (Biopsieantrags- und -Bestätigungsformular, Implantationsantrags- und -Bestätigungsformular sowie das Formular zum Ausschluss von Infektionskrankheiten) liegen in der englischen Version vor, da sie von den behandelnden Ärzten auf Englisch genutzt und ausgefüllt werden, um mit dem Holostem Kundendienst in englischer Sprache zu kommunizieren.

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Anlage 1 (Diese Anlage ist von den Klinikzentren auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an Holostem zu schicken)

- BIOPSY REQUEST FORM - <i>CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA</i>				
Date / Time proposed for BIOPSY		Date planned for BLOOD SAMPLING on patient		
Attachments	<input type="checkbox"/> INFORMED CONSENT FORM for processing of personal data and storage of biological material			
PATIENT'S DATA				
FIRST NAME				
FAMILY NAME				
Date of Birth				
INFORMATION FOR BIOPSY KIT DELIVERY				
Hospital Centre				
Department - Surgery				
Street				
Postal Code		City		Country
HOSPITAL STAFF APPOINTED				
SURGEON performing the biopsy (First name and Family name)				
Person Responsible of kit delivery (First name and Family name)				
Contacts (phone no.) 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				

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Anlage 2 (Diese Anlage ist von Holostem auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an die Klinikzentren zu schicken)

- CONFIRMATION OF BIOPSY FORM –			
<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"/> 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			
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	

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Anlage 3 (Diese Anlage ist von den Klinikzentren auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an Holostem zu schicken)

- IMPLANT REQUEST FORM -					
<i>CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA</i>					
Date / Time proposed for HOLOCLAR® IMPLANT					
PATIENT'S DATA					
FIRST NAME					
FAMILY NAME					
Date of Birth					
INFORMATION FOR GRAFT DELIVERY					
Hospital Centre					
Department - Surgery					
Street					
Postal Code		City		Country	
HOSPITAL STAFF APPOINTED					
SURGEON performing the implant (First name and Family name)					
Person Responsible of kit delivery (First name and Family name)					
Contacts (phone no) 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					

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Anlage 4 (Diese Anlage ist von Holostem auszufüllen und per Online-Datenspeicher (Dataroom) an die Klinikzentren zu schicken)

- CONFIRMATION OF THE IMPLANTATION FORM – <i>CAUTION: THIS FORM CONTAINS CONFIDENTIAL DATA</i> <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"/> HOLOCLAR® IMPLANT ON (DATE) _____ AT _____		
Delivery 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 Service		Signature and Date	

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

Anlage 5: Formular zum Ausschluss von Infektionskrankheiten

INFECTIOUS DISEASE SCREEN FORM

(This attachment is to be filled-in by the Hospital centres and sent by dataroom 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?
HAV	IgG	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	IgM	<input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
HBV	HBsAg	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	HBcAb	
HCV	Ab	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
HIV	Ag	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
	Ab	
Syphilis (<i>Trep. pallidum</i>)	VDRL / TPHA / Immunoenzymatic Assay	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
HTLV-1	Ab	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
 Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
 Version: 12.2
 Released on: 06 February 2024

WNV	Ab	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on local national regulation
Sars-Cov-2	Viral gene (PCR Assay)	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
Additional (*) _____	_____	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
Additional (*) _____	_____	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> *EXEMPTED based on EU Directive 2006/17/EC
Additional (*) _____	_____	<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**

Serial no.: GPV_Holoclar_RMP 12.2
Active substance: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells
Version: 12.2
Released on: 06 February 2024

