

NCA meeting Tissues & Cells – Vanuit NL aanwezig: (10)(2e) (VWS), (10)(2e) (10)(2e) (IGJ) & (10)(2e) (10)(2e) (IGJ)

19 mei 2020

Korte samenvatting:

Het overleg bestond uit presentaties van ECDC, RvE/EDQM, EBMT (stamcellen), WMDA (stamcellen), EEBA (cornea) en NCA's over inspecties in COVID-19. De COVID-19 pandemie heeft een duidelijke impact gehad op weefsel en stamceltransplantaties. De crisis heeft ook duidelijk in alle landen inspectie van weefsel en cel transplantatie vestigingen bemoeilijkt en veelal zelfs onmogelijk gemaakt. Hierdoor zijn ze in veel landen, waaronder in NL, gedwongen inspecties uit te stellen / te annuleren of desktop (virtuele) inspecties uit te voeren. In sommige landen, zoals Oostenrijk, gaan ze fysieke inspecties weer introduceren.

Bij stamceltransplantaties was men vooral bang voor complicaties met het vervoer van producten (stamcellen) tussen landen (de meeste producten voor transplantatie worden in NL geïmporteerd uit vooral Duitsland), maar dit valt tot nu toe erg mee. Men is wel overgestapt van verse producten naar bevroren producten zodat de patient pas in gereedheid hoeft te worden gebracht als het product is gearriveerd. Dit gaat wel ten koste van de kwaliteit van het product en in sommige gevallen was de kwaliteit dusdanig slecht dat het product weggegooid moest worden (2x in NL). Om deze reden gaat men zsm weer terug naar het gebruik van verse producten. In totaliteit heeft deze sector tot nog toe niet veel last gehad van de crisis en lijken de transplantaties veelal door te gaan. ECDC adviseert om in noodgevallen wel donoren te accepteren die minder dan 14 dagen symptoom-vrij zijn, gezien een transplantatie levensreddend kan zijn en de risico's op besmetting via HSC transplantatie erg klein zijn.

Voor weefsels is de impact van de COVID-19 pandemie groter. ECDC/EDQM geven aan dat in de meeste landen operaties zijn uitgesteld en ook tekorten zijn ontstaan (cornea). De eisen die worden gesteld aan de donor wisselen tussen landen terwijl er tot nog toe **nog geen geval bekend is waarbij een ontvangende partij door transplantatie is geïnfecteerd met SARS-CoV2** en het ook nog steeds niet zeker is of transmissie via transplantatie mogelijk is. Het ECDC advies blijft toch om geen weefsel te accepteren van iemand met een acute infectie of die <14 dagen positief test met PCR of <28 dagen symptoom-vrij is. Het testbeleid van donoren wisselt ook sterk tussen landen. Sommige landen testen helemaal niet, terwijl in andere landen alle donoren worden getest. Het testen van mensen post mortem is nog steeds niet gevalideerd, maar de EDQM zet hier een werkgroep voor op om onderzoek te stimuleren. Het is belangrijk om te streven naar harmonisatie van beleid omtrent donor-inclusie om uitwisseling van weefsels ten tijde van de crisis te vergemakkelijken.

Competent Authorities on Substances of Human Origin Expert Group
(CASoHO E01718)

COVID-19 meeting of the Competent Authorities for Tissues and Cells

19 May 2020, 14:00-17:00 CET

BY TELECONFERENCE

DRAFT AGENDA

1. WELCOME AND INTRODUCTORY REMARKS

- a. Gezien de meeting die in juni zou plaatsvinden in Brussel niet door kan gaan, is er nu deze teleconferentie.

- b. Dit moment pakken om voornamelijk zaken gerelateerd aan de COVID-19 crisis te bespreken

2. ADOPTION OF THE AGENDA

3. ECDC COVID-19 UPDATE – (10)(2e)

- a. Update SvZ COVID-19
- i. Oa. 4 miljoen geïnfecteerden wereldwijd
 - ii. Waarvan 1.3 miljoen in de EU en de UK
 - iii. ECDC heeft verschillende risk assessments & guidelines gepubliceerd
 - iv. Corona verspreid zich ongelofelijk, moet niet onderschat worden.
- b. Belangrijkste punten:

Risico's

- Vooral nog geen casus bekend waarbij iemand zou zijn geïnfecteerd door een transfusie/transplantatie
- RNA-positiviteit van weefsels en organen nog niet duidelijk
- Risico van COVID-19 transmissie door SoHO is theoretisch, maar mogelijk
- Wel verhoogd risico bij transplantaties door immunosuppressie
- Ook verhoogd risico voor blootstelling virus bij medewerkers SoHO vestiging – Nauw contact met mensen, mogelijk aanraken besmette oppervlaktes
- Risico dat kritische SoHO middelen opraken

Methodes om besmetting te voorkomen:

- Veiligstellen kritische SoHO middelen
- Maatregelen nemen om risico te verkleinen/vermijden voor ontvangers van weefsels/organen/bloed
- Maatregelen nemen om SoHO virus vrij te houden

Weefsel en cell donor selectie om kans op infectie te verkleinen:

- Gezondheid en gedrag historie check donor
- Medische check donor
- COVID-19 Labtesten
 - PCR, cell-testen
 - *Beste bron voor monster met hoogste pakkans voor virus infectie via PCR: Bronchoalveolar lavage fluid
 - Antigentest – nog niet gevalideerd
 - Antilichaamtest
- Gebruikmaking methoden die zorgen voor pathogeenreductie

Aanbeveling voor donor selectie non-reproductive cells and tissues

- Niet doneren bij actieve infectie
- Niet doneren minder dan 14 dagen nadat virus niet meer detecteerbaar is OF binnen 28 dagen nadat alle symptomen weg zijn
- HSC donoren herstellende van SARS-CoV2 infectie zouden eventueel wel eerder mogen doneren, indien ze geen symptomen meer hebben en negatief testen voor viral RNA. Kans op infectie via HSC is namelijk erg klein terwijl de consequenties van niet transplanteren erg groot zijn.
- Cryopreservatie is sterk aanbevolen en ook de aanwezigheid van een alternatieve donor.
-

Criteria voor reproductive cells and tissue transplantatie

- Niet gebruiken bij confirmed COVID-19
- Niet doneren minder dan 14 dagen nadat virus niet meer detecteerbaar is OF binnen 28 dagen nadat alle symptomen weg zijn

Vraag gesteld hoe betrouwbaar COVID-19 testen zijn op post mortem weefsel:

- Advies is om te testen voor overlijden.
- Betrouwbaarheid testen post mortem nog niet bevestigd.

4. SUMMARY OF COMMISSION ACTIVITIES ON COVID-19 (DG SANTE) – (10)(2e)

(10)(2e)

Hoofdpunten:

- Commissie heft zich in het begin van de crisis sterk gemaakt om cross-border transport van SoHO mogelijk te houden → SoHO bestempeld als essential goods/services
- Toelichting over convalescent plasma transfusion – veel klinische studies gaande in veel landen
 - o Commissie ondersteund dit werk door: 1) geharmoniseerde richtlijnen realiseren, 2) een common registry verzorgd waar blood services data kunnen delen – open access – analyse door EBA, 3) mogelijkheid voor subsidie vanuit EU (RTD)
 - o Meer informatie te vinden op de website
- Update over organ meeting:
 - o Er gaat een common statement komen (1-2 pagina's voor politiek niveau om meer awareness te creëren)
 - o Er is sprake van logistieke problemen en in veel landen is donatie bij leven volledig gestopt

Een vraag van een NCA: Is het doneren van antilichamen, dus plasmaforese, een gevaar voor de donor? Houdt de donor zelf nog wel antilichamen over? –

- Er worden maar een paar donaties per donor verricht, dus de concentratie antilichamen wordt niet flink verstoord.
- In de USA waar bij sommige mensen meer donaties zijn verricht, bleek de concentratie stabiel te blijven en in sommige gevallen zelfs te vergroten.

5. IMPACT OF THE PANDEMIC ON T&C OVERSIGHT FUNCTIONS

5.1. Update on discussions with Member State competent authorities (DG Sante) – (10)(2e)

(10)(2e)

Hoofdpunten:

- In algemeen grote impact op werk van de inspectiediensten.
- Inspecties zijn uitgesteld
- Op locatie inspecties volledig gestopt
- In sommige gevallen inspectie op afstand / desktop inspecties. Maar dit is ook niet makkelijk in deze tijd, gezien mensen soms niet bereikbaar zijn vanwege ziekte.
- De vraag in de EU was of flexibele maatregelen nodig waren/zijn om deze veranderingen mogelijk te maken – op dit moment lijkt dat niet nodig te zijn.

5.2. Presentations from some MS competent authorities on how they are managing inspections and authorisations

Italië:

- Februari 2020 eerste COVID case, lockdown gestart op 23 februari in een region en uitgebreid naar het gehele land vanaf 11 maart
- Impact zichtbaar op het gebied van T&C donatie en transplantatie
 - o MAR procedures limited
 - o Progressive reduction transplantation cornea and others

- Stam cells collection reduced due to unavailability surgery rooms
- Cryopreservation recommended for all unrelated products
- Stable number of HPC unrelated translation
- Reduction 30% donor
- 16 scheduled inspections cancelled.

In de chat: inspectie in Oostenrijk begint weer.

(10)(2a)

- Situatie beschreven door (10)(2e) (10)(2e)
- Hoofdpunten:
 - Eerste patient 27 februari, intelligente lockdown 16 maart
 - Decrease of organ transplantations: 63-64% of organ donors:
 - Less trauma patients
 - Shortage of operating rooms
 - Living donor program temporarily stopped
 - Geen tekorten voor short shelf life blood products, maar worden goed in de gaten gehouden
 - 20 maart gestopt met weefseldonatie
 - 23 april weer begonnen met cornea en 13 mei weer met hartklepdonaties
 - Voor HSC speelde in het begin mogelijk problemen met cross-border uitwisseling, maar heeft VWS opgepakt, gevolgd door actie van de EC
- Een paar kritieke punten:
 - Een paar serious events zijn waargenomen nav cryopreservatie – te lage opbrengst van cellen waardoor product niet te gebruiken was
 - Testen op post mortem weefsel voor infectie met het virus zijn nog niet gevalideerd
 - Belangrijk om te streven naar geharmoniseerd beleid voor donorselectie om uitwisseling van weefsels en cellen te bespoedigen,

In (10)(2a) hebben ze een opmerkelijke maatregel genomen: Vrouwen die tegen de 45 jaar aanlopen, mogen 5 jaar later nog IVF ondergaan door de situatie.

Ook in (10)(2a) zijn alle inspecties uitgesteld

6. SURVEILLANCE AND VIGILANCE

6.1. SARE DATA 2019 exercise (EDQM)

Rapport wordt binnenkort rondgestuurd

Het rapport over Tissues and Cells is wat vertraagd

6.2. Other issues from MS?

7. FEEDBACK FROM THE EDQM COVID-19 WEBINAR

Hoofdpunten:

- Webinar heeft plaatsgevonden op 28 april 2020
- Nog steeds geen geval bekend waarbij iemand geïnfecteerd werd door transplantatie.
- Grote impact op SoHO.
- Weinig operatiekamers beschikbaar en intensive care bezet
- Daardoor veel donaties en transplantaties gestopt
- Het virus is vaak nog aantoonbaar (30% van de gevallen) tot 14 dagen nadat symptomen al zijn verdwenen

- In sommige landen worden alle donoren getest, sommige landen alleen de twijfelgevallen en in sommige landen geen van de donoren
- Beleid op extra veiligheidsmaatregelen rondom de tissue precurement wisselen tussen landen
 - o Sommige landen geen maatregelen, andere landen alleen in situaties waarin aerosolen aanwezig zijn etc.
- Er is ook een duidelijke afname aan productiviteit van SoHO vestigingen door afwezigheid van personeel – personeel wordt anders ingezet of zit in quarantaine
- In het algemeen:
 - o Meeste electieve procedures uitgesteld
 - o Alleen spoedoperaties worden uitgevoerd
 - o Verschillende tissue vestigingen hebben tekorten in cornea's
- Hoe om te gaan met weefseldonatie en transplantatie in de toekomst?
 - o Risk guidelines
 - o Medische geschiedenis van donoren onderzoeken
 - o Toepassing van betrouwbare testmethodes
 - o Blijven onderzoeken of virus in transplantaten aanwezig is
 - o Reviseren indicaties voor transplantaties
 - o Belangrijk om kennis te blijven delen!

(10)/(2e) van de EDQM:

- Ze zetten werkgroep op om post mortem testing te onderzoeken

8. T&C SUPPLY ISSUES:

8.1. Presentation WMDA and EBMT

EBMT – (10)/(2e)

Wat voor activiteiten heeft EBMT ondernomen in de crisistijd?

- o Recommendation for transplant centers
- o Prevention policies and procedures
- o Deal with patients
- o Donor considerations
- o Visitors/family members
- o Diagnosis and management of covid-19
- o Advice to patients after transplantation
- o Held several webinars to help inform and educate physicians

Wat is de impact van de COVID-19 pandemie voor transplantatiecentra:

- o Depending on country and region.
- o Most centers tried to keep up transplant activity for urgent cases
- o Some patients with slowly developing disease transplants postponed
- o Most transplant centers have moved from fresh to frozen donor cell products

EBMT heeft onderzoek gedaan naar COVID-19 infecties bij mensen die kortgeleden een beenmergtransplantatie hebben ondergaan:

- Gemiddelde tijd na transplantatie: 10 maanden
- 10% asymptomatisch
- Mortaliteit: 30% (Bij de mexicaanse griep was dit 11%) – Ze voorspellen dat het uiteindelijk neerkomt op een mortaliteit van 20%

- Bij kinderen is de mortaliteit lager (1/25)

Er wordt ook nagedacht over de effecten van vaccinaties in deze groep patienten. De verwachting is dat de afweeropbouw minder goed zal verlopen dan bij gezonde mensen.

WMDA – (10)(2e)

Hoofdpunten:

- Stamceltransplantaties bijna weer op normaal niveau
- Er was een grote impact verwacht op het transport van producten, maar is uitgebleven
- Excellente internationale samenwerking, ook met commerciële vliegvaartmaatschappijen
- Het is gelukt om alle producten die vervoerd moesten worden, vervoerd te krijgen
- Wel wat incidenten met cryopreserved products – niet goed mee omgegaan bij transport waardoor onbruikbaar.
- Veel transplantaties zijn wel tijdelijk uitgesteld indien mogelijk – maar alleen grote dip zichtbaar de week na de lockdown
- Donor availability niet aangetast
- Cryopreservation is en werd geadviseerd sinds het begin van de crisis. Heeft duidelijke voor en nadelen:
 - o Voor: Het conditioneren van de patient kan uitgesteld worden totdat zeker is dat het product aanwezig zal zijn
 - o Nadeel: Minder hoge opbrengst & Transplantaties soms te lang uitgesteld (als product niet wordt gebruikt, wordt dit gezien als schade toebrengen aan de donor, wat moet worden voorkomen)
 - o *Aanbeveling: Als cryopreservation niet nodig is (bv bij geruk in eigen land, of kans op hinder bij transport dermate klein), doe het dan niet en gebruik vers product.
- Aanbeveling om donoren niet te testen, want infectie via transplantatie van HSC niet aangetoond en het is gevaarlijker als een transplantatie niet kan plaatsvinden.
 - o Infectie kan je niet 100% zeker uitsluiten, maar voor veel patienten is een transplantatie wel levensreddend.

8.2. Presentation EEBA – (10)(2e)

Hoofdpunten:

- Duidelijk impact op donatie en transplantatie
- Geharmoniseerde guidelines zouden nuttig zijn op het gebied van cornea uitwisseling en tegen gaan van risico besmetting.
- Sommige studies hebben aangetoond dat virus aantoonbaar is in oogvloeistof.

9. ANY OTHER BUSINESS

10. FINAL REMARKS