

Fastställt av:
Nationella rådet för organ, vävnader, celler och blod

Kontakt:
info@vavnad.se

Verksamhetsstöd vid ansökan om väsentlig förändring inom vävnadsinrättning och blodverksamhet

Pilotprojekt 2021

Detta verksamhetsstöd är framtaget av Vävnadsrådet i maj 2021 i som ett delarbete till projektet GAPP, ett EU-finansierat projekt, som syftar till harmonisering mellan medlemsstaterna vid godkännande av väsentliga förändringar vid blodverksamheter och vävnadsinrättningar. Arbetet har utförts i samverkan mellan Vävnadsrådet och representant för GAPP.

Verksamhetsstödet ingår som en del av pilotprojektet WP4 som ska visa hur implementeringen av projektet GAPP genomförs i en medlemsstat. Det är del av Deliverable WP4 D1.4 som rapporteras i maj 2021. Dokumentet gäller under pilotfasen som pågår till januari 2022. Utifrån myndigheternas implementeringsarbete kan förutsättningar förändras.

Dokumentet är framtaget av Alexandra Karström, Anna Björkland, Cathrine Concaro, Rut Norda och Mona Hansson samt granskat av Vävnadsrådets verksamhetsområdesgrupper.

Syfte och bakgrund

Inom EU pågår ett harmoniseringsarbete som leds av medlemsstaternas tillsynsmyndigheter och som syftar till att bedömningen och kraven för godkännande av väsentliga förändringar ska vara så likvärdiga som möjligt för verksamhet som omfattas av tillstånd för blodverksamhet eller vävnadsinrättning. Vävnadsrådet har ingått som part i GAPP projektet och deltar i en pilot för projektets implementering i Sverige.

Detta dokument ska tillhandahålla ett generellt stöd vid ansökan till Inspektionen för Vård och Omsorg (IVO) om väsentlig förändring vid blodverksamhet eller vävnadsinrättning. Genom att följa detta dokument och de verktyg som finns tillgängliga erhålls en standardisering av ansökan och underlag till myndigheten.

Det som beskrivs gäller själva ansökningsförfarandet och inte förändringsprocessen, som ska hanteras av verksamhetens kvalitetssystem.



Vävnadsrådet

Nationella rådet för organ, vävnader, celler och blod

Legala krav gällande godkännande av väsentlig förändring

Verksamhet vid vävnadsinrättning och blodverksamhet är tillståndspliktig och regleras av EU direktiv och svensk lag¹.

Lag (2008:286) 11 § samt lag (2006:496) 8 § 'Den som bedriver en vävnadsinrättning/blodverksamhet får inte göra någon väsentlig förändring av verksamheten utan att tillståndsmyndigheten i förväg har lämnat ett skriftligt godkännande av förändringen.'

Tillhörande föreskrifter² anger att Inspektionen för vård och omsorg (IVO) ska besluta om tillstånd och, efter ansökan från verksamheterna, kan godkänna en väsentlig förändring av tillståndet. Det finns idag inget lagstöd att i efterhand anmäla förändringar till IVO utan ansökan måste göras i förväg.

SOSFS 2009:31 och SOSFS 2009:24, 2 kap., 3 § En ändring av något förhållande som omfattas av en tidigare ansökan och ett tidigare tillstånd ska betraktas som en väsentlig förändring, om den kan påverka verksamhetens kvalitet och säkerhet.

Vid erhållande av 'Tillstånd att bedriva verksamhet vid vävnadsinrättning' eller 'Tillstånd för blodverksamhet' registrerar IVO uppgifterna i ansökan och ska därefter löpande uppdatera dessa uppgifter utifrån ansökningar om väsentlig förändring. Tillståndets omfattning är alltså den ursprungliga ansökan och de uppdateringar som därefter godkänns av IVO. Eftersom ansökan³ anger detaljer, som exempelvis preparationsmetoder och rutiner, ingår dessa i tillståndets omfattning.

En förändring av något förhållande som tillståndet omfattar ska betraktas som väsentlig, om den kan påverka verksamhetens kvalitet och säkerhet. Föreskrifterna ger även exempel på när ansökan om väsentlig förändring ska göras, vilket är om förändringen innebär att:

- arbets- och ansvarsfördelningen påverkas,
- verksamheten utökas till att omfatta nya verksamhetsområden,
- verksamheten ska bedrivas i nya lokaler,
- någon annan fysisk eller juridisk person ska ansvara för något led av verksamheten,

I föreskriften för vävnadsinrättningar finns, därutöver, att ansökan ska ske om:

- verksamheten ska använda någon preparationsmetod som på ett avgörande sätt avviker från den som hittills har använts,
- vävnader och celler ska importeras från eller exporteras till en vävnadsinrättning som inte har tidigare tillstånd för import eller export.

Blodverksamheten, och i vissa fall vävnadsinrättningar (som tillvaratar celler/vävnader för läkemedelsframställning), regleras även av Läkemedelsverkets föreskrifter⁴ vilket betyder att ansökan även ska göras till Läkemedelsverket om förändringen kan påverka råvara för framställning av läkemedel. Rutin för ansökan till Läkemedelsverket tas inte vidare upp här.

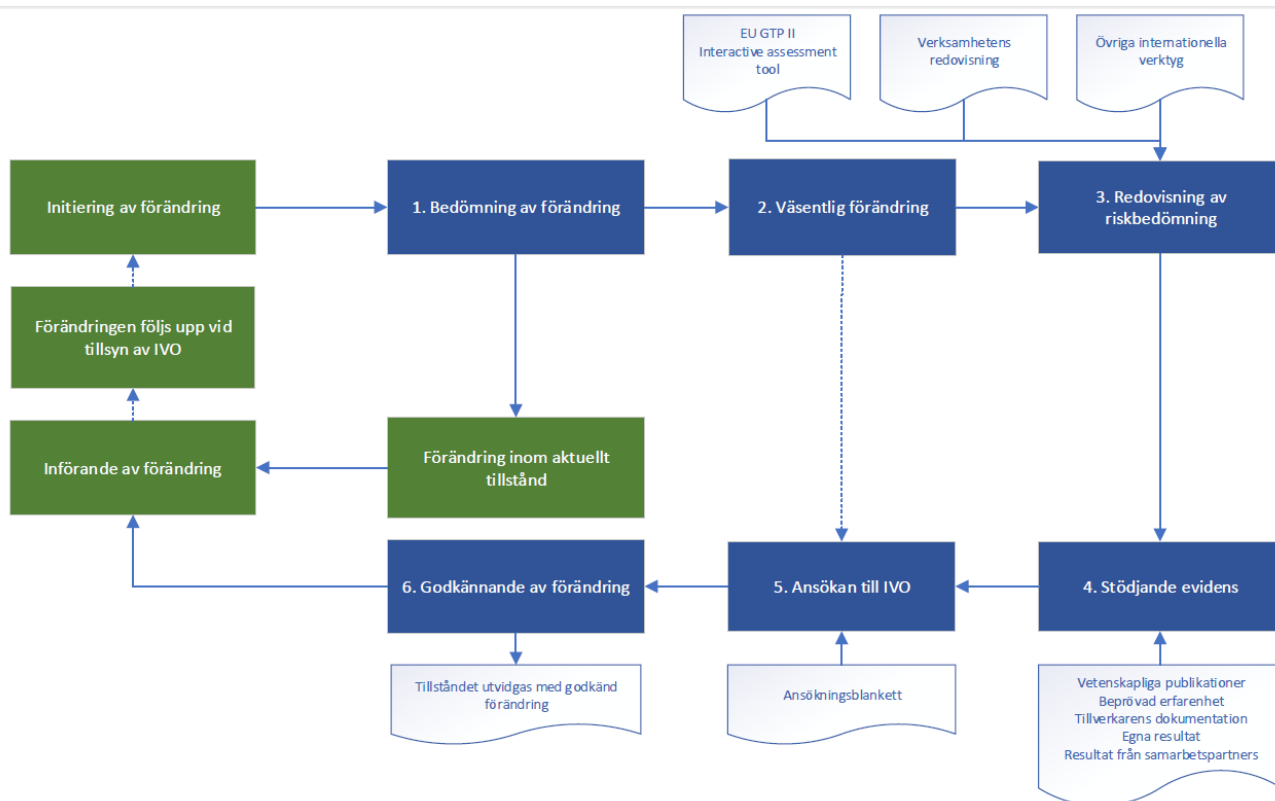
¹ Direktiv 2004/23/EG och lag (2008:286) om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler, samt direktiv 2002/98/EG och lag (2006:496) om blodsäkerhet

² SOSFS 2009:28 Socialstyrelsens föreskrifter om blodverksamhet samt SOSFS 2009:31 Socialstyrelsens föreskrifter om vävnadsinrättningar i hälso- och sjukvården m.m.

³ SOSFS 2009:31, bilaga 1, respektive SOSFS 2009:28, bilaga 1

⁴ Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:16) om blodverksamhet, samt (LVFS 2008:12) om hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för läkemedelstillverkning

Tillvägagångssätt för bedömning av förändring och ansökan till IVO



1. Bedömning av förändring

En svårighet är att identifiera vilka förändringar som skall betraktas som väsentliga förändringar och som kräver ansökan och godkännande av IVO. Vid berörda verksamheter sker ständigt förändringar, exempelvis byts material, reagenser och utrustning löpande, varav några förändringar kan föranleda ansökan och andra inte.

Förändringen kan beröra processer förknippade med donation, tillvaratagande, testning, bearbetning/framställning, förvaring och distribution av vävnad/cell /blodkomponenter. Även förändring av användningssätt kan medföra ändrade krav på vävnad/cell /blodkomponent.

Vid alla förändringar har verksamheten ansvar att bedöma graden av förnyelse och graden av förändring, vilket är grunden för att ta ställning till om ansökan är aktuell. Bedömningen ska svara på hur stor risken är att förändringen kan påverka kritiska parametrar och kvalitet för vävnad/cell/blodkomponent och därmed även säkerheten för donator/givare eller mottagare.

Identifieras stora risker ska ansökan göras. Observera att ansökan om väsentlig förändring används för att uppdatera tillståndet vilket betyder att även då riskerna bedöms som låga kan en ansökan vara aktuell.

Alla förändringar ska genomföras i enlighet med verksamhetens kvalitetssystem, oavsett om de är väsentliga eller inte.

Bedömningsnyckel⁵ för ansökan till IVO om väsentlig förändring:

| Situation | Ansökan |
|--|---|
| <u>Förändring med stor risk</u> Stor risk att förändringen kan påverka kritiska parametrar och kvalitet ⁶ för vävnad/cell/blodkomponent samt att detta i sin tur kan påverka mottagande patient. Alternativt stor risk för påverkan på donatorer/blodgivare. | Ja |
| <u>Förändring med okänd risk (novelty)</u> Förändringen är helt ny och tidigare inte beskriven, eller tidigare erfarenheter är inte tillräckliga för att kunna göra en komplett riskbedömning | Ja |
| <u>Förändring som inte omfattas av tidigare ansökan och tillstånd</u> Förändringen är ny för berörd verksamhet men tidigare väl beskriven avseende låga risker | Ja |
| <u>Förändring som omfattas av tidigare tillstånd</u> Risker kan hanteras och påverkar inte verksamhetens kvalitet och säkerhet | Nej |
| Parametrar eller kvalitet som är kritisk enligt Europarådsguiderna bedöms påverkas av förändringen. Gäller även nytt användningssätt om ändringen medför nya kvalitetskrav. | Överväg ansökan |
| Exempel: Ny typ av donatorpool, väsentligt förändrade transportförhållanden, framställning av ny typ av vävnads/blodprodukt, ändrad preparationsmetod som på ett avgörande sätt avviker från den som hittills har använts, ny metodprincip för tining/frysning av celler/vävnad/blod, övergång till elektroniskt spårbarhetssystem, ny metod för patogenreducering | Ja |
| Exempel: Ny leverantör av medicintekniska produkter utan att väsentliga egenskaper ändrats exempelvis blodpåsar, ersättning av utrustning med samma princip, ändrad preparationsmetod som inte på ett avgörande sätt avviker från den som tidigare har använts | Nej |
| Exempel: Ny metod för att kontrollera kvalitet, ny analysmetod för smittämne, byte av elektroniskt spårbarhetssystem | Överväg ansökan |
| Arbets- och ansvarsfördelningen påverkas, exempelvis ny verksamhetschef eller ansvarig person | Ja, vid ny VC anmälan |
| Verksamheten utökas till att omfatta nya verksamhetsområden, exempelvis nytt vävnadsslag eller startar att utföra exempelvis tillvaratagande, kontroll, bearbetning, distribution i egen regi | Ja |
| Verksamheten ska bedrivas i nya lokaler, även förändring av befintlig lokal som kan påverka verksamhetens kvalitet, exempelvis lokal för tillvaratagande eller blodgivning | Ja |
| Någon annan verksamhet eller juridisk person ska ansvara för något led av verksamheten, exempelvis nya utförare av donation, tillvaratagande, testning, bearbetning, förvaring eller distribution | Ja |
| Avsluta del av verksamheten, avslutande av använda metoder, avslutat samarbete med utförare av något led i verksamheten | Överväg ansökan för att justera tillståndets omfattning |
| Nedläggning av vävnadsinrättning eller blodverksamhet | Ja |

⁵ Tabellen är framtagen för att ge stöd i bedömningen om en ansökan är aktuell eller inte. Det är alltid verksamhetens eget ansvar att, för varje situation, avgöra om ansökan är aktuell.

⁶ Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, respektive Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. <https://register.edqm.eu/freepub>

2. Väsentlig förändring

Om förändringen bedöms som väsentlig ska ansökan till IVO förberedas, se bilaga 1. Ansökan utgör ett underlag för en förändring av det aktuella tillståndet. Därför ska förändringen beskrivas så det tydligt framgår vad förändringen består i och vilken uppdatering som ska göras av tillståndet.

Beroende på typ av förändring kan den insända dokumentationen vara olika omfattande. Dokumentationen ska visa att vidtagna och planerade åtgärder säkerställer verksamhetens kvalitet och säkerhet vid förändringen. Vid förändringar där stora risker identifierats eller där riskerna är okända ska verksamheten kunna visa att ett systematiskt arbete skett som säkerställer att klinisk nytta överväger eventuella risker. Vid andra förändringar, exempelvis byte av verksamhetschef, görs en enklare ansökan som inte omfattar riskbedömning (se pil mellan 2 och 5 i figur, sid 4)

3. Redovisning av riskbedömning

Vävnadsinrättningens/blodverksamhetens dokumentation av förändringen inom det egna kvalitetssystemet är det huvudsakliga innehållet i ansökan.

Graden av förändring, identifiering och bedömning av risker kopplat till förändringen och ev. åtgärdsförslag tas fram av verksamheten och bifogas ansökan. Detta kan standardiseras genom att använda de verktyg som tillhandahålls inom EU och utgör då ett komplement till verksamhetens egen metod.

Tillgängliga metoder:

Hänvisning till Europarådsguiderna⁷ används för att ange vävnadsspecifika/blodkomponent-specifika kvalitetsparametrar, dvs de parametrar för vävnadens kvalitet eller säkerhet, som kan påverkas vid den väsentliga förändringen. I guiderna finns även information om riskhantering⁸.

Vid behov av omfattande analys kan vägledningar i Euro GTP II Guide användas för att genomföra och dokumentera riskbedömningar för vävnader, hematopoetiska celler (HSC) samt för medicinskt assisterade reproduktionstekniker (MAR)⁹.

Dokumentation kan utföras i enlighet med vävnadsspecifika vägledningar framtagna inom EU-projekt då det gäller omfattande ändringar, exempelvis då nya typer av vävnader tas fram eller ny typ av process ska startas som inte tidigare använts på människa¹⁰. För utvärdering av ny blodkomponent hänvisas till EDQM¹¹

Som ett minimum förväntas att någon typ av redovisning bifogas ansökan av hur identifierade risker hanteras och hur allvarliga de är. Ett standardiserat sätt att leverera denna

⁷ Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, respektive Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. <https://register.edqm.eu/freepub>

⁸ Good Practice Guidance från Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components finns i svensk översättning i Handbok för blodverksamhet, se God sed.

⁹EURO GTP II GUIDE Good Practices for evaluating quality, safety and efficacy of novel tissue and cellular therapies and products. Guidance, methodologies and tool http://www.goodtissuepractices.site/docs/EuroGTP_II_Guide.pdf

¹⁰Görs tillgängliga på GAPP's hemsida som delivery 6.1 <https://www.gapp-ja.eu/> samt <https://vistart-ja.eu/home> 7-steps förslag som tidigare projekt VISTART tagit fram. Förslag på kliniska data/ uppföljning om riskbedömningen pekar på detta.

¹¹ Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components

dokumentation till IVO är att bifoga rapport från [EU GTP II Interactive Assessment Tool](#)¹² med de riskreducerande åtgärderna inkluderade. Verktøget är framtaget för bedömning av risker för mottagaren varför det inte är användbart för alla typer av förändringar.

I verktøget sker bedömningen i tre steg.

- Bedömning av graden av förnyelse av vävnad/cell/ (blodkomponent) eller processen
- Identifiering och bedömning av risker kopplat till förändringen
- Bedömning av omfattningen av åtgärder, studier och/eller den uppföljning som krävs för att säkerställa säkerheten och effekten hos vävnaden

Verktøget genererar en kort sammanfattande rapport där de identifierade riskerna och riskbedömningarna beskrivs. Motivering till beslut och annan information som används vid bedömningen bör finnas tillgängliga vid verksamheten.

Verksamhetens egen dokumentation av riskhantering:

Ansökan ska beskriva och redovisa hur identifierade risker är hanterade, eller planeras att hanteras, för att om möjligt elimineras eller åtminstone reduceras till en hanterbar nivå. Dokumentationen kan utgöras av ordinarie förändringsdokumentation inom kvalitetssystemet. Redovisningen ska då omfatta:

- Närmare beskrivning av identifierade risker och motivering till
 - bedömning av allvarlighet
 - åtgärder för reduktion av risker
 - acceptans av återstående risker
- Närmare beskrivning av de riskreducerande åtgärderna. Exempelvis omfattning av validering/verifiering eller resultat från validering/verifiering som visar att krav på kvalitet uppfylls¹³
- Om aktuellt, införandeplan som tar hänsyn till identifierade risker
- Planerad uppföljning som kontrollerar eventuell återstående risk, exempelvis genom att
 - följa biverkningsrapportering
 - standardiserad uppföljning av patientgrupper
 - klinisk studie¹⁴
- Om aktuellt, riskerna i förhållande till det kliniska behovet

4. Stödjande evidens

Ansökan kan behöva kompletteras med dokumentation som stödjer de bedömningar som redovisas. Det kan omfatta hänvisning till:

- internationellt etablerade metoder och rekommendationer,
- publikationer,
- beskrivning av beprövad erfarenhet,
- hänvisning till tillverkarens manualer vid användning av CE-märkt reagens/material/utrustning,
- av samarbetspartners genomförda studier eller valideringar.
- data från verksamhetens egen validering eller verifiering, preliminära eller fullständiga

¹² [EU GTP II Interactive Assessment Tool](#). Verktøget planeras att kompletteras med stöd för blod

¹³ En verifiering ska visa att förväntade resultat uppnås vad gäller kvalitet och säkerhet för vävnaden/blodkomponenten när förändringen genomförs vid den aktuella verksamheten.

¹⁴ Om klinisk studie planeras ska denna vara etiskt granskad och godkänd.

Inhämtande av utlåtande av referenspersoner (“second opinion”) kan användas för att:

- erhålla stöd vid bedömning av behovet av den planerade förändringen, exempelvis klinisk nytta av ny typ av blodkomponent eller vävnad.
- bedöma att de planerade åtgärderna som ska minska riskerna vid förändringen är relevanta samt att den planerade uppföljningen är tillräcklig.

Utlåtande från referenspersoner eller grupper kan bifogas ansökan.

Som stöd finns respektive verksamhetsområdesgrupps kontaktperson/ordförande som kan förmedla kontakt till enskilda referenspersoner eller hela gruppen, se www.vavnad.se.

5. Ansökan till IVO

Ansökan ska göras i god tid så tillstånd finns klart när förändringen planeras att gå i drift.

Ansökan görs på Socialstyrelsens blanketter¹⁵. Förändringen beskrivs i bilagor. Tillsvidare kan bilaga 1 användas för att sammanfatta vilken dokumentation som bifogas ansökan.

Saknas tillräckligt underlag så kan IVO begära in komplettering av ansökan, vilket leder fördröjning av beslutet.

6. Godkännande av väsentlig förändring

Ansökan ska godkännas innan den väsentliga förändringen genomförs.

IVO bedömer att ett systematiskt arbete utförts och att tillräckliga åtgärder vidtagits, eller planeras genomföras, för att säkerställa kvalitet och säkerhet vid förändringen.

Efter godkännande av förändringen är tillståndets omfattning förändrat. Ansökan och godkännande ska diarieföras.

IVO följer upp förändringen vid nästa ordinarie tillsyn.

¹⁵ Bilaga 1 i SOSFS 2009:31 respektive SOSFS 2009:24. IVO kommer på sikt att ge ut blanketter för ansökan om väsentlig förändring, vilket först kräver vissa nya förmyndiganden för myndigheten.

Bilaga 1 Föreslagen blankett för ansökan och anmälan av väsentlig förändring till Inspektionen för vård och omsorg



ANSÖKAN OM VÄSENTLIG FÖRÄNDRING

SOSFS 2009:31 2 kap 3§ (vävnad och cell) SOSFS 2009:28 2 kap.3§(blod) *Endast anmälan

| VAD ANSÖKAN AVSER (kryssa för den/de relevanta förändringarna) | Bilaga nr |
|---|-----------|
| Ansökan avser organisationsförändring (namnbyte, lokalförändring, ny ansvarig person) * | |
| Beskrivning (ritning) av lokaler bifogas CV gällande ny medicinskt ansvarig bifogas | |
| Ansökan avser metod-/ process förändring | |
| Risicanalys med eventuella vidtagna åtgärder bifogas Resultat av validering bifogas | |
| Ansökan avser ny vävnad / blodkomponent | |
| Vävnad/cell/ komponent | |
| Risicanalys med eventuella åtgärder bifogas | |
| Beskrivning av egna /andras erfarenheter av tillvaratagande –bearbetning-förvaring och användning av den aktuella vävnaden / komponenten bifogas | |
| Ansökan avser ny applikation av tidigare hanterad vävnad/komponent | |
| Motivering/kliniskt behov bifogas Beskrivning av den kliniska användningen samt kliniskt ansvarig bifogas Plan för klinisk uppföljning bifogas Etisk prövning är under behandling / har godkänts | |
| Ansökan avser ny / byte av medicinteknisk utrustning | |
| Verifiering av tillverkarens validering och era ställda krav har genomförts | |
| Övrig information | |
| | |