

Direction de l'Inspection
Pôle inspection des produits biologiques 2

Saint-Denis, le

26 AVR. 2017

N/Réf : 17PSL011

Etablissement Français du Sang
20 avenue du Stade de France
93218 LA PLAINE SAINT DENIS Cedex

Monsieur le Président,

Messieurs inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ont réalisé du jeudi 9 au mardi 14 mars 2017, une inspection au siège de l'Etablissement Français du Sang, à La Plaine Saint-Denis.

Vous trouverez ci-joint et dans les conditions prévues à l'article R. 5313-3 du code de la santé publique, le rapport préliminaire établi à la suite de cette mission.

Dans ce modèle, la procédure contradictoire est matérialisée par trois documents distincts : le rapport préliminaire d'inspection, vos engagements sur papier libre, le rapport final. Les documents émis par mes services vous sont envoyés sous forme de copie, les originaux étant conservés à la Direction de l'inspection.

En conséquence, vous voudrez bien dans un délai de 15 jours à réception du présent courrier me faire connaître vos observations comportant point par point les réponses aux écarts et remarques figurant dans ce rapport et vos engagements sur les mesures correctives mises en œuvre ainsi que sur leur échéancier. Passé ce délai, le rapport pourra être réputé contradictoire et les conclusions des inspecteurs devenir définitives.

Vous serez destinataire du rapport final qui comprendra les conclusions définitives des inspecteurs.

Il vous appartient d'assurer la diffusion de cette information au sein de l'EFS au vu de son organisation interne.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de ma considération distinguée.

Pièce-jointe : 1

Copie :

DIRECTION DE L'INSPECTION

Pôle inspection des produits biologiques 2 (INSBIO2)

Code : Q13P_DOC_097_v04

RAPPORT PRÉLIMINAIRE D'INSPECTION

<p>Nom, adresse et coordonnées du site inspecté</p>	<p style="text-align: center;">SIÈGE SOCIAL 20, avenue du stade de France 93218 LA PLAINE SAINT DENIS Cedex Etablissement Français du Sang</p>
<p>Activités du site inspecté</p>	<p> <input type="checkbox"/> Collecte de sang homologue <input type="checkbox"/> Collecte de sang autologue <input type="checkbox"/> Qualification biologique du don <input type="checkbox"/> Préparation <input type="checkbox"/> Contrôle de la Qualité <input type="checkbox"/> Délivrance <input type="checkbox"/> Distribution <input checked="" type="checkbox"/> Autres : Pilotage et animation des réseaux des activités transfusionnelles et des activités supports </p>
<p>Date de l'inspection</p>	<p>Les 9 (après-midi), 10 (après-midi), 13 et 14 (matin) mars 2017</p>
<p>Inspecteurs</p>	
<p>Références</p>	<p>Référence de la mission : 17PSL011 Dates de la lettre de mission : 9 et 10 mars 2017</p>

I. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX CONCERNANT L'ÉTABLISSEMENT ET L'INSPECTION

L'Établissement Français du Sang (EFS) est un établissement public chargé de collecter, préparer, qualifier, délivrer et distribuer les produits sanguins labiles en France, en vue de leur transfusion. Outre son siège, l'EFS comprend 14 établissements régionaux, dont 11 en métropole et 3 dans les départements d'outre-mer. L'EFS comprend également environ 200 sites et organise 40 000 collectes mobiles par an.

Le siège national de l'EFS, basé à Saint-Denis, ne pratique aucune activité transfusionnelle. Il est organisé en directions générales déléguées dont celle de la « Médecine, de la Recherche et de l'Innovation » qui comprend la direction médicale. Cette dernière direction est subdivisée en trois départements, celui des vigilances, celui du contrôle de la qualité et de l'évaluation et celui des études cliniques et de la médecine transfusionnelle. Quatre personnes sont en charge de la coordination des vigilances c'est-à-dire de l'hémovigilance, de la matériovigilance (MV), de la réactovigilance, de la biovigilance et de la pharmacovigilance.

Dans le contexte des signaux parvenus à l'ANSM portant sur d'éventuels dysfonctionnements, notamment en aphérèse sur des dispositifs de la société Haemonetics, une série d'inspections a été diligentée. La première a été réalisée sur le site de Rouen Bois-Guillaume de l'EFS Normandie et a donné lieu à la rédaction du rapport 17PSL009, la campagne d'inspections s'est poursuivie par une inspection organisée sur le site de Strasbourg Spielmann de l'EFS Grand Est (rapport 17PSL010). La présente mission est organisée sur le siège de l'EFS.

I. 1. Activités inspectées

Cette inspection a été réalisée dans le périmètre des activités de matériovigilance et, en particulier, de la coordination des activités des EFS régionaux. Ces activités ont été inspectées dans le cadre spécifique de l'aphérèse avec une attention particulière apportée aux séparateurs et aux dispositifs médicaux à usage unique (DMU) de la société Haemonetics.

I. 2. Historique de l'inspection

Dates / N° de l'inspection	Activités inspectées	Inspecteur	Suite donnée	Ecart et Remarques
6-8 décembre 2016 / 16PSL049	Hémovigilance		-	8 AE 10 AR
14-16 décembre 2015 / 15PSL060	Audit		-	16 AE 10 AR

I. 3. Principaux changements

Il n'y a pas eu de modification de l'organisation de la structure de la coordination des vigilances.

I. 4. Principaux changements prévus

L'EFS annonce qu'une personne devrait compléter l'équipe en charge de la coordination des vigilances.

I. 5. Champ de l'inspection

L'inspection de l'activité de MV et de la coordination avec l'hémovigilance dans le cadre de l'aphérèse réalisée au siège de l'EFS, est diligentée dans le contexte des signaux parvenus à l'ANSM portant sur d'éventuels dysfonctionnements en aphérèse, notamment sur des dispositifs de la société Haemonetics. Cette inspection vise à s'assurer de la conformité des activités de transfusion sanguine de l'établissement avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 1223-3 ainsi qu'avec les normes de fonctionnement et d'équipement qui leur sont applicables (Art. R-1223-7-1 du code de la santé publique).

I. 6. Zones contrôlées et thèmes abordés

L'inspection concerne la MV et la coordination avec l'hémovigilance sur cette thématique. Les questions posées portent sur le management de la qualité, le personnel, les outils à disposition (documentation et systèmes informatiques) la documentation, les activités de matériovigilance et les relations avec les activités transfusionnelles et support.

I. 7. Personnes rencontrées

La liste des principales personnes rencontrées est en annexe 1.

I. 8. Liste des acronymes

ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAPA :	Actions Correctives et Actions Préventives
CQ :	Contrôle de la Qualité
CERFA :	Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs
CRM :	Correspondant Régional de Matériovigilance
DGOS :	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS :	Direction Générale de la Santé
DM(U) :	Dispositif Médical (à usage Unique)
EFS :	Etablissement Français du Sang
MV	MatéριοVigilance
PSL :	Produits sanguins labiles
UPP :	Universal Platelets Protocol (protocole d'Haemonetics de prélèvement de plasma et de plaquettes par aphérèse)

I. 9. Définitions

Aphérèse : technique de prélèvement du sang employant un matériel (séparateur) et des consommables (DMU). Les produits obtenus sont les composants sanguins : plaquettes, plasma ou globules rouges. Ces composants prélevés sont séparés par centrifugation (pour Haemonetics, la séparation est réalisée dans un bol intégré dans le DMU) et extraits, tandis que les autres composants sanguins sont réinjectés au donneur.

Audit : examen méthodique, indépendant et documenté, dont le but est de déterminer si les procédures et les résultats relatifs à la qualité sont de nature à permettre l'atteinte des objectifs fixés.

Contrôle de la qualité : activité qui consiste à vérifier la conformité des produits.

Correspondant Régional de Matériovigilance : personne identifiée à l'EFS comme point de contact de l'ANSM et en charge de traiter les informations de MV.

Dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers dans le cadre de la MV (Guide européen MEDDEV 2.12/1 « *Guidelines on a Medical Devices Vigilance System* » point 5.1.1C) :

- maladie menaçant le pronostic vital ;
- (et/ou) incapacité, handicap ou dommage permanent ;
- (et/ou) événement entraînant une intervention médicale ou chirurgicale (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) visant à prévenir au moins l'un des deux cas précités ;
- (et/ou) Mort ou mise en danger du fœtus ou malformation congénitale.

Dispositif Médical (DM) : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci. Dans ce rapport, les séparateurs d'aphérèse sont des DM. Les poches de recueil et de traitement des produits sont des DM à usage unique (DMU).

Incident grave / Effet indésirable grave dans le cadre de la MV (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité, CSP Art L 5212-2 et R 5212-14) :

Tout incident ou risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers. Les fabricants, les utilisateurs et les tiers sont tenus d'informer immédiatement les autorités compétentes de la survenue de tels incidents ou risques d'incidents sur leur territoire, dès qu'ils en ont connaissance.

Ces obligations incombent à l'EFS en tant qu'utilisateur de DM et DMU.

Matéiovigilance : processus qui a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux. Elle s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

Préparation : ensemble des opérations visant à l'obtention de composants sanguins à partir du sang incluant l'étiquetage, la conservation ainsi que des contrôles de la qualité des composants.

Procédure : manière spécifiée d'effectuer une activité, sous la forme d'un document.

Produit sanguin labile: produit préparé à partir du sang humain ou de ses composants, notamment le sang, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine.

Système de management de la qualité : moyens organisationnels mis en place, ressources engagées et responsabilités définies pour garantir la qualité et la sécurité des produits et des services. Il concerne l'ensemble des activités transfusionnelles et doit être suivi par l'ensemble du personnel de l'EFS.

II. CONSTATS, ÉCARTS ET/OU REMARQUES RELEVÉS LORS DE L'INSPECTION

II. 1. Référentiels utilisables

- Code de la santé publique, notamment les articles L1221 à L1224 et les articles D1221 à R1224,
- Code de la santé publique, notamment les articles L. 5212-2 et R. 5212-1 à R. 5212-23 pour la matéiovigilance,
- Décret N°2011-246 du 4 mars 2011 relatif à l'hébergement de données de santé à caractère personnel sur support papier et modifiant le code de la santé publique,
- Décret N°2017-309 du 10 mars 2017 relatif à la réalisation de l'entretien préalable au don du sang par les personnes qui satisfont aux conditions d'exercice de la profession d'infirmier ou d'infirmière,
- Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, modifié par l'arrêté du 14 octobre 2011,
- Arrêté du 16 juin 2000 relatif à la forme et au contenu des signalements d'incidents ou risques d'incidents dans le cadre de la matéiovigilance (J.O. du 08 juillet 2000) remplaçant l'arrêté du 24 mars 1997 relatif à la forme et au contenu des signalements d'incidents dans le cadre de la matéiovigilance.

- Arrêté du 24 avril 2002 portant homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain,
- Arrêté du 10 octobre 2007 fixant les conditions relatives à l'entreposage des produits sanguins labiles dans les services des établissements de santé,
- Arrêté du 3 août 2010 relatif aux modalités de présentation de la demande d'agrément, de renouvellement d'agrément et de modification des éléments de l'agrément des établissements de transfusion sanguine mentionnés à l'article L. 1223-1 du code de la santé publique,
- Circulaire N° 5607/DGS/PS3 du 13 décembre 1993 relative aux conditions d'exercice de la profession de technicien de laboratoire,
- Instruction DGOS/MSIOS/2013/281 du 7 juin 2013 relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins.
- Guide MEDDEV 2.12/1 rev.8 Medical Devices Vigilance System.

Décisions du Directeur général de l'Afssaps et de l'ANSM portant sur les produits sanguins labiles :

- Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique
- Décision du 5 janvier 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur de produit sanguin labile
- Décision du 1er juin 2010 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang
- Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles, modifié par les décisions des 10 et 19 octobre 2011, 16 mai 2012, 25 février 2013, des 9 janvier et 10 février 2015.
- Décision du 24 décembre 2010 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'incident grave.

II. 2. Définition de la classification des écarts

Écart (E): expression écrite d'une non-conformité constatée par rapport aux référentiels réglementaires opposables.

Les écarts, précédés d'un numéro en **E**, appellent une réponse écrite sur papier libre du Directeur de l'EFS régional et/ou du Président de l'établissement du présent rapport et l'élaboration d'un échéancier de mise en œuvre des actions correctives.

Remarque (R): expression écrite d'un défaut perçu par le(s) inspecteur(s) et qui ne peut pas être caractérisé par rapport à un référentiel opposable.

Les remarques, précédées d'un numéro en **R**, appellent une réponse écrite sur papier libre du Directeur de l'EFS régional et/ou du Président de l'établissement du présent rapport et l'élaboration d'un échéancier de mise en œuvre des actions correctives.

Écart (EC) ou remarque (RC) critique : caractérise une situation mettant en cause la sécurité d'un receveur, d'un donneur ou toute autre personne. Sa probabilité d'apparition n'est pas négligeable. Sa détectabilité n'est pas systématique. Aucune maîtrise de ce risque n'est assurée.

Écart (EM) ou remarque (RM) majeur(e) : caractérise une situation mettant en cause la sécurité d'un receveur, d'un donneur ou toute autre personne ou la qualité d'un produit sans menace pour le donneur ou le receveur ou toute autre personne. Sa probabilité d'apparition n'est pas négligeable. Sa détectabilité n'est pas systématique. La maîtrise de ce risque est partiellement assurée.

Une combinaison de plusieurs observations, dont aucune n'est majeure seule, constitue également une observation majeure lorsqu'elles portent sur un même sujet.

Écart (AE) ou remarque (AR) autre : écart ou remarque ni critique ni majeur(e).

Écart (AE) ou remarque (AR) : écart ou remarque déjà relevé lors de l'inspection précédente

II. 3. Liste des écarts et remarques

Système de management de la qualité

L'organisation du processus de matériovigilance est définie avec les autres vigilances dans la fiche d'identification des vigilances.

Une revue de processus est un document qui fait le point sur le fonctionnement et l'efficacité du processus et, d'une manière plus générale sur l'aptitude du processus à s'améliorer. Les principaux éléments sont :

- le bilan de la performance du processus (indicateurs de performance),
- le bilan des non-conformités, dysfonctionnements et réclamations rencontrées depuis la dernière revue,
- le suivi des actions d'amélioration (correctives et préventives) décidées précédemment,
- l'identification des besoins en ressources,
- l'ouverture d'actions complémentaires.

AE1 : La veille réglementaire et technique et les informations issues des revues de processus des EFS régionaux n'apparaissent pas dans les données d'entrée de la fiche d'identification des processus Vigilances. Par ailleurs, les services bio-médicaux ne sont pas identifiés comme une source de signalements liés aux matériels.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.1.

Une partie de cette observation a été notifiée lors de l'inspection précédente en hémovigilance, sa correction est planifiée par l'EFS avant avril 2017.

Dans le cadre du fonctionnement de l'EFS, les activités (processus) doivent être réalisées en conformité avec la Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques. Parmi ces dispositions prises pour garantir la sécurité transfusionnelle, l'EFS doit réaliser une analyse de risque de ses processus comme notamment le processus de MV.

AE2 : L'EFS siège n'a pas réalisé d'analyse nationale de risque du processus de MV.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.1.

Une observation similaire a été constatée lors de l'inspection précédente en hémovigilance, la correction globale est planifiée par l'EFS avant fin juin 2017.

De manière générale, l'analyse des processus et des points critiques permet la mise en place d'indicateurs qualité pertinents dont le suivi et l'exploitation sont réalisés pour le pilotage des processus.

AE3 : L'EFS siège ne dispose pas d'indicateurs pour piloter l'activité de MV, prenant en compte les différents types de DMU et les catégories d'incidents. Pour obtenir ces indicateurs, l'EFS siège ne dispose pas de méthode automatisée lui permettant de connaître le nombre d'aphèreses réalisées (dénominateurs) à rapporter aux nombres d'incidents par type de DMU et d'incidents.

Par ailleurs, l'EFS siège ne réalise pas d'analyse de tendances sur plusieurs années. Cette démarche est particulièrement intéressante dans le cas des signaux faibles comme ceux constatés pour l'aphérèse.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.3. et 1.6.1.

AE4 : Les délais maximums à ne pas dépasser et qui caractérisent les différentes phases de signalement (du constat d'une anomalie à la transmission de l'information au Correspondant Régional de Matériovigilance, puis de ce dernier au niveau du fournisseur et du siège) et de déclaration des incidents et risques d'incidents graves de matériovigilance à l'ANSM ne sont pas définis. De ce fait, l'EFS siège ne suit pas ces délais de déclaration. Il ne peut être garanti que les déclarations sont réalisées dans les meilleurs délais et ce, en cohérence avec la gravité des événements indésirables.

Articles L5212-2 et R.5212-14 du code de la santé publique.

AE5 : La première revue des processus Vigilances est en cours de réalisation par l'EFS. Toutes les données (objectifs, analyse des non-conformités, traitement des audits...) nécessaires pour statuer sur le niveau de maturité du système de MV, ne sont pas disponibles.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.3.

L'EFS siège et les EFS régionaux mènent des audits internes sur les différents processus en vue de s'assurer du respect des règles en vigueur. Ils sont réalisés de façon à déterminer si le système de management de la qualité est conforme aux dispositions planifiées, mis en œuvre et entretenu de façon efficace.

AR1 : Des audits sont organisés sur les EFS régionaux, essentiellement par les régions, sur l'ensemble des vigilances, dont une partie concerne directement la MV. Il n'y a pas de suivi qui permette d'évaluer les pratiques et leur homogénéité entre EFS régionaux. La grille nationale d'audit ne prévoit pas d'études de cas de MV.

Les réunions du réseau des correspondants de MV donnent lieu à des compte-rendus dans lesquels des CAPA sont identifiées.

AE6 : Les modalités de suivi de ces CAPA ne sont pas définies.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.3.

Personnel

Les missions et fonctions individuelles des agents de l'EFS sont documentées dans une fiche de fonction.

AE7 : Les fiches de fonctions du personnel de MV ne comportant pas l'ensemble des fonctions exercées par ces personnes à la date de l'inspection.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III. 3.2.

AE8 : La fiche d'identification du processus indique que le responsable des vigilances "s'assure de la bonne circulation des informations entre les régions, les autorités de tutelle et le siège de l'EFS" alors que cette responsabilité ne figure pas dans sa fiche de fonction.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principe.

Cette observation a été notifiée lors de l'inspection précédente relative à l'hémovigilance, sa correction a été annoncée pour fin juin 2007.

Selon les principes de bonnes pratiques, des formations initiales et continues sont requises et une évaluation régulière de la compétence du personnel doit être réalisée et conduire à une décision d'habilitation.

AE9 : Le personnel du service des vigilances du siège est évalué de façon annuelle mais la décision d'habilitation du personnel ou de son renouvellement n'est pas formalisée.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.4. et 3.7.

Cette observation a été notifiée lors de l'inspection précédente relative à l'hémovigilance, sa correction est planifiée par l'EFS en 2017 lors de la prochaine évaluation du personnel.

AE10 : La fiche de fonction des correspondants de MV ne précise pas qu'il évalue et décide de la reportabilité des événements signalés, déclare les signalements à l'ANSM, sensibilise et forme le personnel. Les correspondants de MV sont nommés et dépendent des directeurs des EFS régionaux. Les fiches de fonction des correspondants de MV n'ont pas été actualisées, celles de leur supérieur hiérarchique, les responsables qualité-vigilance, viennent d'être établies en début d'année 2017.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III, 3.2.

AE11 : L'EFS n'a pas défini le contenu et les modalités de la formation initiale attendue et les formations continues devant être suivies par les personnels de MV ne sont pas définies.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.7.

Les personnels de l'activité de collecte sont très sensibilisés à la déclaration des incidents de MV et des items relatifs à la MV sont présents dans leurs documents de formation et d'habilitation, notamment ceux des infirmières réalisant les aphérèses.

AE12 : L'EFS siège n'a pas défini de formation générale obligatoire pour l'ensemble des personnes pouvant détecter une anomalie de MV et devant transmettre l'information dans les meilleurs délais, afin de garantir que les modalités de signalement sont connues et maîtrisées.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.7. et 3.8.

Achats

Les services des achats de l'EFS sont en charge de l'approvisionnement des DMU auprès des fournisseurs et de la gestion des stocks de ces dispositifs.

AR2 : Selon les régions, des revues de contrats sont réalisées annuellement avec les fournisseurs de DM comme à Rouen, ou ne sont plus réalisées comme à Strasbourg. Il n'y a pas eu d'analyse formalisée de ces différences de pratique pour statuer sur le fait de maintenir ou de faire évoluer cette situation.

Matéiovigilance

Depuis septembre 2016, l'EFS fait valoir que tous les éléments relevant de la matéiovigilance sont déclarés par les EFS régionaux au siège de l'EFS

AE13 : Pour les cas de matéiovigilance qui doivent être déclarés à l'ANSM, une seule déclaration est faite par type de défaut identifié par l'EFS. Si un autre cas identique est rencontré, dans la même région ou dans une autre région, il n'est pas pour autant déclaré à l'ANSM, ce qui réduit le nombre de signaux effectivement émis et reçus à l'ANSM.

Code de la santé publique, articles L.5212-2 et R.5212-14.

L'ensemble des critères de reportabilité des incidents ou risques d'incidents de MV à l'ANSM, est mentionné dans la fiche CERFA n°10246*05.

AR3 : Les critères de déclaration des incidents de MV à l'ANSM, établis dans la procédure cadre nationale de l'EFS, ne recouvrent pas l'exhaustivité des critères de la fiche CERFA correspondante.

AR4 : La déclaration des incidents de MV par l'EFS à l'ANSM, est soumise à une évaluation de la criticité (produit de l'évaluation de la gravité d'un incident par l'évaluation de sa fréquence) selon des critères établis dans la procédure cadre nationale de l'EFS. Un seuil de criticité de 250 est établi dans cette procédure. Il ouvre la possibilité de déclarer à l'ANSM mais l'EFS siège n'a pas défini de seuil imposant cette déclaration. L'acceptabilité de la criticité relève ainsi d'appréciation subjective et non standardisée.

Les DMU défectueux sont généralement envoyés par les utilisateurs aux fournisseurs. Pour les DMU contenant du sang, les EFS régionaux vérifient la qualification biologique du sang avant l'envoi.

AE14 : L'EFS siège n'a pas établi de dispositions particulières de retours des DMU vers les fournisseurs, lorsque des anomalies de qualification du sang sont rencontrées.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.11.

Lorsqu'un défaut est découvert sur un DMU, une enquête est ouverte pour en évaluer l'impact. La modalité de gestion de ce défaut, avant les résultats de cette enquête, est de placer le DMU en quarantaine et d'en interdire ou suspendre l'utilisation sur l'ensemble de la région, en bloquant informatiquement sa distribution par les magasins. L'EFS a expliqué que depuis la dernière évolution du logiciel médico-technique, cette modalité de blocage affecte l'ensemble des DMU des magasins de France et les produits déjà préparés avec ce DMU.

AE15 : La procédure cadre de MV ne prévoit pas les conditions actualisées de blocage informatique des lots.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principe et 5.7.

AE16 : L'EFS siège ne procède pas à un suivi formel, sur l'ensemble des régions, des CAPA qui lui sont communiquées par les fournisseurs ou l'ANSM. La responsable des Vigilances a déclaré lors de l'inspection, que la réconciliation des données permettant d'assurer une bonne implémentation des actions sur l'ensemble du territoire, sera réalisable aisément par le logiciel « Swan MV » dont le déploiement est planifié par l'EFS siège à la fin du mois d'avril 2017. Cependant, il reste à formaliser la répartition des tâches et responsabilités des différents intervenants et, en particulier, des services centraux : vigilances et gestion de la qualité et des risques.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.1. et chapitre V. Principe.

Depuis septembre 2016, quatre catégories de signalement doivent être systématiquement communiquées au siège de l'EFS : les défauts non détectables avant utilisation, les ruptures d'intégrité, les DMU ou automates non fonctionnels et les autres défauts pouvant présenter des impacts importants.

AE17 : En absence de logiciel national, tous les signaux ne sont pas compilés, notamment pour détecter les signaux faibles.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principe

Le siège est le lieu où est remonté un ensemble de signalements MV des régions. Grâce à des compétences statistiques qui ne sont pas présentes dans toutes les régions, c'est le seul lieu où pourront être détectés les signaux faibles dont le traitement requiert des compétences particulières.

AE18 : La méthodologie de traitement des données consolidées reste à mettre en place.

D'après la procédure en vigueur (PR08), la responsabilité des déclarations liées à cette analyse ou des enquêtes serait portée par un CRM mais la procédure qui date de 2015 n'a pas été réexaminée pour définir qui portera les plans d'action liés aux signaux faibles.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.3. et chapitre V., Principe

Etudes de cas de MV

AR6 : Dans l'attente du logiciel national de MV, le traitement des signaux d'alerte provenant de partenaires extérieurs à l'EFS, est enregistré au siège depuis 2013 dans un tableau Excel. Depuis 2014, toutes les données reliées aux signalements sont consultables à partir de liens hypertextes. Avant ces dates, la traçabilité des signalements et de leur traitement ne peut être rapidement établie.

Protocole UPP utilisé sur les séparateurs et DMU d'Haemonetics pour les aphérèses combinées plasma-plaquettes

Le séparateur d'aphérèse est piloté par un logiciel embarqué. La modification du paramétrage de ce logiciel peut avoir des conséquences sur le donneur, le produit et donc le receveur.

En application du principe de requalification d'équipements tels que les séparateurs, ce type de modification doit faire l'objet :

- d'une traçabilité du nouveau paramétrage réalisé par le technicien du fournisseur,
- d'une évaluation par l'EFS ou le fournisseur de l'impact sur les produits ou les donneurs. En fonction des résultats de cette évaluation, un contrôle de la qualité doit être réalisé par l'EFS pour s'assurer que ces PSL ont le niveau de qualité requis,
- de la formation du personnel de collecte au nouveau protocole qui peut être induit par ce nouveau paramétrage.

La société Haemonetics a indiqué dans son courriel du 24 octobre 2014 à l'ANSM avoir déployé la version A1 du protocole UPP sur l'ensemble des EFS de septembre à octobre 2014, et avoir formé le personnel des sites concernés aux arrêts de procédure pour le cycle final (cycle de super-surge) en conséquence.

AE19 : Le siège ne dispose pas d'une liste précise des matériels sur lesquels le protocole UPP-A1 a été implémenté. Un tableau provenant d'une extraction de la base de données SAP de gestion du matériel de l'EFS a été présenté lors de l'inspection. Ce document qui liste 42 appareils n'est pas complet : il manque notamment un automate sur le site de Rouen et le site de la Roche-sur-Yon n'est pas répertorié. Le responsable national de la collecte, recense 77 machines sans avoir l'identification précise de ces dernières. Dans ce contexte et prenant en compte les observations réalisées sur les sites de Rouen et Strasbourg, préalablement à cette inspection du siège, l'EFS n'a pu affirmer que les actions correctives devant être mises en place par Haemonetics ont bien été implémentées sur la totalité du parc de l'EFS.

Le bilan des actions de mise à jour du protocole UPPA1, demandé le 13 mars 2017 au siège lors de cette inspection, n'a pu être communiqué que post-inspection par courriel le 17 mars 2017. Il indique notamment qu'en 2014 :

- 84 automates en activité étaient équipés du protocole UPP A1,
- les preuves d'intervention du fabricant Haemonetics pour modification du paramétrage du protocole UPP sont disponibles pour 21 automates sur les 84 (EFS Centre Atlantique, EFS Aquitaine Limousin et site d'EVRY de l'EFS Île de France),
- une formation du personnel suite à la modification de paramétrage a été réalisée par ce fabricant à l'exception des EFS Auvergne-Rhône-Alpes, Île de France et EFS La Réunion qui ne peuvent pas en apporter la preuve.

Ces données ne correspondent pas aux observations faites en inspection sur l'EFS Normandie et l'EFS Grand Est.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.3. et chapitre V., Principe.

AE20 : a déclaré lors de l'inspection que la modification apportée par le protocole UPP A1 n'est pas de nature à modifier les caractéristiques des produits et donc ne nécessite pas la réalisation d'un contrôle de la qualité des premiers PSL produits. Cet avis n'a pas été formalisé avant la réalisation de la modification ou rétrospectivement.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun chapitre V., Principe.

La formation des personnels de collecte est considérée par l'EFS comme critique dans la maîtrise du risque donneur lié aux incidents rencontrés avec le protocole UPP.

AE21 : En absence d'une identification précise de toutes les machines, il n'est pas possible d'avoir l'assurance qu'après l'intervention du personnel d'Haemonetics, l'ensemble des utilisateurs a été formé directement ou indirectement.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.3. et chapitre V., Principe.

AE22 : A la fin de la période prévue d'implémentation de l'UPP A1, le siège n'a pas vérifié que l'ensemble des sites concernés avait bien mis en place les actions correctives et évalué leur efficacité. Dans le suivi de ce dossier, la répartition des tâches et responsabilités au niveau de l'EFS siège entre le service des vigilances et de la Direction des affaires réglementaires et de la qualité, n'est pas formalisée.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.3. et chapitre V., Principe.

III. SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS PROVISOIRES AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT

L'inspection de l'activité de matériovigilance de l'EFS siège a donné lieu à la notification de vingt-deux écarts et cinq remarques dont aucune observation n'a été qualifiée de majeure ou critique.

Saint-Denis, le 20 avril 2017

Inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé