

Saint-Denis, le 26 DEC. 2017

Direction de l'inspection

Pôle inspection des essais et des vigilances
Pôle inspection en surveillance du marché

Dossier suivi par :

Téléphone : -

Télécopie : -

Mél : -

Code : di_ins001_m01_LT05_v03

Réf. : LC5 INSEVI INSMAR-24042017-Haemonetics-17IMV015

20171226 00149

Lettre recommandée avec accusé de réception

Monsieur,

En application des articles L. 5311-1, L. 5313-1 et R. 5212-1 à R. 5212-3 du code de la santé publique français (CSP) et sur autorisation de l'autorité suisse SWISSMEDIC en date du 5 avril 2017,

inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ont réalisé du 24 au 28 avril 2017 une mission d'inspection sur le site de l'établissement HAEMONETICS S.A. situé P.O. Box 262, Rue des Fléchères 6, 1274 Signy-Centre en Suisse, dont vous êtes le Directeur Affaires Règlementaires et Assurance Qualité Europe.

Cette mission visait à apprécier la conformité, à la Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux et aux articles R. 5212-1 à R. 5212-3 du CSP, des dispositifs médicaux mis sur le marché français par cet établissement, ainsi que des activités de matériovigilance et de gestion des modifications exercées par ce même établissement.

Par courrier en date du 21 juillet 2017, une copie du rapport final d'inspection établi à la suite de cette mission vous a été transmise, en appelant votre attention sur des écarts et des remarques, relevés lors de cette inspection, qui n'avaient pas fait l'objet de réponses satisfaisantes ou acceptables de votre part. Dans ce même courrier, il vous était demandé de mettre en place les actions correctives et préventives nécessaires ou de compléter ces actions et de transmettre à l'ANSM, dans les meilleurs délais, des réponses précises aux non conformités précitées avec les engagements correspondants.

Vous avez transmis une réponse complémentaire à mes services le 14 septembre 2017. Vous trouverez ci-joint l'évaluation, faite par mes services, de celle-ci.

Il ressort de cette évaluation que des réponses satisfaisantes, acceptables ou notées ont été fournies aux écarts et remarques notifiés dans le rapport d'inspection, exceptées les remarques R2, R6, R10 et R11 (majeure), pour lesquelles les réponses communiquées ne sont pas satisfaisantes.

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

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

DIRECTION DE L'INSPECTION

Pôles Inspection des essais et des vigilances et Inspection en Surveillance du marché

Dossier suivi par

Tél

Fax

E-mail

Réf : C5 INSEVI INSMAR-24042017-Haemonetics-17IMV015

EVALUATION DU COMPLÉMENT DE RÉPONSE AU RAPPORT FINAL D'INSPECTION

<p>Nom, adresse et coordonnées du site inspecté</p>	<p>HAEMONETICS S.A. Signy Centre P.O. Box 262 Rue des Fléchères 6, 1274 Signy-Centre Suisse Tél : +41 22 363 9975 Fax : +41 22 363 9058</p>
<p>Activités</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché)</p> <p><input type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché)</p> <p><input type="checkbox"/> Assembleur</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Mandataire</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Importateur</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Distributeur</p> <p><input type="checkbox"/> Sous-traitant</p> <p><input type="checkbox"/> Autre</p>
<p>Dates d'inspection</p>	<p>24 au 28 avril 2017.</p>
<p>Inspecteurs de l'ANSM</p>	<p>.</p>
<p>Résumé des principales étapes de l'inspection</p>	<p>Référence de la mission : 17IMV015.</p> <p>Date de la lettre de mission : 13 avril 2017.</p> <p>Date d'envoi du rapport préliminaire d'inspection : 30 mai 2017.</p> <p>Date de réception des réponses de l'établissement : 20 juin 2017.</p> <p>Date d'envoi du rapport final d'inspection : 21 juillet 2017.</p> <p>Date de réception des réponses complémentaires de l'établissement : 14 septembre 2017.</p>

I. APPRÉCIATIONS DES RÉPONSES DE L'ÉTABLISSEMENT PAR LES INSPECTEURS

Les écarts et remarques notifiés par les inspecteurs dans le rapport préliminaire d'inspection sont rappelés et résumés dans le présent rapport, précédés d'un numéro en « E » pour les écarts et d'un numéro en « R » pour les remarques.

L'évaluation des réponses fournies par l'établissement est précédée du signe « → ».

Le terme « *satisfaisant* » signifie que la réponse transmise apporte la preuve de la mise en œuvre de la (des) action(s) corrective(s) et/ou préventive(s).

Le terme « *acceptable* » signifie que la réponse convient sur le principe, mais qu'en l'absence de preuve transmise, la mise en œuvre de la (des) action(s) corrective(s) et/ou préventive(s) pourrait être vérifiée lors d'une prochaine inspection.

Le terme « *noté* » signifie que la réponse et la (les) action(s) corrective(s) et/ou préventive(s) nécessitent d'être complétées et/ou approfondies.

Le terme « *non satisfaisant* » signifie que la réponse n'est pas adaptée pour apporter une solution aux non conformités notifiées.

Rectificatifs portés dans les réponses au rapport préliminaire d'inspection

Il est pris acte des rectificatifs portés dans la réponse au rapport préliminaire d'inspection, vu la réponse complémentaire fournie au rapport final d'inspection.

S'agissant en particulier des réponses qui indiquent que le sous-traitant | *« effectue des réparations pour les ORTHOPAT® et CARDIOPAT® et de la remise à neuf pour toutes nos machines à l'exception des machines de l'EFS en France et ne fait aucune remise à neuf des pièces détachées »*, le contrat passé avec le partenaire | devrait être plus clair sur ce point.

Des pièces détachées remises à neuf ont bien été livrées par la passé aux EFS (établissement Français du sang), ce que n'interdisait pas l'accord technique et administratif passé entre HAEMONETICS et l'EFS. Il est noté qu'un avenant au marché actuel avec l'EFS est en cours de signature et proscrit dorénavant la livraison de pièces détachées.

Portefeuille de dispositifs médicaux

- R1 La société HAEMONETICS S.A. devrait vérifier, auprès du fabricant légal | que la certification CE | des dispositifs médicaux qu'elle commercialise en tant que distributeur pour le compte de ce fabricant sera renouvelée à l'issue de sa date d'expiration le 24/05/2017.

→ Réponse complémentaire satisfaisante, compte tenu du certificat CE renouvelé en date du 30/05/2017, valide jusqu'au 24/05/2022, délivré au fabricant légal | et joint au dossier de réponse.

Système de Management de la Qualité (SMQ) et archivage

- R2 La société HAEMONETICS S.A. devrait prendre les dispositions nécessaires, avec le siège du groupe, pour compléter la procédure de gestion des compétences et des formations du personnel (*SOP11.01 Rev AS QSO106598*), de sorte que celle-ci prévoit :
1. La formation du personnel en charge de la gestion des réclamations et de la matériovigilance (MV), au référentiel européen Meddev 2.12/1 ;

2. La sensibilisation de l'ensemble du personnel aux risques liés aux dispositifs commercialisés par HAEMONETICS S.A.

→ Il est pris acte des engagements à :

- mettre à jour les plans de formation du personnel intervenant en MV pour le 31/08/2017, de sorte que ces plans de formation incluent le référentiel européen Meddev 2.12/1 ;
- réaliser une formation sur les risques produits pour le 30/12/2017, à l'attention des responsables qualité produits.

Il est toutefois rappelé que la procédure de gestion des compétences et des formations du personnel (SOP11.01) doit être mise à jour en conséquence, de sorte que ces dispositions y soient formalisées.

→ Réponse non satisfaisante, dans la mesure où :

- Elle se limite à indiquer que :
 - la procédure de MV (SOP04.06) fait état du référentiel Meddev 2.12/1 parmi les documents de référence ;
 - la formation du personnel impliqué en MV inclut la formation à cette procédure et « *par conséquent, en lien avec le Meddev 2.12/1* » ;
 - « *Les exigences par intitulé de poste sont répertoriées dans une table et la procédure de formation décrit cela, il n'est donc pas nécessaire de modifier la procédure globale de formation* » ;
- La réponse apportée au rapport préliminaire faisait état d'engagements à :
 - mettre à jour les plans de formation du personnel intervenant en MV pour le 31/08/2017, de sorte que ces plans de formation incluent le référentiel européen Meddev 2.12/1 (et pas seulement la formation à la procédure de MV précitée) ;
 - réaliser une formation sur les risques produits pour le 30/12/2017, à l'attention des responsables qualité produits ;
- La société HAEMONETICS S.A dans sa réponse complémentaire :
 - indique finalement son choix de ne pas formaliser, dans une procédure, la formation du personnel en charge de la gestion des réclamations et de la MV au référentiel Meddev 2.12/1 ;
 - ne fournit pas d'engagement pour que soit également formalisée, dans une procédure, la sensibilisation de l'ensemble du personnel aux risques liés aux dispositifs commercialisés par cette société.

E1 Les procédures de réclamations (SOP04.01 Rev BM QSO107150) et de MV (référéncée SOP04.06 Rev AH QSO104487) utilisées par HAEMONETICS S.A présentent des insuffisances qui induisent un risque que des incidents graves ou des risques d'incidents graves de MV (EIGs) ne soient pas déclarés aux autorités compétentes concernées, notamment à l'ANSM pour les EIGs survenus en France (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, notamment l'annexe II point 3.1, CSP Art. L 5212-2 et R 5212-14, Meddev 2.12/1 point 5.1.1), dans la mesure où :

1. Ces procédures n'intègrent pas de revue de critères de risques liés aux signalements de :
 - particules relevées dans les dispositifs, déclinant notamment les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules ;
 - bruits de centrifugeuses et/ou fuites non sécurisés par des alarmes (sur les tubulures, les poches de PSL etc).
2. La procédure de MV indique que les signalements de MV attendus (« *expected and foreseeable side effects* ») ou dont la probabilité de dégradation grave de l'état de santé des patients et utilisateurs est négligeable (« *negligible likelihood of occurrence of death or serious deterioration in state of health* ») peuvent ne pas être déclarés aux autorités compétentes concernées, contrairement à la réglementation européenne applicable aux dispositifs médicaux qui dispose que les EIGs doivent être immédiatement déclarés aux autorités compétentes concernées, sans exclusion des cas de MV attendus ou des cas de MV dont la probabilité de dégradation grave de l'état de santé des patients et utilisateurs est négligeable.

→ Point 1 :

- Il est pris acte, s'agissant des engagements pour que soient effectives au 31/08/2017 :
 - une ré-évaluation des risques liés aux particules, aux bols bruyants et aux fuites sur les dispositifs non détectés par des alarmes, avec mise à jour des analyses de risques par famille de produits ;
 - L'intégration de ces risques dans la liste des événements à risque portée dans la procédure de réclamations (SOP04.01).
- Réponse complémentaire acceptable, compte tenu de :
 - l'intégration effective, dans la liste des événements à risque portée dans la procédure de réclamations (SOP04.01) jointe au dossier de réponse, des risques liés aux particules relevées dans le circuit fluide des dispositifs ;
 - l'évaluation des risques liés aux particules relevées dans le circuit fluide des dispositifs, jointe en réponse au point 4.3 (« *White paper* ») ;
 - l'évaluation en cours et conduite par un laboratoire accrédité indépendant, en réponse au point 4, de la quantité et de la taille des particules générées dans le circuit des fluides des produits, pour les produits sortant de fabrication et ceux après utilisation ;
 - la mise à jour, suite aux résultats précités en réponse au point 4, des spécifications produits et de l'analyse des risques au niveau du seuil particulaire ;
 - la déclaration d'absence de risques que des particules trouvées hors du circuit fluide soient infusées au donneur ou présentes dans les produits collectés finaux.

→ Point 2 : Réponse complémentaire satisfaisante, compte tenu de la mise à jour effective de la procédure de MV (SOP04.06) jointe au dossier de réponse, qui intègre les signalements de MV attendus et ceux dont la probabilité de dégradation grave de l'état de santé des patients et utilisateurs est négligeable, parmi les signalements reportables aux autorités compétentes concernées.

R3 La société HAEMONETICS S.A. devrait prendre les dispositions nécessaires, avec le siège du groupe, pour compléter la procédure de gestion des réclamations (SOP04.01), de sorte que celle-ci fasse référence à la procédure de MV (SOP04.06), pour ce qui concerne les réclamations relevant de la MV.

→ Réponse complémentaire acceptable, compte tenu de l'engagement de mettre à jour la procédure de gestion des réclamations (SOP04.01) pour le 31/08/2017, de sorte que celle-ci fasse référence à la procédure de MV (SOP04.06) pour ce qui concerne les réclamations relevant de la MV.

R4 La société HAEMONETICS S.A. devrait prendre les dispositions nécessaires, avec le siège du groupe, pour compléter les procédures de gestion des actions correctives et préventives (CAPAs) (SOP01.03 Rev AS QSO106212 et SOP2501 Rev AD QSO107141) de sorte que celles-ci précisent les dispositions mises en œuvre en matière de surveillance régulière des statuts ouvert/clôturé des actions correctives et préventives, afin notamment de réduire le risque que de telles actions restent ouvertes et non traitées sur des durées indéterminées.

→ Réponse complémentaire acceptable, compte tenu :

- du premier rapport de suivi des CAPAs créé début août 2017, joint au dossier de réponse ;
- de l'engagement de procéder au suivi des CAPAs via les indicateurs de performance du processus (KPI) et les revues de direction ;
- de l'engagement d'inclure cette exigence dans la procédure de gestion des CAPAs ou de créer une procédure spécifique de suivi des indicateurs, avant fin 2017.

R5 La société HAEMONETICS S.A. devrait prendre les dispositions nécessaires, avec le siège du groupe, pour compléter la procédure de gestion des rappels de dispositifs médicaux (*SOP04.04 Rev AP1 QSO107199*), de sorte que celle-ci indique clairement que tout rappel de lot de dispositif médical motivé par une raison technique ou médicale liée à un(des) cas grave(s) de MV (EIG) doit être immédiatement déclaré aux autorités compétentes concernées ou que toute forme de message destiné aux patients et/ou aux utilisateurs, dans le cadre d'un tel rappel, devrait être communiquée à l'avance (sous 48h par exemple) aux autorités concernées.

→ Réponse complémentaire acceptable, compte tenu de la mise à jour effective de la procédure de rappels de dispositifs médicaux (*SOP04.04*) jointe au dossier de réponse, qui intègre désormais le point notifié en R5.

R6 La société HAEMONETICS S.A. devrait prendre les dispositions nécessaires, avec le siège du groupe, pour compléter l'instruction de surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux (*WI1517 Rev AB QSO106584*), de sorte que celle-ci prévoit la mise à jour périodique d'un rapport de surveillance consolidé depuis la première commercialisation pour chaque catégorie de dispositifs médicaux, intégrant :

1. des indicateurs complets d'analyses de tendance des cas de MV et de détection de signaux émergents potentiels, déclinant notamment les signalements pour chaque catégorie de dispositifs médicaux par :
 - années de survenues des incidents ;
 - années de vente des dispositifs impliqués dans les incidents ;
 - volumes de vente annuels des références de dispositifs concernées ;
2. Une méthodologie de gestion des signaux émergents potentiels, notamment en matière de :
 - définition de seuils de récurrences (sur des périodes de temps remontant aux dates de première commercialisation des dispositifs) visant à qualifier l'émergence de signaux ;
 - justificatifs de déclenchement ou d'absence de déclenchement d'éventuelles CAPAs/FSCAs.

→ Réponse complémentaire :

- notée pour ce qui concerne les engagements de mettre à jour, pour le 30/10/2017, la procédure « *Risk Management Standard Operating Procedure (SOP15.22)* » et l'instruction « *Post Production Information Review Work Instruction (WI1517)* », de sorte que celles-ci :
 - clarifient la méthodologie de calcul et d'évaluation d'occurrence des risques dans les rapports de surveillance post-production ;
 - intègrent les volumes de ventes des dispositifs et les fréquences (nombres) d'utilisation des machines concernées ;
 - incluent une exigence de comparaison des taux d'incidents relevés sur une période avec les taux d'incidents relevés sur la période précédente, intégrant notamment les cas de particules relevées dans les dispositifs, les bruits de bols et les fuites, afin d'identifier d'éventuelles augmentations de fréquences de signaux et de permettre la détection de signaux émergents.
- toutefois non satisfaisante, en l'absence d'engagement clair pour que l'instruction de surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux prévoit la mise à jour périodique d'un rapport de surveillance consolidé depuis la première commercialisation pour chaque catégorie de dispositifs médicaux.

Organisation du personnel

R7 La société HAEMONETICS S.A. devrait compléter la fiche de fonctions du suppléant du correspondant de MV (*Post Market Surveillance Specialist*), de sorte que cette fiche mentionne cette suppléance.

→ Réponse acceptable, compte tenu de l'engagement de mettre à jour la fiche de fonctions du suppléant du correspondant de MV (*Post Market Surveillance Specialist*) pour le 31/08/2017, de sorte que cette fiche mentionne cette suppléance

Interfaces et contrats

R8 La société HAEMONETICS S.A. devrait compléter le contrat de distribution passé avec la filiale HAEMONETICS France, de sorte que ce contrat intègre des clauses engageant :

1. l'une des parties contractantes à garantir la traçabilité des dispositifs médicaux distribués jusqu'aux utilisateurs finaux, ce contrat ouvrant par ailleurs la possibilité à la filiale HAEMONETICS France de solliciter des sous-distributeurs ;
2. HAEMONETICS France à communiquer immédiatement, à HAEMONETICS S.A., les cas graves de MV (EIGs) liés aux dispositifs médicaux faisant l'objet de ce contrat et dont HAEMONETICS France peut avoir connaissance en tant que distributeur.

→ Réponse complémentaire satisfaisante, compte tenu du nouvel accord qualité passé entre HAEMONETICS S.A. et HAEMONETICS France, en date du 31/08/2017 et joint au dossier de réponse, qui intègre les points 1 et 2 notifiés en R8.

Pour ce qui concerne les sous-distributeurs, la réponse complémentaire indique que le contrat de distribution stipule qu'HAEMONETICS France ne peut nommer un sous-distributeur qu'après approbation préalable du fabricant HAEMONETICS S.A, comme le prévoit la clause 2.3 du contrat. Cette information n'apporte pas d'éléments nouveaux puisque ce point avait déjà été noté au cours de l'inspection.

Maîtrise de la conception et de la fabrication

Dispositif CELL SAVER ELITE[®] et DMUs associés (réfs. CSE-P-225 bol de 225 ml / CSE-P-125 bol de 125 ml / CSE-P-70 bol de 70 ml avec adaptateur)

Fabricant : HAEMONETICS USA

E2 Majeur

Dans ces conditions, l'absence de présentation, d'une part de la validation initiale en conception des assemblages de la base et du corps du bol aux valeurs limites de tolérance, la présentation d'autre part d'une qualification opérationnelle de l'opération de soudure de la base au corps du bol avec des données considérées comme étant conformes malgré des valeurs de Cpk et l'acceptation d'une tolérance haute de , alors que la limite supérieure était fixée à , ne permettent pas à HAEMONETICS d'apporter la garantie de la maîtrise de l'ensemble des paramètres de conception des bols appartenant aux DMUs CSE-P-225.

En effet, malgré cette qualification, un rappel de 12 lots fabriqués entre novembre 2015 et février 2016 a été effectué pour cause de DMUs non conformes mis sur le marché par HAEMONETICS.

Par ailleurs, l'absence de présentation de document relatif à la prise en compte d'une contrainte dans les dimensions à respecter dans le choix de la base et du bol (selon les tolérances spécifiées), afin d'éviter la fabrication d'un bol hors spécifications pendant l'étape d'assemblage en production, ne permet pas à HAEMONETICS d'apporter la garantie de la maîtrise du procédé de fabrication.

Enfin, il appartient à HAEMONETICS de préciser la date de mise en place effective en production de la modification des spécifications de tolérance du moule de la base du bol.

(Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Annexe II chap. 3.2).

→ Réponse complémentaire satisfaisante, compte tenu des contrôles désormais réalisés à 100 % et formalisés dans une procédure (*procédure MIG1012-TJP rev.AK – operation 8 – Weld Base to Body / « un contrôle automatique sur une machine de soudure ultrasonique EQ-10481 est réalisé et si un rejet de soudure apparaît alors une alarme se déclenche »*).

R9 La procédure SOPForm2143.02 du 24/08/2015 mentionne au chapitre 8 une référence de base de 36403-00 dans le texte et de 36439-00 dans le tableau III. Il appartient à HAEMONETICS de préciser quelle est effectivement la référence de la base utilisée au cours des tests.

→ Réponse complémentaire acceptable : correction de l'erreur sur le document prévue le 20 juillet 2017.

Dispositif de collecte du plasma PCS2 et DMUs associés (réf. 782HS-P-SL)

Fabricant : HAEMONETICS Signy (Suisse).

- E3 L'absence de prise en compte d'une dérive des mesures de la hauteur du bol vers les valeurs de tolérance hautes depuis 2011, d'après les cartes de contrôle établies en production, ne permet pas à HAEMONETICS de garantir que les techniques d'inspection et d'assurance de la qualité déployées en fabrication permettent d'assurer que les produits satisfont aux dispositions de la Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Annexe II chap. 3.2 d.

→ Réponse complémentaire satisfaisante, compte tenu du document transmis « *Status update for FIND004089* ». Le délai d'implémentation de tous les paramètres pour réaliser un monitoring est fixé au 30 septembre 2017. Les données du SPC (contrôle des processus statistiques) seront revues à 3 mois afin de s'assurer que les paramètres critiques pour la qualité (CTQ) sont dans les tolérances acceptables et afin de vérifier l'efficacité des actions correctives soit d'ici le 30 novembre 2017.

Documents de transfert de site de production

- R10 Concernant le transfert du site de production de Braintree (USA) vers le site de production de Tijuana (Mexique) pour les bols du CELL SAVER ELITE[®], la chronologie et les dates associées des différentes étapes du processus de fabrication n'ont pas pu être présentées au cours de l'inspection. Des enregistrements informatiques étaient disponibles mais ne permettaient pas de visualiser les étapes de manière chronologique.

→ Réponse complémentaire non satisfaisante :

« *La mise à jour du plan de validation du projet de transfert, PL-VAL-100063, est une opération purement administrative et cosmétique, vu que tous les documents pris de façon individuelle ont été terminés et approuvés électroniquement. La liste complète de tous ces documents est consultable dans le système de documentation électronique. Compte tenu de l'impact inexistant sur les risques produits et donc du faible niveau de priorité de cette action, la date prévue initialement est maintenue (bien sûr, si possible, nous nous efforcerons de faire le maximum pour avancer cette action)* ».

Le délai de mise en place de l'action corrective proposée par HAEMONETICS (20 décembre 2017) n'est pas satisfaisant.

Analyses des risques

- E4 La prise en compte de spécifications inadaptées concernant les paramètres de conception, de même que le manque de maîtrise du processus de fabrication, éléments pouvant compromettre les exigences relatives à la sécurité du dispositif, n'ont pas été répertoriés dans les analyses des risques présentées en inspection. Dans ces conditions les situations dangereuses liées à ces événements de départ n'ont pas été introduites dans la dernière mise à jour de l'analyse des risques et les éléments de maîtrise associés n'ont pu être documentés. Par ailleurs, l'évaluation du risque liée à la contamination particulière des produits sanguins n'a pas été présentée (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Annexe II chap. 3.2 c).

→ Réponse complémentaire notée, considérant que l'évaluation des risques liés aux particules relève de l'expertise clinique et de l'avis du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire de l'ANSM sur les dispositifs d'aphérèse.

Gestion des modifications

- E5 La procédure SOP01.05 REv BB n'indique pas de manière explicite que lorsqu'une modification importante du système de qualité ou de la gamme des produits couverts est transmise à l'organisme notifié, ce dernier doit notifier au fabricant la décision de son évaluation sur la garantie que les produits satisfont aux dispositions de la

directive 93/42/CEE, ceci impliquant que le fabricant ne peut pas mettre sur le marché un dispositif qui ne répondrait plus à cette exigence réglementaire. Par ailleurs, la revue complète des procédures suivies et des évaluations menées concernant les modifications de tolérance susmentionnées devra être transmise à l'ANSM (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Annexe II chap. 3.4).

→ Réponse complémentaire satisfaisante, considérant la SOP01.05 rev. BC : prise en compte dans la procédure le fait que le fabricant doit attendre l'évaluation de l'ON avant la mise sur le marché de toute modification substantielle.

Stérilisation

E6 Majeur

Le fabricant n'a pas été en mesure de présenter l'ensemble des paramètres établis au cours de la validation du procédé de stérilisation à l'EtO. En effet, la plage de température, d'humidité et la consigne et la plage de temps durant le pré-conditionnement, la consigne et la plage de température, de même que la consigne et la plage de contrôle de l'humidité dans la chambre de stérilisation, la consigne et la plage de la pression d'injection avec la mesure de la concentration et/ou du poids d'EtO durant l'exposition au gaz n'ont pas été établies. De plus, le document intitulé « justification JST-103603 » de mars 2017 présente une spécification du poids d'EtO injecté pouvant être comprise entre _____ ce qui ne permet pas d'établir avec quelle quantité d'EtO le procédé a été validé. Enfin, les critères d'acceptation des résidus d'oxyde d'éthylène et de chlorhydrate d'éthylène sont bien supérieurs aux doses limites admissibles (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Annexe I chap. 8.4).

→ Réponse complémentaire notée :

Un rapport d'Août 2017 de requalification a été adressé. Toutefois, les données brutes n'ont pas été fournies.

Le cycle de stérilisation est contrôlé par mesure des paramètres de pression et de concentration en gaz EtO. Le volume de la charge étant de _____ indicateurs biologiques ; _____ sondes de température ; sondes d'humidité ont été placés dans la charge. La qualification opérationnelle montre une distribution de température uniforme dans la chambre conforme à _____ (les données brutes n'ont pas été fournies). Tous les indicateurs biologiques placés dans les Process Challenge Devices sont négatifs après 7 jours d'incubation.

Les paramètres relevés pendant la phase d'injection et d'exposition, soit :

- Gamme de concentration EtO à la fin de l'injection : ;
- Gamme de poids EtO :

ne permettent toujours pas d'établir quelle est la gamme de poids d'EtO injecté avec laquelle la validation du processus de stérilisation a été établie.

Par ailleurs, la gamme des paramètres d'humidité mesurée n'est pas mentionnée pendant l'exposition.

Gestion des réclamations et de la matériovigilance (MV)

E7 Majeur

La gestion de plusieurs cas de réclamations et de MV survenus en France, exercée par la société HAEMONETICS S.A., n'est pas satisfaisante (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux : Annexe II point 3.1, CSP Art L 5212-2, R 5212-2, R 5212-3 et R 5212-14, Meddev 2.12/1 point 5.1.1) :

1. Pour ce qui concerne l'évaluation de la causalité (imputabilité) des dispositifs médicaux et de la gravité de certains cas de MV signalés, considérant que HAEMONETICS S.A. a qualifié des cas de MV impliquant le bol du kit d'autotransfusion CELL-SAVER ELITE comme :
 - non imputables au bol, alors que la cause identifiée relève d'une non-conformité du bol (*Annexe 1 points 1, 2, 4 du rapport préliminaire d'inspection*) ;
 - non graves, malgré des antécédents qui révèlent des cas de MV dus à des défauts analogues du bol, l'un d'eux survenu en avril 2016 et reportant des difficultés d'installation du bol ayant entraîné un retard de prise en charge et le décès d'un patient (*Annexe 1 points 2, 4 du rapport préliminaire d'inspection*) ;

2. Vu l'absence de déclaration par HAEMONETICS S.A, à l'ANSM, de cas de MV potentiellement graves, portant sur des difficultés d'installation du bol intégré au kit d'autotransfusion CELL-SAVER ELITE, sur des bruits de bols ou sur des fragments de plastique, considérant notamment qu'un cas précédent survenu en avril 2016 et reportant des difficultés d'installation du bol, a entraîné un retard de prise en charge et le décès d'un patient (*Annexe 1 points 3, 5, 11 du rapport préliminaire d'inspection*) ;
3. Considérant que HAEMONETICS S.A. (*Annexe 1 points 8, 10, 13, 15, 18, 21, 22, 23 du rapport préliminaire d'inspection*) :
 - a) Ne dispose pas systématiquement de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité, à l'ANSM, de chaque cas de réclamation ou de MV qui lui est signalé, au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de :
 - Causalité (imputabilité) du(es) dispositif(s) médical(aux) impliqué(s) dans le cas signalé (causalité démontrée ou possible ou exclue) ;
 - Gravité du cas signalé en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ;
 - Risques patients ;
 - Potentialités d'erreurs d'utilisation ou de mésusages des dispositifs concernés ;
 - b) Ne dispose donc pas notamment de la documentation justifiant pourquoi elle n'a pas déclaré à l'ANSM :
 - Un cas de MV portant sur un bol bruyant lors d'un prélèvement avec un dispositif d'aphérèse fonctionnant en protocole UPP, dans lequel le notificateur (EFS Normandie) fait état d'une particule observée dans la partie haute du bol ;
 - Un cas portant sur un dispositif d'aphérèse fonctionnant en protocole UPP, dans lequel le notificateur (EFS Normandie) fait état de petits fragments de plastique retrouvés dans le puits de la centrifugeuse.
4. Vu l'incomplétude de certaines investigations dans le cadre de signalements de MV :
 - a) Pour ce qui concerne des DMUs intégrés au kit d'autotransfusion CELL-SAVER ELITE, considérant que HAEMONETICS S.A. ne dispose pas de la traçabilité attestant qu'elle a demandé, aux notificateurs de signalements, des informations complémentaires et le retour des DMUs concernés, afin notamment de procéder à des investigations visant à identifier les causes des défauts signalés (bruits de bol et particules) (*Annexe 1 points 9, 12, 14, 17 du rapport préliminaire d'inspection*) ;
 - b) Pour ce qui concerne des séparateurs et des sets d'aphérèse utilisés en protocole UPP-CSDP, considérant que HAEMONETICS S.A. ne dispose pas :
 - de données relatives aux risques (vis-à-vis des patients) de présence de particules non visibles et de taille < 170 µm dans les poches de plaquettes (*Annexe 1 point 19 du rapport préliminaire d'inspection*) ;
 - de données relatives à la porosité du filtre utilisé pour expertiser une poche de plaquettes et aux risques de présence de particules dont la taille serait inférieure à la porosité de ce filtre (*Annexe 1 point 20 du rapport préliminaire d'inspection*).
5. Considérant que HAEMONETICS S.A. a communiqué un rapport d'incident incomplet à l'ANSM, dans la mesure où ce rapport ne fournit pas de justification documentée de la nécessité ou non de mettre en œuvre une CAPA/FSCA, à la suite de ce signalement (*Annexe 1 point 16 du rapport préliminaire d'inspection*) ;
6. Considérant que HAEMONETICS S.A. a clôturé un cas de MV portant sur des difficultés d'installation d'un lot (0316076) de bol intégré au kit d'autotransfusion CELL-SAVER ELITE® (diamètre de la base du bol supérieur à celui de la centrifugeuse), rendant impossible le fonctionnement normal de la centrifugeuse, malgré les investigations qui révèlent que l'action corrective et préventive visant à prévenir la récurrence de ce cas (*CAPA référencée* portant sur une modification de conception du moule, une modification du diamètre du bol, une modification du procédé de soudage du bol et un renforcement des contrôles du bol en production) est insuffisamment efficace (*Annexe 1 point 7 du rapport préliminaire d'inspection*).

- Points 1, 2, 3 : Réponse complémentaire acceptable, compte tenu de
- l'intégration effective, dans la liste des événements à risque portée dans la procédure de réclamations (SOP04.01) jointe au dossier de réponse, des risques liés aux cas de difficultés d'installation de bols, de bols bruyants ou endommagés, de fuites et de particules relevées dans le circuit fluidique des dispositifs;
 - l'engagement d'évaluer les risques liés aux particules relevées dans le circuit fluidique des dispositifs selon la taille, la composition et la localisation des particules, en réponse à E1 point 1 ;
 - l'engagement de procéder à une revue de tous les risques précités et de disposer d'un justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité des cas de réclamation ou de MV signalés.

- Point 4 a) : Réponse complémentaire acceptable, compte tenu de la formation de l'ensemble du personnel HAEMONETICS, y compris les personnels commerciaux (vendeurs) et techniques (intervenants de maintenance FSE), à la procédure de réclamations (SOP04.01) qui prévoit 3 tentatives auprès des clients afin d'obtenir les informations complémentaires éventuellement nécessaires à la gestion des cas de réclamations et de MV signalés.

- Point 4 b) : Réponse notée, compte tenu des engagements pour que soient effective, au 31/08/2017, une mise à jour des analyses de risques liés aux particules, intégrant la taille des particules, leur composition et leur localisation.
- HAEMONETICS S.A. doit également améliorer ses investigations en disposant systématiquement des données relatives à la porosité des filtres susceptibles d'être utilisés lors des expertises de dispositifs impliqués dans des signalements de particules (absence d'engagement précis sur ce point).

- Point 5 : Réponse complémentaire satisfaisante, compte tenu de la mise à jour effective de la procédure de MV (SOP04.06) jointe au dossier de réponse, qui intègre l'obligation de documenter, dans les rapports d'incidents, la justification d'initier ou non une FSCA pour chaque événement reporté.

- Point 6 : Réponse notée, compte tenu de la réponse fournie à l'écart E9 qui atteste de l'extension effective du rappel initié le 14 avril 2016, aux autres lots de dispositifs concernés par des problèmes de dimensionnement de bols intégrés au kit d'autotransfusion CELL-SAVER ELITE®.

Gestion des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs), des opérations de mise en conformité et de la maintenance du parc de dispositifs médicaux installé

E8 Majeur

La gestion des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs), des opérations de mise en conformité et de la maintenance du parc de dispositifs médicaux installé dans les EFS en France n'est pas satisfaisante (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux : Annexe II point 3.1, CSP Art. R 5212-2), dans la mesure où :

1. HAEMONETICS France a déclaré en 2014, aux EFS et à l'ANSM, avoir accompli du 26/09/2014 au 24/10/2014 un programme de mise en conformité de l'ensemble du parc de dispositifs d'aphérèse fonctionnant en protocole UPP dans les EFS, ce programme portant sur un paramétrage de ces dispositifs en protocole « UPP-A1 » et sur une formation du personnel de prélèvement à ce protocole. HAEMONETICS S.A. a toutefois présenté lors de l'inspection :
 - les enregistrements (*en référence 24 du rapport préliminaire d'inspection*) n'attestant du paramétrage « UPP-A1 » que de 39 dispositifs sur les 92 concernés sur la période du 26/09/2014 au 24/10/2014, les enregistrements attestant du paramétrage du reste du parc de dispositifs installé étant en date de mars-avril 2017 (après que l'ANSM ait conduit des inspections dans des EFS en février et mars 2017, visant notamment à vérifier ce point), donc bien au-delà de la période de mise en conformité annoncée ;

- les enregistrements (*en référence 24 du rapport préliminaire d'inspection*) attestant de formations du personnel de prélèvement à ce protocole pour 16 sites de prélèvement sur les 20 sites concernés en 2014, tous ces enregistrements étant en date de mars-avril 2017, donc également bien au-delà de la période de mise en conformité annoncée.

Aux dates de l'inspection (fin avril 2017), HAEMONETICS S.A. ne dispose pas d'enregistrements attestant de formations, au protocole « UPP-A1 », du personnel de 4 sites de prélèvements (Brive, Auxerre, La Rochelle et La Réunion).

2. Par courrier en date du 27/03/2012, le siège de l'EFS a demandé à HAEMONETICS France :

- d'intégrer, dans les gammes de maintenance du parc de séparateurs PCS2 et MCS+ utilisés en aphérèse dans les EFS, un contrôle périodique de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol de ces dispositifs ;
- de tracer ce contrôle dans les rapports de maintenance périodique.

Par courriel en date du 08/04/2013 (*en référence 25 du rapport préliminaire d'inspection*), le Responsable Technique HAEMONETICS France a indiqué, au siège de l'EFS, avoir procédé à ce contrôle sur 80 % du parc EFS (242 séparateurs). HAEMONETICS S.A. ne dispose pas toutefois, aux dates de l'inspection (fin avril 2017) :

- d'enregistrements attestant du contrôle périodique, depuis 2013, de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol des séparateurs PCS2 et MCS+ utilisés en aphérèse dans les EFS ;
- de données sur les risques qui pourraient résulter de défauts de hauteur des couvercles et de concentricité du réceptacle précités.

3. HAEMONETICS S.A. ne peut apporter la démonstration d'une surveillance exhaustive des actions correctives, préventives et de mise en conformité du parc de dispositifs installé, dans la mesure où les actions qui précèdent (points 1 et 2) ne figurent pas dans la liste des actions ouvertes par HAEMONETICS depuis le 1^{er} janvier 2011 (clôturées et non clôturées), concernant les dispositifs médicaux mis sur le marché en France.

→ Point 1 : Réponse acceptable, compte tenu :

- des actions curatives réalisées à ce jour :
 - mise en conformité complète du parc de dispositifs d'aphérèse fonctionnant en protocole UPP dans les EFS, vu le paramétrage de ces dispositifs en protocole « UPP-A1 » ;
 - formation de l'ensemble du personnel de prélèvement des EFS à ce protocole, considérant :
 - que le site d'Auxerre n'utilise plus le protocole « UPP-A1 » ;
 - les enregistrements de mai à juin 2017, qui attestent de formations du personnel des sites de prélèvements de Brive, La Rochelle et La Réunion, au protocole « UPP-A1 » ;
- des actions préventives prévues pour prévenir la récurrence des non-conformités ainsi notifiées, vu :
 - la réponse fournie au point 2, pour ce qui concerne les activités de maintenance, s'agissant des engagements de réaliser pour le 30/11/2017 :
 - une revue complète des activités de maintenance et de leur traçabilité (enregistrements) ;
 - une mise à jour de la procédure de gestion des demandes de services (SOP2006) en conséquence.
 - la mise à jour de la procédure « Customer and Education » (SOP04.13), laquelle prévoit au chapitre 5.4 la traçabilité des formations réalisées.

→ Point 2 : Réponse complémentaire acceptable, compte tenu des engagements :

- à réaliser pour le 30/11/2017 une revue complète des activités de maintenance et de leur traçabilité (enregistrements) ;
- à intégrer, dans cette revue, le contrôle de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol des séparateurs PCS2 et MCS+ ;
- à justifier dans cette revue si ces contrôles sont nécessaires ou non ;
- à enregistrer ces contrôles dans les rapports SAV, en l'attente de la justification précitée.

→ Point 3 : Réponse complémentaire acceptable, vu la réponse au point 2.

« L'extrait du log » fourni dans la réponse complémentaire est toutefois erroné dans la mesure où il indique que la CAPA relative au paramétrage « UPP-A1 » est close depuis le 24/10/2014 alors que cette CAPA a été finalisée en 2017, après l'inspection.

Rappels de lots

E9 Majeur

HAEMONETICS S.A. n'a pas procédé au rappel du lot 0316076 de bol CSE-P-225, alors qu'elle a eu connaissance, en juin 2016, de problèmes de dimensionnement de ce lot de bol similaires à ceux qui avaient induit le rappel d'autres lots lancé le 14 avril 2016, ce rappel n'ayant pas donc pas été conduit avec la complétude requise (*Annexe 1 point 6 de ce rapport préliminaire d'inspection*).

→ Réponse satisfaisante, compte tenu :

- de l'extension effective du rappel initié le 14 avril 2016, aux autres lots de dispositifs concernés par des problèmes de dimensionnement de bols intégrés au kit d'autotransfusion CELL-SAVER ELITE® ;
- des preuves attestant de l'effectivité de cette extension de rappel, s'agissant :
 - du *rapport FSCA* en date du 08/06/2017, communiqué à l'ANSM ;
 - de la *lettre d'information* en date du 08/06/2017, communiquée aux clients.

Il est toutefois signalé à HAEMONETICS S.A. que le *rapport FSCA* précité indique que les lots 0316076 et 0416015 de dispositifs concernés par cette extension de rappel correspondent à la référence de bol CSE-P-125, alors que ces deux lots figurent, dans la base de données HAEMONETICS S.A. examinée lors de l'inspection et dans la *lettre d'information* en date du 08/06/2017, non pas sous la référence de bol CSE-P-125 mais sous la référence CSE-P-225.

→ Réponse complémentaire satisfaisante: l'erreur a été corrigée dans le nouveau rapport FSCA.

Examen systématique des données acquises post-commercialisation

R11 Majeure

La société HAEMONETICS S.A. devrait prendre les dispositions nécessaires, avec le siège du groupe, pour compléter la surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux, à tout le moins ceux commercialisés en France, de sorte que chaque catégorie ou groupe de dispositifs fasse l'objet d'un rapport de surveillance intégrant :

1. Une consolidation de l'ensemble des données de surveillance recueillies depuis la première mise sur le marché, afin de permettre l'identification de signaux émergents potentiels ;
2. Pour ce qui concerne le dispositif d'auto-transfusion CELL-SAVER ELITE® et les séparateurs utilisés en aphérèse : une analyse des signalements de bruits de bols, de particules et des risques associés, déclinant notamment les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules ;
3. Pour ce qui concerne en particulier les séparateurs utilisés en aphérèse :
 - a) Une analyse des signalements de retours automatiques anticipés des composants sanguins en cours de préparation vers les donneurs, visant à évaluer l'efficacité du protocole UPP-A1 comparativement à la version précédente du protocole UPP ;
 - b) Une analyse comparative des cas de réclamations et de MV relevés sur les dispositifs fonctionnant en protocole C-SDP et sur les dispositifs fonctionnant en protocole UPP et la ré-évaluation, en conséquence du rapport bénéfice/risque de ces deux protocoles.

→ Point 1 :

- Réponse complémentaire non satisfaisante en l'absence persistante d'engagement pour que chaque catégorie ou groupe de dispositifs fasse l'objet d'un rapport de surveillance post-commercialisation intégrant une consolidation de l'ensemble des données de surveillance recueillies depuis la première mise sur le marché.

→ Point 2 : Réponse complémentaire non satisfaisante en l'absence persistante d'engagement pour que le dispositif d'auto-transfusion CELL-SAVER ELITE[®] et les séparateurs utilisés en aphérèse fassent chacun l'objet d'un rapport de surveillance intégrant une analyse des signalements de bruits de bols, de particules et des risques associés, déclinant notamment les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules.

Le management des risques et l'analyse des risques évoqués en réponse ne sont ni suffisants ni prévus par la réglementation pour se substituer à un rapport de surveillance consolidé depuis la première commercialisation des dispositifs médicaux.

→ Point 3 a) : Réponse complémentaire satisfaisante, compte tenu de la soumission du protocole *UPP-A2* à l'ANSM.

→ Point 3 b) : Réponse complémentaire non satisfaisante, dans la mesure où les données fournies ne déclinent toujours pas, par caractère grave ou non grave (reportable ou non reportable), les réclamations ou défauts signalés à HAEMONETICS sur les dispositifs fonctionnant en protocoles C-SDP et UPP. Ces données indiquent que les défauts signalés sur le protocole UPP, rapportés aux nombres de procédures d'aphérèse, sont en augmentation depuis 2013, la soumission du nouveau protocole *UPP-A2* à l'ANSM visant toutefois à inverser cette tendance.

Opération de réparations, de remise à neuf et de remise en circulation

R12 Majeure

La société HAEMONETICS S.A. ne dispose pas de toutes les factures ascendantes de ses fournisseurs, ni des certificats de contrôle attestant de la conformité de centrifugeuses et de cartes-mères de dispositifs médicaux livrées à ses clients français, au cours de l'année 2012.

→ Réponse complémentaire :

- acceptable pour ce qui concerne la traçabilité des bordereaux de livraison des pièces détachées de dispositifs médicaux ;
- notée pour ce qui concerne la traçabilité des certificats de contrôle attestant de la conformité des pièces détachées livrées, malgré l'absence de communication des certificats attestant des contrôles réalisés à 100 % lors de l'installation des cartes mères (la réponse complémentaire indiquant que les cartes mères ne sont pas livrées avec un certificat de conformité mais sont testées à 100 % pendant l'installation), considérant l'ancienneté de tels certificats qui, remontant à l'année 2012, sortiraient de la période de conservation des enregistrements établie à 5 ans dans la procédure de conservation des enregistrements HAEMONETICS.

Il est toutefois rappelé que HAEMONETICS S.A. doit disposer de la traçabilité des certificats de contrôle attestant de la conformité des pièces détachées livrées, pendant toute la période de conservation formalisée dans sa procédure de conservation des enregistrements.

II. CONCLUSION DES INSPECTEURS

L'inspection effectuée du 24 au 28 avril 2017 sur le site de Signy (Suisse) de la société HAEMONETICS S.A. a permis de recueillir les informations relatives à l'organisation et à l'activité de cet établissement, notamment en matière de matériovigilance et de gestion des modifications apportées aux dispositifs médicaux, définies à l'article 10 et en Annexe II point 3.1 de la Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, ainsi que dans les articles R. 5212-1 à R. 5212-3 du code de la santé publique (CSP) français, s'agissant des activités exercées par le site suisse de Signy sur les dispositifs médicaux mis sur le marché français.

Par courrier en date du 21 juillet 2017, une copie du rapport final d'inspection établi à la suite de cette mission a été transmise à HAEMONETICS SA, en appelant l'attention sur des écarts et des remarques, relevés lors de cette inspection, qui n'avaient pas fait l'objet de réponses satisfaisantes ou acceptables. Dans ce même courrier, il était demandé de mettre en place les actions correctives et préventives nécessaires ou de compléter ces actions et de transmettre à l'ANSM, dans les meilleurs délais, des réponses précises aux non conformités précitées avec les engagements correspondants.

Une réponse complémentaire a été transmise le 14 septembre 2017.

Il ressort de l'évaluation de ces éléments complémentaires que des réponses satisfaisantes, acceptables ou notées ont été fournies aux écarts et remarques notifiés dans le rapport d'inspection, exceptées les remarques R2, R6, R10 et R11 (majeure), pour lesquelles les réponses communiquées ne sont pas satisfaisantes.

Saint-Denis, le 19 décembre 2017.

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