

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 : C1-24042017-Haemonetics-17IMV015

RAPPORT PRELIMINAIRE 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>Références</p>	<p>Référence de la mission : 17IMV015. Date de la lettre de mission : 13 avril 2017.</p>

SOMMAIRE

I. ABREVIATIONS ET DEFINITIONS	3
I.1 Abréviations.....	3
I.2 Définitions.....	3
II. RENSEIGNEMENTS GENERAUX	3
II.1 Présentation de l'entreprise et de ses activités.....	3
II.2 Certifications réglementaires.....	5
II.3 Certifications normatives.....	5
II.4 Historique de la dernière inspection.....	5
II.5 Principaux changements depuis la dernière inspection.....	5
II.6 Principaux changements prévus.....	5
II.7 Champs et objectifs de l'inspection.....	5
II.8 Référentiels applicables.....	6
II.9 Zones et/ou domaines inspectés.....	6
II.10 Personnes rencontrées.....	6
II.11 Documents référencés (non transmis).....	7
II.12 Annexes.....	9
III. CONSTATATIONS, ÉCARTS ET REMARQUES RELEVÉS LORS DE L'INSPECTION	10
III.1 Portefeuille de dispositifs médicaux.....	10
III.2 Système de Management de la Qualité (SMQ) et archivage.....	11
III.3 Organisation du personnel.....	12
III.4 Interfaces et contrats.....	13
III.5 Maîtrise de la conception et de la fabrication.....	14
III.5.1 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).....	14
III.5.2 Dispositif de collecte du plasma PCS2 et DMUs associés (réf. 782HS-P-SL).....	16
III.5.3 Documents de transfert de site de production.....	16
III.6 Analyses des risques.....	17
III.7 Biocompatibilité.....	18
III.7.1 DMUs réfs. CSE-P-225 bol 225 ml / CSE-P-125 bol 125 ml / CSE-P-70 bol 70 ml avec adaptateur.....	18
III.7.2 DMU réf. 782HS-P-SL.....	18
III.8 Gestion des modifications.....	18
III.9 Stérilisation.....	19
III.10 Contrôle et libération.....	20
III.11 Conformité aux exigences essentielles.....	20
III.12 Audits.....	21
III.13 Gestion des réclamations et de la matériovigilance (MV).....	21
III.14 Gestion des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs), des opérations de mise en conformité et de la maintenance du parc de dispositifs médicaux installé.....	23
III.15 Rappels de lots.....	23
III.16 Examen systématique des données acquises post-commercialisation.....	24
III.17 Opération de réparations, de remise à neuf et de remise en circulation.....	28
IV. SYNTHÈSE ET CONCLUSION PROVISOIRE AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT	29

I. ABREVIATIONS ET DEFINITIONS

I.1 Abréviations

CAPA	Action corrective et préventive (<i>Corrective Action Preventive Action</i>).
CSP	Code de la santé publique français.
C-SDP	Ancien protocole d'aphérèse (<i>Concentrated Single Donor Platelet protocol</i>) installé par HAEMONETICS dans les EFS avant le protocole « UPP ».
CHU	Centre hospitalier universitaire.
DM	Dispositif médical.
DMU	Dispositif médical à usage unique.
EFS	Etablissement(s) français du sang.
EI	Incident ou effet indésirable non classé comme un EIG.
EIG	Incident grave ou effet indésirable grave.
FSCA	Action corrective de sécurité (<i>Field Safety Corrective Action</i>).
FSN	Information de sécurité aux clients et/ou utilisateurs (<i>Field Safety Notice</i>).
MV	Matériorvigilance.
OBL	Fabricant, sous ses propres marques, de produits issus d'autres fabricants (<i>Own Brand Labeller</i>).
OEM	Fabricant d'origine (<i>Original Equipment Manufacturer</i>).
PSL	Produit(s) sanguin(s) labile(s).
SMQ	Système de Management de la Qualité.
UPP	Dernier protocole d'aphérèse (<i>Universal Platelets Protocol</i>) installé par HAEMONETICS dans les EFS, à partir de janvier 2014.

I.2 Définitions

- **Mandataire** (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, article 1 point 2 j) : Toute personne physique ou morale établie dans la Communauté qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et peut être contactée par les autorités et les instances dans la Communauté en lieu et place du fabricant en ce qui concerne les obligations que cette Directive impose à ce dernier.
- **Incident grave / Effet indésirable grave (EIG)** : 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 (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, notamment l'annexe II point 3.1).
- **Dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers** (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) Evènement 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.

II. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

II.1 Présentation de l'entreprise et de ses activités

HAEMONETICS S.A. est une société anonyme établie à Signy, en Suisse. Elle appartient au groupe international HAEMONETICS Corp., dont le siège est établi à Brintree, aux USA.

Créé en 1971, ce groupe développe, produit et met sur le marché, en tant que fabricant légal (titulaire de la certification CE), des dispositifs médicaux de classes I à IIb destinés à la gestion du sang dans les centres de prélèvements et les établissements de santé.

Ces dispositifs se répartissent en trois catégories principales :

- Des automates, logiciels et dispositifs médicaux à usage unique (DMUs) (centrifugeuses, bols, tubulures, filtres, poches de recueil de sang etc) dédiés à la collecte du sang et à la séparation de ses composants, notamment les plaquettes, le plasma et les globules rouges, dans le cadre de procédures d'aphérèse ;
- Des automates, logiciels et DMUs (centrifugeuses, bols, tubulures, filtres, poches de recueil de sang etc) dédiés à la récupération du sang de patients en cours d'interventions chirurgicales ;
- Des dispositifs de diagnostic conçus pour évaluer l'hémostase et pour réduire les transfusions de sang allogène.

Le groupe HAEMONETICS compte plusieurs filiales dans le monde, notamment quatre filiales de production établies aux USA, en Malaisie, au Mexique et à Porto Rico. Il fait également réaliser des opérations de production par des sous-traitants. La liste des sites de production de chaque produit commercialisé par le groupe, sous les statuts de fabricant légal (responsable de la mise sur le marché en tant que titulaire de la certification CE) ou de distributeur pour le compte de fabricants légaux tiers, figure en *référence 1* de ce rapport préliminaire d'inspection.

Le groupe réalise un chiffre d'affaires annuel global de l'ordre de
approximatif est de 3000 personnes.

Son effectif global

La société HAEMONETICS S.A. (site de Signy) réalise elle-même un chiffre d'affaires annuel de
de dollars. Son effectif est d'une centaine de personnes. Son activité couvre :

- La commercialisation de dispositifs médicaux relevant des trois catégories précitées :
 - Sous le statut de fabricant légal pour une partie de son portefeuille ;
 - Sous les statuts d'importateur et de distributeur, pour le compte du fabricant légal HAEMONETICS Corp. (USA) et pour le compte de fabricants légaux tiers, sur le reste de son portefeuille ;
- La représentation en Europe en tant que mandataire, depuis le 01/10/2014, du fabricant légal HAEMONETICS Corp. (USA), notamment pour ce qui concerne les dispositifs d'auto-transfusion CELL SAVER ELITE et les dispositifs d'aphérèse (séparateurs MCS+ et PCS2 paramétrés en protocoles C-SDP et UPP) utilisés dans les EFS ;
- La centralisation et le traitement de l'ensemble des cas de réclamations et de MV signalés sur les produits qu'elle commercialise en Europe, y compris donc la transmission des rapports d'incidents aux autorités compétentes européennes concernées.

Avant le 01/10/2014 :

- HAEMONETICS S.A. était distributeur en Europe de dispositifs médicaux mis sur le marché par le fabricant légal HAEMONETICS Corp. ;
- Le mandataire européen de ce fabricant était la filiale HAEMONETICS établie à Bothwell, Royaume-Uni.

Le portefeuille de produits actuellement commercialisés par HAEMONETICS S.A., précisant les partenaires fabricants légaux, mandataires représentant des fabricants légaux en Europe et les sites de production, figure en *référence 2* de ce rapport préliminaire d'inspection.

Le réseau de commercialisation de HAEMONETICS S.A. comprend des distributeurs, des centres de prélèvements et des établissements de santé.

Le groupe HAEMONETICS dispose également d'un site en France. Jusqu'en 2014, ce site était établi à Plaisir (78). Depuis 2014, le site HAEMONETICS France a été transféré à Limonest (69).

HAEMONETICS France est en charge de :

- La distribution, en France, de dispositifs médicaux commercialisés par HAEMONETICS S.A. ;
- L'installation, la maintenance et la mise en conformité du parc de dispositifs installé en France.

Ces activités sont formalisées dans un contrat passé entre HAEMONETICS S.A. et HAEMONETICS France.

Les opérations de réparations et de remise à neuf des dispositifs médicaux et des pièces détachées commercialisés en France par HAEMONETICS S.A. ont été réalisées par le personnel technique du site de Plaisir (78) de HAEMONETICS France, jusqu'à la fermeture de ce site en 2014. Ces opérations sont actuellement réalisées par le : et peuvent concerner tous les dispositifs commercialisés et installés par HAEMONETICS S.A. en Europe, dont la France. Elles sont formalisées :

- dans un contrat passé entre HAEMONETICS S.A. et le prestataire .
- dans des procédures de réparations et de remise à neuf.

II.2 Certifications réglementaires

Dans le cadre des procédures de marquage CE définies à l'article 11 de la Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux, la société HAEMONETICS S.A. a choisi l'annexe II (Déclaration CE de conformité, Système complet d'assurance de la qualité) point 3 (Système qualité) de cette Directive pour attester de la conformité des dispositifs médicaux qu'elle met sur le marché, aux exigences essentielles de sécurité et de santé qui leurs sont applicables.

Le certificat CE de conformité à l'annexe II point 3 de la directive – n° G1 16 07 71750 015 – portant sur les produits de collecte de cellules automatisés – a été délivré par l'organisme notifié TÜV SUD en date du 26/09/2016. Il est valide jusqu'au 04/03/2020.

Le certificat CE de conformité à l'annexe II point 3 de la directive – n° G1 15 12 19502 046 – portant sur les produits de collecte de cellules automatisés – a été délivré par l'organisme notifié TÜV SUD en date du 04/05/2016. Il est valide jusqu'au 11/06/2019.

II.3 Certifications normatives

Le site de Signy de la société HAEMONETICS S.A. est certifié ISO 13485.

II.4 Historique de la dernière inspection

La société HAEMONETICS S.A. n'a pas fait l'objet d'une inspection antérieure conduite par l'ANSM.

II.5 Principaux changements depuis la dernière inspection

Non applicable.

II.6 Principaux changements prévus

Non applicable.

II.7 Champs et objectifs de l'inspection

Cette inspection, conduite par l'ANSM du 24 au 28 avril 2017 sur autorisation de l'autorité suisse SWISSMEDIC en date du 5 avril 2017, avait pour objectif d'apprécier la conformité des activités 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 de l'établissement HAEMONETICS S.A. sur les dispositifs médicaux mis sur le marché français.

II.11 Documents référencés (non transmis)

- Référence 1 Liste des sites de production de chaque produit commercialisé par le groupe HAEMONETICS, sous les statuts de fabricant légal (responsable de la mise sur le marché en tant que titulaire de la certification CE) ou de distributeur pour le compte de fabricants légaux tiers (11 pages) ;
- Référence 2 Portefeuille de produits commercialisés par HAEMONETICS S.A, précisant les partenaires fabricants légaux, mandataires représentant des fabricants légaux en Europe et les sites de production (11 pages) ;
- Référence 3 Liste des dispositifs médicaux à usage unique (DMUs) utilisés en France pour l'aphérèse et la récupération de sang autologue, commercialisés par le groupe HAEMONETICS (3 pages) ;
- Référence 4 Contrat passé entre HAEMONETICS Corp. (USA) en tant que fabricant légal de dispositifs médicaux et HAEMONETICS S.A. en tant que mandataire représentant ce fabricant en Europe (13 pages) ;
- Référence 5 Contrat passé entre HAEMONETICS Corp. (USA) en tant que fabricant légal de dispositifs médicaux et HAEMONETICS S.A. en tant que distributeur en Europe (14 pages) ;
- Référence 6 Contrat passé entre HAEMONETICS S.A. et la filiale HAEMONETICS France en tant que distributeur, en France, de dispositifs médicaux commercialisés par HAEMONETICS S.A et structure en charge de l'installation, de la maintenance et de la mise en conformité du parc de dispositifs installé en France (10 pages) ;
- Référence 7 Contrat passé entre HAEMONETICS S.A. et son partenaire en charge des opérations de réparations et de remise à neuf des dispositifs médicaux et des pièces détachées commercialisés par HAEMONETICS S.A. (9 pages) ;
- Référence 8 Acte d'engagement à l'attention d'HAEMONETICS France, établi par l'EFS en tant qu'utilisateur de dispositifs d'aphérèse (séparateurs MCS+ et PCS2 paramétrés en protocoles C-SDP et UPP, automates et DMUs associés) mis sur le marché par le groupe HAEMONETICS (30 pages) ;
- Référence 9 Cahiers des clauses administratives et techniques établis par l'EFS, encadrant la fourniture et la maintenance des dispositifs d'aphérèse commercialisés par le groupe HAEMONETICS dans les EFS (57 pages) ;
- Référence 10 MIG1012-TJP Rev AG daté du 28/3/2017; MIG1012-TJP.13 Visual aid sheet; Procédure MIG1012-TJP Rev.AD; extrait de la CAPA# CA101500 du 31 mars 2016 ; PL-DEV-100173(AA) « continuing engineering project plan form » ;
- Référence 11 SOPForm2143.02 le 24 Août 2015 ;
- Référence 12 « Engineering Report » du 3/12/2015;
- Référence 13 PL-VAL-100086 Rev. AE « Project validation plan for BMB bowl operations in Malaysia»;
- Référence 14 Risk management report Cell Saver Elite/Elite+ - RISK-RP-3000 rev BA ;
- Référence 15 Global QCP-Biocompatibility Testing Procedure » - QCPA.03 rev. AH; Biocompatibility test report TR-BIO-100105/TR-BIO-100036/TR-BIO-100036A.
- Référence 16 « Global SOP – Design control Post Market Design & Release process » – SOP15.15 rev.FQ; « Product Design control evaluation »; « Continuing engineering project plan form »; « Technical review or meeting minutes form »; « services assessment »; « contract manufacturing (CM) assessment »; « Global SOP – Regulatory change assessment process » – SOP19.01 Rev.AE; « Regulatory evaluation form »; « Global SOP – Process validation for medical devices » - SOP2149 Rev. AF; « Global SOP – Notification of substantial change to Notified Body ; SOP01.05 REv BB » avec le flowchart (CRB 1);

- Référence 17 « Validation protocol for EO sterilization at synergy sterilisation (Malaysia) » du 18 juillet 2014 ; « Validation report TR-STR-100326 dans la chambre 3 » du 29/8/2014 ; Protocole TP-STR-100518 du 12 Juillet 2016 ; Report TR-STR-100518 du 19 sept 2016 ; justification JST-103603 » de mars 2017 ; « TR-STR-100252 » de février 2014 ;
- Référence 18 « Lot history record filling, control and handling instructions WIN-TJ-1139 rev. AA » ; « lot history record – traveler » ;
- Référence 19 Agenda de l'audit du site de Signy de HAEMONETICS S.A. conduit les 22 et 23/09/2016 par du personnel de HAEMONETICS Corp. (3 pages) ;
- Référence 20 Rapports d'audit n° NM1410401 de novembre 2014, n° 72111126 de novembre 2015 et n°72113571 de novembre 2016 ;
- Référence 21 Rapports d'audit n°DM1310982 de juin 2014, n°72106387 d'août 2015 et n°72109428 d'août 2016 ;
- Référence 22 Rapport d'audit n°DM1311290 d'août 2014 ; d'octobre 2015 (n°72106619/72106629) ; n°72109510 d'août 2016 ;
- Référence 23 rapports d'audit n°72100700 de janvier 2015, n°72106387 de septembre 2015 et n°72113562 d'août 2016 ;
- Référence 24 Enregistrements attestant du paramétrage « UPP-A1 » de dispositifs médicaux d'aphérèse installés dans les EFS et de formations du personnel de prélèvement à ce protocole (141 pages) ;
- Référence 25 Courriel en date du 08/04/2013 par lequel le Responsable Technique HAEMONETICS France indique, au siège de l'EFS, avoir procédé un contrôle de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol sur 80 % du parc de séparateurs PCS2 et MCS+ utilisés en aphérèse dans les EFS (2 pages) ;
- Référence 26 Echanges entre HAEMONETICS S.A. et l'ANSM dans le cadre du rappel de lots de bol CSE-P-225 et CSE-FP-225V réalisé en avril 2016 (3 pages) ;
- Référence 27 Alerte de sécurité concernant un dispositif médical /Cell Saver Elite – référence CSE-P6225 du 14 avril 2016 ; Formulaire d'accusé de réception ;
- Référence 28 Rapport de surveillance post-commercialisation établi par HAEMONETICS sur le dispositif d'auto-transfusion CELL-SAVER ELITE (20 pages) ;
- Référence 29 Rapport d'évaluation des risques liés aux difficultés d'installation du bol intégré au kit CELL-SAVER ELITE et à des casses du bol (en date du 04/04/2016 et référencé HRA100447) (7 pages) ;
- Référence 30 Extrait du rapport de surveillance post-commercialisation établi par HAEMONETICS sur le séparateur d'aphérèse MCS+ (7 pages) ;
- Référence 31 Rapport d'évaluation des risques liés à la présence de particules noires dans le plasma recueilli, suite à l'utilisation de dispositifs pour aphérèse et collecte de plasma (en date du 12/06/2012 et référencé HRA100265) (8 pages) ;
- Référence 32 Rapport d'évaluation des risques liés aux retours automatiques anticipés des composants sanguins en cours de préparation vers les donneurs, lors de l'utilisation de dispositifs pour aphérèse (en date du 17/11/2014 et référencé HRA100372) (8 pages) ;
- Référence 33 Rapport d'évaluation des risques liés aux fuites de bols dans les procédures d'aphérèse (en date du 30/06/2015 et référencé HRA100399) (8 pages) ;
- Référence 34 Procédure HAEMONETICS « SOP2007 rev AE1 » de gestion des pièces détachées (6 pages) ;

- Référence 35 Procédure HAEMONETICS « SOP2008 rev AK » de gestion des opérations de réparations et de remise à neuf d'équipements (4 pages) ;
- Référence 36 Documents utilisés dans le cadre de la vérification de la traçabilité des centrifugeuses et des cartes-mères de dispositifs médicaux livrées par les filiales suisse et française du groupe HAEMONETICS à ses clients français, au cours de l'année 2012 (16 pages).

II.12 Annexes

- Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

III. CONSTATATIONS, ÉCARTS ET REMARQUES RELEVÉS LORS DE L'INSPECTION

Les écarts, précédés du symbole « E », sont des non-conformités notifiées par rapport à des référentiels réglementaires applicables aux dispositifs médicaux, notamment le code de la santé publique (CSP).

Les remarques, précédées du symbole « R », bien que ne constituant pas des non-conformités notifiées par rapport à des référentiels réglementaires, mettent en évidence soit des défauts plus ou moins graves constatés lors de l'inspection et constituant un risque de santé publique soit des non-conformités à des normes revendiquées ou à des recommandations (guides).

Les écarts, qui sont suivis entre parenthèses des référentiels réglementaires applicables aux dispositifs médicaux, des normes revendiquées et des guides, lorsque ces derniers existent et viennent en appui des référentiels précités, n'exonèrent pas des obligations de mise en conformité à toutes autres réglementations, notamment à celles prises en application des législations sur la sécurité des personnes et sur la protection de l'environnement.

Les écarts et les remarques appellent une réponse écrite de l'établissement inspecté.

Les écarts et remarques sont hiérarchisés selon trois niveaux « Critique », « Majeur » et « Autre ». Les deux premiers niveaux figurent en regard du numéro de l'écart ou de la remarque correspondant. L'absence de l'une de ces deux mentions indique que l'écart ou la remarque a été classé « Autre ».

Les définitions adoptées pour chacun des niveaux sont les suivantes :

- Est « Critique » :
 - un manquement impactant directement la qualité du dispositif médical et susceptible de menacer la santé et la sécurité du patient ou d'avoir un enjeu immédiat de santé publique ;
 - un manquement dans le système, les processus et les pratiques de matériovigilance qui provoque des effets importants allant à l'encontre du droit, de la sécurité ou du bien-être des patients ou entraîne un risque de santé publique ou indique une violation grave des textes réglementaires en vigueur.
- Est « Majeur » :
 - un manquement impactant gravement l'organisation de l'établissement inspecté et susceptible d'avoir un effet indirect sur la qualité du produit ou d'avoir un enjeu différé de santé publique ;
 - un manquement dans le système, les processus et les pratiques de matériovigilance qui pourrait provoquer des effets importants allant à l'encontre du droit, de la sécurité ou du bien-être des patients ou pourrait entraîner un risque de santé publique ou indique une divergence majeure par rapport aux textes réglementaires en vigueur.
- Est identifié « Autre » :
 - un manquement impactant peu la qualité du dispositif médical ou ayant un faible enjeu de santé publique ;
 - un manquement dans le système, les processus et les pratiques de matériovigilance qui ne devrait pas entraîner d'effet nocif sur le droit, la sécurité ou le bien-être des patients.

Des manquements non considérés comme majeurs, pris isolément, peuvent constituer, une fois cumulés, un regroupement majeur.

III.1 Portefeuille de dispositifs médicaux

La disponibilité et la validité des certificats CE des dispositifs médicaux que HAEMONETICS S.A. commercialise en tant que fabricant légal, distributeur ou importateur, ont été vérifiées lors de l'inspection sur l'ensemble du portefeuille de cette société. Cette vérification révèle que les certificats CE de ces dispositifs sont disponibles et valides.

- 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.

III.2 Système de Management de la Qualité (SMQ) et archivage

La documentation décrivant la gestion des compétences et des formations du personnel, utilisée par HAEMONETICS S.A, est une procédure du groupe HAEMONETICS intitulée « *Employee Training and Qualification* » (référéncée SOP11.01 Rev AS QSO106598).

- 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 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.

La documentation décrivant la gestion des réclamations et de la MV, utilisée par HAEMONETICS S.A, comprend :

- une procédure du groupe HAEMONETICS intitulée « *Complaint Management* » (référéncée SOP04.01 Rev BM QSO107150) ;
- une procédure régionale intitulée « *Compliance Program for the Medical Device Directive Vigilance system* » (référéncée SOP04.06 Rev AH QSO104487).

La procédure de réclamations SOP04.01 Rev BM QSO107150 indique que les cas de réclamations pouvant relever de la MV doivent faire l'objet d'une revue de critères de risques vis-à-vis des donneurs, des patients et des utilisateurs. Cette revue indexe notamment des critères d'entrées de fluides dans des composants électroniques des dispositifs médicaux, de dysfonctionnements logiciels, de dysfonctionnements des alarmes, d'entrées d'air dans les circuits de traitement du sang etc. Mais cette revue n'intègre ni les cas de particules signalés dans les dispositifs, ni les cas de bruits de centrifugeuses et/ou de fuites non sécurisés par des alarmes (sur les tubulures, les poches de PSL etc).

- 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.

- 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 (SOP04.01), pour ce qui concerne les réclamations relevant de la MV.

La documentation décrivant la gestion des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs), utilisée par HAEMONETICS S.A, comprend :

- une procédure du groupe HAEMONETICS intitulée « *Corrective and Preventive Action* » (référéncée SOP01.03 Rev AS QSO106212) ;
- une procédure régionale intitulée « *Field Safety Corrective Action Process* » (référéncée SOP2501 Rev AD QSO107141).

- 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 (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.

La documentation décrivant la gestion des rappels de dispositifs médicaux, utilisée par HAEMONETICS S.A, est une procédure du groupe HAEMONETICS intitulée « *Recall and Field Correction procedure* » (référéncée SOP04.04 Rev AP1 QSO107199). Cette procédure indique 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 déclaré aux autorités compétentes concernées. Mais la procédure ne précise pas le caractère immédiat que revêt cette déclaration.

- 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.

La documentation HAEMONETICS décrivant la surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux est une instruction intitulée « *Production and Post-production information review work instructions* » (référéncée WI1517 Rev AB QSO106584).

- 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.

III.3 Organisation du personnel

La vérification des dispositions prises par la société HAEMONETICS S.A. en matière d'organisation du personnel a porté sur :

- a) L'organigramme du personnel, notamment pour ce qui concerne la gestion des réclamations et la MV ;
- b) La désignation d'un correspondant de MV et de son(ses) suppléant(s), en cohérence avec l'organigramme précité ;
- c) Les fiches de postes et/ou de fonctions du personnel impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas de MV ;
- d) La gestion des compétences et des habilitations de l'ensemble du personnel précité ;
- e) La continuité de l'activité de MV.

- 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.

L'organisation de la continuité de l'activité de MV de HAEMONETICS S.A. est satisfaisante, dans la mesure où la vérification des plannings de présences et d'absences du correspondant de MV et de son suppléant, sur le site de Signy depuis le 01/01/2016, ne révèle pas de périodes d'absences simultanées de ces personnes.

III.4 Interfaces et contrats

La vérification des dispositions prises par HAEMONETICS S.A. en matière d'organisation et d'interfaçages des circuits de réclamations, de MV, de maintenance et de rappels liés aux dispositifs médicaux qu'elle commercialise a porté sur :

- a) L'organisation et les interfaces internes du personnel de cette société, impliqué ou susceptible d'être impliqué dans des cas de réclamations et de MV ;
- b) L'organisation et les interfaces externes de cette société, s'agissant des contrats, des accords écrits et des cahiers des charges passés avec les partenaires suivants :
 - Le fabricant légal HAEMONETICS Corp. (USA), dont HAEMONETICS S.A. est :
 - Représentant en Europe en tant que mandataire depuis octobre 2014 ; le contrat correspondant figurant en *référence 4* de ce rapport préliminaire d'inspection ;
 - Distributeur en Europe depuis avril 1998 ; le contrat correspondant figurant en *référence 5* de ce rapport préliminaire d'inspection ;
 - La filiale HAEMONETICS France, en charge depuis mars 2008 de :
 - La distribution, en France, de dispositifs médicaux commercialisés par HAEMONETICS S.A. ;
 - L'installation, la maintenance et la mise en conformité du parc de dispositifs installé en France. Le contrat correspondant figurant en *référence 6* de ce rapport préliminaire d'inspection ;
 - Le partenaire dénommé _____ dont la _____ est en charge, depuis novembre 2013, des opérations de réparations et de remise à neuf des dispositifs médicaux et des pièces détachées commercialisés par HAEMONETICS S.A., notamment en France ; le contrat correspondant figurant en *référence 7* de ce rapport préliminaire d'inspection ;
 - Le siège de l'EFS en France, utilisateur des dispositifs d'aphérese (séparateurs MCS+ et PCS2 paramétrés en protocoles C-SDP et UPP, automates et DMUs associés) mis sur le marché par le groupe HAEMONETICS ; un acte d'engagement établi par l'EFS en décembre 2014, ainsi que les cahiers des clauses administratives et techniques, établis en 2009/2010 et encadrant la fourniture et la maintenance de ces dispositifs, figurant respectivement en *références 8 et 9* de ce rapport préliminaire d'inspection.

Les contrats, accords écrits et cahiers des charges passés avec les partenaires précités n'appellent pas de remarque particulière, à l'exception du contrat passé entre HAEMONETICS S.A. et la filiale HAEMONETICS France qui fait l'objet de la remarque R8 suivante :

- 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.

III.5 Maitrise de la conception et de la fabrication

III.5.1 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

Les systèmes d'autotransfusion CELL SAVER ELITE[®] sont fabriqués en Malaisie. Les DMUs associés sont fabriqués au Mexique. Il a été déclaré que le transfert de production vers la Malaisie est intervenu il y a 2 ou 3 ans (Documents en *référence 10* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Dans le cadre de la revue des réclamations, des cas de matériovigilance (MV) et des rappels associés, l'inspection a porté plus particulièrement sur la gestion, par le fabricant HAEMONETICS, du dossier de conception des dispositifs concernés et sur la maîtrise des procédés et des processus de production associés.

La réclamation enregistrée par le fabricant sous le code [redacted] le 1^{er} avril 2016, avec un cas de décès du patient, a été examinée plus particulièrement. Le dispositif médical à usage unique (DMU) utilisé au cours de la procédure concernait la référence CSE-P-225 et le lot 1115101. La cause identifiée par HAEMONETICS relate un problème de fabrication. Une fiche d'action corrective et préventive (CAPA) sous la référence [redacted] a été ouverte par le fabricant. Il a été identifié la présence d'un bol présentant une base trop large.

Dans ces conditions, le système d'autotransfusion per-opératoire et post-opératoire dénommé CELL SAVER ELITE[®] n'a pu fonctionner correctement.

Ce signalement de MV a donné lieu à la mise en place en concertation avec l'ANSM d'un rappel de 12 lots fabriqués entre novembre 2015 et février 2016.

Le processus général de fabrication des DMUs CSE-P-125 et CSE-P-225 a été présenté. L'étape d'assemblage du bol suivant le document intitulé MIG1012-TJP Rev AG daté du 28/03/2017 a été revue. Elle correspond à l'étape du procédé d'assemblage du bol pour les trois volumes de bol soit respectivement pour les volumes de 125 ml et 225 ml sans adaptateur et pour le volume de 70 ml avec adaptateur.

La cartographie du processus à la date du 25/04/2017 montre qu'une nouvelle étape de contrôle à 100 % a été introduite (à partir du 03/03/2016). Le contrôle in process n'ayant pas été respecté systématiquement d'où la génération persistante de bols de dimensions non conformes (réclamation du 10/06/2016), le 6 avril 2017, HAEMONETICS a décidé d'instaurer un contrôle automatique des dimensions de bol à 100 % à l'aide d'un système automatisé (MIG1012-TJP.13 Visual aid sheet).

Le traitement de la CAPA# [redacted] a ainsi été plus particulièrement revu au cours de l'inspection. Le document en date du 28/03/2016 fait état d'une augmentation des réclamations dues à des bols (CSE-P-225) qui ne s'adaptent pas correctement dans la centrifugeuse et au signalement par les utilisateurs d'un problème de bruit.

Une augmentation des réclamations pour le DMU CSE-P-225 a été observée en février 2016 par HAEMONETICS.

Une analyse des causes racines a été entreprise par HAEMONETICS. Ainsi, les dimensions externes du bol après assemblage de la base avec le corps du bol (soudure par ultrasons) présentaient des mesures en dehors des spécifications de la limite supérieure [redacted]. En effet, certains bols présentaient un diamètre externe pouvant aller jusqu'à [redacted]. Ces mesures ont été notamment conduites à partir de DMUs retournés par les clients [redacted].

La conception de la base présentant la référence « Turbo base # 36403-00 » a été modifiée avec la nouvelle spécification selon le document SOP15.15 Rev. FQ. Le moule de la base a été modifié pour passer d'une gamme de tolérance de 4.794 – 4.799 inches à 4.791 – 4.794 inches de sorte que lors de l'assemblage de la base du bol avec le corps du bol, le diamètre extérieur du bol final soit toujours dans les tolérances comprises entre 4.794 – 4.800 inches. Par ailleurs, une inspection in process à 100 % à l'aide d'une jauge a été mise en place en fabrication afin d'éliminer les DMUs non conformes le temps de mettre en place l'ensemble des modifications précitées.

Il a été déclaré au cours de l'inspection que, sur le site de production alors situé à Braintree (USA), les opérateurs savaient par expérience orale quelle base et corps du bol assembler. Lors du transfert de la production sur le site de Tijuana au Mexique fin octobre 2015 (premier n° de lot du rappel), les nouveaux opérateurs ont assemblé une base de bol de tolérance haute avec un corps de bol de tolérance haute conduisant ainsi à la fabrication de bols hors spécifications.

La procédure MIG1012-TJP Rev.AD utilisée sur le site de Tijuana ne fait pas référence à l'opération 8 liée à la soudure de la base et du corps, à une contrainte dans le choix des dimensions à respecter sur la base et du bol (selon les tolérances spécifiées), afin d'éviter la fabrication d'un bol hors spécifications. Aucun autre document faisant état de cette contrainte n'a pu être présenté au cours de l'inspection.

Par ailleurs, il n'a pas pu être présenté de document faisant état d'une validation, au cours de la conception du DMU, de l'assemblage de la base du bol (selon les tolérances spécifiées) avec le corps du bol (selon les tolérances spécifiées) de façon à obtenir un bol de dimension dans les tolérances spécifiées.

(Documents en référence 11 de ce rapport préliminaire d'inspection).

HAEMONETICS a par ailleurs effectué une qualification opérationnelle de l'opération de soudure de la base au corps du bol suivant la soudeuse 2000D welder AT TJ. (SOPForm2143.02 le 24 Août 2015). Ces tests ont été réalisés après l'achat d'un nouvel équipement de soudure devant être utilisé sur le site au Mexique. Le rapport conclut que s'agissant des tests intitulés « OD Base », tous les échantillons pour chaque condition testée sont conformes à la spécification.

Toutefois, la table V présente des données de « OD Base » avec un Cpk = 0.23 pour les valeurs basses et un Cpk = 0.25 pour les valeurs hautes. L'état de l'art en statistique appliqué au domaine de l'industrie spécifie qu'un procédé est inadéquat si le Cpk < 1 et satisfaisant pour des valeurs de $1.33 \leq \text{Cpk} < 1.50$. Enfin, la figure 2 intitulée « Histogram of OD Base LOW, HIGH and INV-103095 » présente une valeur de tolérance haute de 4.802 alors que la limite supérieure de la base était fixée à 4.799 inches.

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 < 1 et l'acceptation d'une tolérance haute de 4.802, alors que la limite supérieure était fixée à 4.799 inches, 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).

- 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.

La réclamation enregistrée par le fabricant sous le code I _____ datée du 10/06/2016 et faisant état d'une difficulté à installer le bol, a été également revue en inspection. Le lot 0316076 lié à cette réclamation a été fabriqué après février 2016, il n'était donc pas concerné par le rappel de lots effectué entre novembre 2015 et février 2016. L'analyse de la réclamation fait cependant référence à la même CAPA# _____, soit à un lot présentant un bol de dimension non conforme.

Après le mois de février 2016, un gabarit de contrôle systématique avait été mis en place en production afin d'éliminer tout lot présentant un bol de dimension non conforme. Or, il s'est avéré que ce contrôle in process n'avait pas été respecté systématiquement, d'où la présence persistante sur le marché de bols non conformes.

III.5.2 Dispositif de collecte du plasma PCS2 et DMUs associés (réf. 782HS-P-SL)

Fabricant : HAEMONETICS Signy (Suisse).

(Documents en *référence 12* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Dans le cadre du suivi des réclamations par HAEMONETICS concernant la présence de bols bruyants et de fuites détectées au cours de la plasmaphérèse utilisant les DMUs 782HS-P-SL fabriqués sur le site de Bothwell en Ecosse, un courrier daté du 31/07/2015 a été adressé aux clients. Ce courrier fait notamment référence à la réalisation d'un ajustement de la hauteur du bol utilisé avec PCS2.

La CAPA / modification CA101370 a été revue et l'analyse des causes racines a été présentée dans le document intitulé « Engineering Report » du 03/12/2015. 6 cas de réclamations ont donné lieu à la conclusion, par HAEMONETICS, de l'existence de bols présentant des mesures, pour certains des paramètres de contrôle, hors des spécifications. Le diagramme de mesure de la hauteur du bol (carte de Shewhart) montre une dérive des mesures vers les valeurs de tolérance hautes depuis le 7 juillet 2014 au 15 avril 2015 (le rapport précise que cette dérive serait détectable depuis 2011). Le rapport conclut que cette déviation peut conduire à des bols qui requièrent une compression plus forte au cours de l'utilisation dans les PCS2.

Afin de pallier cette dérive, un réajustement du moule vers les valeurs centrales a été opéré et mis en production depuis le 11/11/2015. Les mesures réalisées après la modification montrent un recentrage des valeurs autour du centre des spécifications.

Un courrier d'HAEMONETICS daté du 18 Août 2016 et adressé à l'EFS montre qu'après la mise en place de l'action corrective, les anomalies liées aux bruits de bol ont baissé de 75 % et celles liées aux fuites de 43 %.

- 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.

III.5.3 Documents de transfert de site de production

(Documents en *référence 13* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Le document (PL-VAL-100086 Rev. AE) présentant les étapes chronologiques du transfert du site de production de Bothwell (Ecosse) vers le site de Penang (Malaisie) pour les bols d'aphérèse a pu être présenté. Les dates de transfert pour chacune des étapes de validation/qualification du processus de fabrication des bols comprenant le DMU 782HS-P-SL montrent que ce transfert aurait eu lieu entre le 16 juin 2015 et le 28 novembre 2016. Des étapes supplémentaires sont planifiées jusqu'en septembre 2017.

- 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.

III.6 Analyses des risques

(Documents en *référence 14* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Les analyses des risques ont été élaborées notamment suivant la norme revendiquée EN ISO 14971 (janvier 2013).

L'analyse des risques pour le dispositif CELL SAVER RISK-HA-3000 rev AU, datée du 20 avril 2017, a été présentée en inspection.

La mise en évidence par la société HAEMONETICS de bols ayant une dimension hors spécifications et donc non conformes, a entraîné comme action corrective la modification des spécifications de tolérance du moule et de ce fait des paramètres de conception.

Cette non-conformité a donné lieu à une analyse suivant le document SOP15.15 Rev FQ (PL-DEV-100173 (AA) et le document Risk management report RISK-RP-3000 rev BA, lesquels concluent qu'aucun nouveau risque n'est à implémenter dans l'analyse de risque.

Par ailleurs, hormis la résolution de la non-conformité précitée, aucun document n'a pu être remis permettant de démontrer qu'une revue de la conception du dispositif a été entreprise par le fabricant afin de s'assurer que l'ensemble des paramètres de conception ont bien été validés.

Une autre modification concernant la dimension du « chuck adaptor » du CELL SAVER ELITE ® a été répertoriée dans le rapport de surveillance post-marché (PMS) et fait référence au chapitre 10.5 de l'analyse des risques. Ce chapitre fait référence à la caractéristique produit (device shall be mechanically safe handle) et au risque d'exposition aux débris (flying debris).

Le risque lié aux spécifications inadaptées et aux modifications de conception n'étant pas reporté dans l'analyse des risques, l'impact d'une modification de conception n'est pas pris en compte et les éléments de maîtrise de la conception n'y apparaissent pas.

L'analyse des risques pour le dispositif PCS2/DMU associé, intitulée RISK-HA-0001 Rev. AS, ne prend pas en compte les risques liés à la maîtrise du processus de fabrication alors qu'une dérive d'un des processus de fabrication a été identifiée pour le DMU associé.

Des réclamations liées à la présence de particules ont été revues et analysées en inspection (cf chapitre III.16 – Examen systématique des données acquises post-commercialisation – de ce rapport préliminaire d'inspection). La société HAEMONETICS a déclaré que l'ensemble des systèmes qu'elle met sur le marché sont pourvus de filtres permettant d'arrêter d'éventuelles contaminations particulières pour des tailles de particules > 170 microns. En revanche, aucune analyse ou évaluation du risque n'a pu être présentée afin de documenter l'absence de dangerosité des particules < 170 microns et le risque associé dans le cas d'une contamination des produits sanguins.

- 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).

III.7 Biocompatibilité

(Documents en *référence 15* de ce rapport préliminaire d'inspection).

La procédure intitulée « Global QCP-Biocompatibility Testing Procedure » sous la référence QCPA.03 rev. AH montre que le fabricant revendique la norme ISO 10993-1 (2009). Les dispositifs testés sont choisis dans les conditions de stérilisation les plus défavorables, soit deux cycles complets de stérilisation. Les dispositifs sont regroupés en familles suivant leur similarité. Ainsi, les dispositifs leader sont respectivement le DMU 782HS-P-SL et le DMU CSE-P-225 pour leur famille respective. Tous les tests ont été réalisés par le laboratoire

III.7.1 DMUs réfs. CSE-P-225 bol 225 ml / CSE-P-125 bol 125 ml / CSE-P-70 bol 70 ml avec adaptateur

Les rapports suivants ont été revus en inspection :

- Cytotoxicity study using ISO elution method – produit CSE-P-225. August 2014. La conclusion est qu'aucune toxicité ou lyse cellulaire n'a été mise en évidence par l'extrait. Le grade est inférieur au grade 2 (reactivité mild).
- Guinea Pig Maximization sensitization test – CSE-P-225 – October 2014. Le produit testé n'a pas été considéré comme sensibilisant chez le cochon d'inde.
- Intracutaneous study in rabbits – CSE-P-225 – september 2014 – Le test répond aux exigences et est conforme.
- Systemic toxicity study in mice - CSE-P-225- September 2014 – La conclusion est qu'aucune mortalité ou évidence d'une toxicité systémique n'a été constatée avec les extraits injectés aux souris.
- Hemolysis study. – September 2014- CSE-P-225 – La conclusion est que les produits testés en contact direct avec le sang et les extraits ne sont pas hémolytiques.
- USP rabbit pyrogen study – CSE-P-225 – September 2014 – Le produit testé n'est pas jugé comme étant pyrogen.

III.7.2 DMU réf. 782HS-P-SL

Les rapports suivants ont été revus en inspection :

- Intracutaneous study in Rabbit – product 782HS-P-SL – 14/3/2012 – Les tests répondent aux exigences.
- Sensitization test guinea Pig – same product – 6 /10/2011 – La conclusion est qu'il n'y a pas de sensibilisation.
- Cytotoxicity test – 10/9/2011 – La conclusion est qu'il n'y a pas de lyse cellulaire ni de toxicité.
- Hemolysis - 10/9/2011- Le test ne montre pas d'hémolyse.
- Systemic toxicity study – 6/9/2011 – Le test répond aux exigences et il n'y a aucune évidence de toxicité systémique.

III.8 Gestion des modifications

(Document en *référence 16* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Dans le cadre du suivi des modifications par la société HAEMONETICS, il a été déclaré que la société suivait les procédures suivantes qui ont été présentées :

- La procédure intitulée « Global SOP – Design control Post Market Design & Release process » – SOP15.15 rev.FQ avec les documents associés :
 - le « Product Design control evaluation » lequel documente l'ensemble du processus associé à l'évaluation de la proposition de la modification et son impact sur la conception du produit,
 - le « Continuing engineering project plan form » afin de déterminer l'impact du projet sur la documentation,
 - le « Technical review or meeting minutes form » regroupant les membres présents à la revue de conception,
 - le « services assessment » afin d'évaluer l'impact de la proposition de modification sur les procédures de service
 - le « contract manufacturing (CM) assessment » afin d'évaluer l'impact de la modification sur les sous-traitants de fabrication ;

- La procédure intitulée « Global SOP – Regulatory change assessment process » – SOP19.01 Rev.AE relative à l'évaluation de l'exigence de la notification de la modification aux autorités avec le document associé,
- Le « Regulatory evaluation form » afin de procéder à l'évaluation réglementaire en fonction des zones géographiques ;
- La procédure intitulée « Global SOP – Process validation for medical devices » - SOP2149 Rev. AF relative à la validation des activités dans le cadre d'un nouvel équipement ou procédé de fabrication ;
- La procédure intitulée « Global SOP – Notification of substantial change to Notified Body : SOP01.05 REv BB » avec le flowchart (CRB 1) associé. Cette procédure 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 la décision de son évaluation au fabricant sur la garantie que les produits satisfont aux dispositions de la directive 93/42/CEE.

L'éloignement géographique avec les sites de production respectifs situés au Mexique et en Malaisie n'a pas permis, compte tenu du temps imparti à l'inspection, de vérifier l'application de l'ensemble des procédures précitées pour les modifications de tolérances intervenues sur les dispositifs CSE-P-225 et 782HS-P-SL. Toutefois, l'absence de prise en compte de ces modifications dans l'analyse des risques implique que la revue complète des procédures suivies et des évaluations menées concernant ces modifications soit transmise à l'ANSM (cf.écart E3).

- 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).

III.9 Stérilisation

(Document en *référence 17* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Il faut préciser que l'ensemble des rapports de validation du procédé de stérilisation n'ont pu être abordés en inspection. Dans ces conditions, seuls les paramètres de stérilisation ont été revus. Le fabricant revendique la norme ISO 11135:2014 pour le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (EtO) et la méthode de surdestruction.

La stérilisation des DMU (PCS2) est effectuée par

Les rapports initiaux de validation de la stérilisation : « validation protocol for EO sterilization : du 18 juillet 2014 et « validation report TR-STR-100326 dans la chambre 3 » du 29/8/2014 montrent qu'un cycle sublétal, trois ½ cycles et deux cycles complets ont été effectués.

La dernière requalification à l'EtO date de 2016. Protocole TP-STR-100518 du 12 Juillet 2016. Report TR-STR-100518 du 19 sept 2016. Elle comprend un ½ cycle.

Dans le cadre de la stérilisation des DMUs (CELL SAVER ELITE[®]), la société HAEMONETICS sous-traite la stérilisation des dispositifs médicaux sur le site de la société :

Il apparait au regard du document intitulé « justification JST-103603 » de mars 2017 que 3 chambres de stérilisation peuvent être utilisées pour réaliser la stérilisation des dispositifs de la société HAEMONETICS. Le document montre que la validation a été réalisée dans la chambre #6 en février 2014. Les chambres #8 et #9 ont été considérées comme équivalentes et une requalification avec un ½ cycle en qualification de performance a été menée respectivement en 2015 pour la chambre #6 et 2016 pour la chambre #8. Aucune validation ni requalification n'ont donc été menées dans la chambre #9. La justification de l'équivalence n'a pas été abordée en inspection.

Les spécifications de stérilisation montrent cependant que le poids d'EtO injecté peut varier entre environ 60 kg et 117 kg.

Par ailleurs, le protocole portant sur la validation initiale « TR-STR-100252 » de février 2014, ne permet pas de connaître la quantité d'EtO injectée ni les spécifications de concentration établies, ce paramètre pouvant être ≥ 401 mg/l. Par ailleurs, le document ne permet pas de connaître les spécifications requises en termes de température, % d'humidité pour les phases de pré-conditionnement, de conditionnement et d'exposition à l'EtO. Or, la norme ISO 11135:2014 revendiquée spécifie notamment que les paramètres du procédé de stérilisation doivent être établis et inclure 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. Tous ces paramètres définis lors de la validation du procédé de stérilisation doivent être reproduits au cours des cycles de stérilisation de routine.

Enfin, la dose moyenne journalière d'EtO reçue par le patient ne doit pas dépasser 4 mg et celle de chlorhydrate d'éthylène 9 mg selon la norme ISO 10993-7 de 2008. Or, les valeurs mentionnées sur le document font état d'un critère d'acceptation ≤ 10 mg EO/jour et ≤ 22 mg ECH/jour.

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 60 kg et 117 kg, 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).

III.10 Contrôle et libération

(Document en *référence 18* de ce rapport préliminaire d'inspection).

La procédure dénommée « Lot history record filling, control and handling instructions WIN-TJ-1139 rev. AA » présente les étapes à suivre afin de renseigner la fiche de libération « lot history record – traveler ».

La libération du lot 0316076 le 20 avril 2016 a été réalisée suivant la fiche « lot history record – traveler », laquelle a été contrôlée par le coordinateur de la libération du produit du département d'assurance qualité. Le lot a bien été contrôlé après l'étape de stérilisation. Les étapes de contrôle listées sur le document correspondent aux contrôles effectués sur le produit fini assemblé soit le DMU final. En revanche, les étapes de contrôle intermédiaires notamment pour la fabrication du bol n'ont pu être présentées.

III.11 Conformité aux exigences essentielles

Les documents dénommés « Essential requirements assessment checklist-TECH100068 rev AR » pour le dispositif CELL SAVER et « Essential requirements assessment checklist- TECH100063 Rev AQ » pour le PCS2 montrent notamment que, pour la conception et la démonstration des performances, les normes EN 62366, ISO 14971, IEC/EN 60601-1, IEC 60529 sont revendiquées. Dans le cas du développement du Software, la norme IEC 62304 a été suivie.

III.12 Audits

Les rapports d'audit de surveillance et de re-certification réalisés par l'organisme notifié TÜV SUD n°0123 ont été transmis.

(Document en *référence 20* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Ainsi, pour ce qui concerne le site HAEMONETICS S.A. de Signy, les rapports n° NM1410401 de novembre 2014, n° 72111126 de novembre 2015 et n°72113571 de novembre 2016 ne présentent pas de non conformités majeures. Le dernier rapport fait état de quatre non conformités mineures portant respectivement sur la procédure de contrôle du système de vigilance, les conditions de température et d'humidité de stockage des produits, l'insuffisance de ressources pour gérer le processus des CAPA et le protocole de test du Bioburden. La résolution de ces non conformités sera vérifiée au cours du prochain audit annuel en 2017.

(Document en *référence 21* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Pour le site de Braintree aux USA, les rapports d'audit n°DM1310982 de juin 2014, n°72106387 d'août 2015 et n°72109428 d'août 2016 ne présentent pas de non conformités majeures. Toutes les non conformités étaient clôturées lors du dernier audit en 2016.

(Document en *référence 22* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Le site de production de Tijuana au Mexique a également été audité par le TÜV SUD en 2014, 2015 et 2016. Le rapport d'octobre 2015 (n°72106619/72106629) montre notamment que la validation concernant le transfert, depuis le site de Braintree aux USA, du processus de moulage utilisé dans le cas de l'assemblage de différents dispositifs médicaux dont les bols, a été revue par l'équipe d'audit et que le processus a été jugé conforme aux exigences et correctement mis en œuvre. D'autre part, les rapports d'audit ne présentent pas de non conformités majeures et le rapport de 2016 ne présente aucune non-conformité.

(Document en *référence 23* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Pour le site de production de Penang en Malaisie, les rapports d'audit n°72100700 de janvier 2015, n°72106387 de septembre 2015 et n°72113562 d'août 2016 ne présentent pas de non conformités.

III.13 Gestion des réclamations et de la matériovigilance (MV)

Les insuffisances relevées lors de l'inspection en matière de gestion des cas individuels de réclamations et de MV sont récapitulées en *Annexe 1* de ce rapport préliminaire et sont suivies en italique de numéros (*point 1, point 2, point n...*) auxquels l'écart E7 Majeur suivant fait référence.

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 de ce rapport préliminaire d'inspection*) ;
 - non graves, malgré des antériorités 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 de ce 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 de ce rapport préliminaire d'inspection*) ;

3. Considérant que HAEMONETICS S.A. (*Annexe 1 points 8, 10, 13, 15, 18, 21, 22, 23 de ce 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 de ce 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 de ce 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 de ce 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 de ce 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 de ce rapport préliminaire d'inspection*).

III.14 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 de ce 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 de ce 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 de ce 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.

III.15 Rappels de lots

(Documents en *références 26 et 27* de ce rapport préliminaire d'inspection).

Un courrier de la société HAEMONETICS en date du 8 avril 2016 adressé à l'ANSM établit la liste des lots concernés par les non conformités de bol pour les DMUs sous les références CSE-P-225 et CSE-FP-225V (kit contenant, en plus du bol, des lignes d'aspiration et un réservoir).

A la suite de ce courrier, HAEMONETICS a adressé à ses clients une lettre de rappel « alerte sécurité » CELL SAVER ELITE-référence CSE-P-225, datée du 14 avril 2016.

En France, les lots vendus et concernés par le rappel ont été listés sur la fiche de suivi présentée en inspection (lots 1115013, 1115100, 1115101, 1215016, 1215048, 0116030, 1512018HTT, 1601004HTT, 1601011HTT, 1602010HTT).

La liste de l'ensemble des établissements auprès desquels ces lots de DMUs ont été vendus a été fournie et sur 33 établissements, 9 n'ont pas répondu. La copie de l'envoi par HAEMONETICS d'un courriel de relance tout d'abord le 17 mai 2016, suivi de l'envoi d'un deuxième courriel le 13 juin 2016, a été fournie. A la suite de cette deuxième relance, 9 établissements n'ont toujours pas répondu.

Sur les établissements ayant retourné une réponse, 5 ont retourné les produits, 2 ont envoyé la preuve de la destruction et les autres se sont engagés à ne pas utiliser les produits (cf. formulaires d'accusé de réception reçus par HAEMONETICS).

Toutefois, parallèlement à ce rappel, HAEMONETICS S.A.

- a lancé une action corrective et préventive sur le dispositif d'auto-transfusion CELL-SAVER ELITE, visant à adapter les dimensions du bol CSE-P-225 à celles de la centrifugeuse (modification de conception du moule, modification du diamètre du bol, modification du procédé de soudage du bol et renforcement des contrôles du bol en production) ;
- a relevé que cette action corrective et préventive était insuffisante, notamment dans le cadre d'un signalement de MV portant sur le lot 0316076 de bol CSE-P-225 et révélant des problèmes de dimensionnement du bol similaires à ceux qui avaient induit le rappel de lots 14 avril 2016 ;
- n'a pourtant pas procédé au rappel du lot 0316076 de bol CSE-P-225

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*).

III.16 Examen systématique des données acquises post-commercialisation

La vérification des dispositions mises en œuvre par le groupe HAEMONETICS en matière de surveillance post-commercialisation, d'évaluation continue des risques et du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux qu'il met sur le marché en tant que fabricant (titulaire de la certification CE), a porté sur :

1. Le dispositif d'auto-transfusion CELL-SAVER ELITE ;
2. Le séparateur d'aphérèse MCS+

1. Dispositif d'auto-transfusion CELL-SAVER ELITE :

Cette référence de dispositif a été lancée sur le marché en 2010. Le rapport de surveillance post-commercialisation établi par HAEMONETICS, qui figure en *référence 28* de ce rapport préliminaire d'inspection, présente les données de surveillance recueillies pour la période du 01/10/2013 au 30/09/2015, sous forme de bilans des non-conformités de production déclinées par catégories, de bilans des variations intervenues sur les composants et les procédés de fabrication, de bilans des actions correctives et préventives mises en œuvre et déclinées par catégories, de bilans des opérations de réparation et de maintenance, de bilans des réclamations, des signalements de matériovigilance et des rappels de lots (aucun rappel sur la période considérée du 01/10/2013 au 30/09/2015).

Il fait notamment état des bilans suivants discutés lors de l'inspection :

Typologies de signalements	Bilans
Signalements de matériovigilance	2 cas reportés pour d'unités commercialisées : 1 cas déclaré en France et 1 cas déclaré en Allemagne.
Dysfonctionnements de bols et/ou de centrifugeuses : <ul style="list-style-type: none"> • Bruits • Casses / Ruptures / « Bursts » • Fuites 	<p>1 cas sur unités commercialisées.</p> <p>1 cas sur unités commercialisées.</p> <p>1 cas sur unités commercialisées.</p>
Particules dans le PSL, le plasma ou les DMUs (poches, tubulures, filtres etc)	2 cas de particules retrouvées dans une poche, sur d'unités commercialisées.

Ce rapport de surveillance indique globalement que le risque évalué sur cette référence de dispositif est acceptable et ne requiert pas d'action particulière.

Toutefois, ce rapport de surveillance :

- ne précise pas la date de première commercialisation de cette référence de dispositif ;
- n'intègre pas d'analyse des signalements de particules, déclinant notamment les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules ;
- n'intègre que les données de surveillance recueillies pour la période du 01/10/2013 au 30/09/2015 et ne présente donc pas de données consolidées depuis la première mise sur le marché de cette référence de dispositif, ce qui ne permet notamment pas d'identifier d'éventuels signaux émergents.

Par ailleurs, HAEMONETICS S.A. dispose d'un rapport d'évaluation des risques liés aux difficultés d'installation du bol intégré au kit CELL-SAVER ELITE et à des casses du bol. Ce rapport d'évaluation, en date du 04/04/2016 et référencé *HRA100447*, figure en référence 29 de ce rapport préliminaire d'inspection.

Il reporte notamment, pour cette typologie de dysfonctionnement :

a) Un bilan des cas de MV qui fait état :

- d'un seul cas de décès de patient (cas survenu le 25/03/2016, déclaré par le CHU de Bordeaux le 01/04/2016 à HAEMONETICS S.A. et à l'ANSM sous formulaire *Cerfa*, référencé par HAEMONETICS), en indiquant que les difficultés d'installation du bol ont entraîné un retard de prise en charge transfusionnelle du patient, mais que le décès est lié à des complications résultant de la pathologie cardiaque du patient ;
- d'aucun autre cas grave (« *no reports of any serious injury* ») ;

b) Les conséquences de cette typologie de dysfonctionnement : retard de prise en charge transfusionnelle du patient, avec perte du produit sanguin en cas de casse du bol ;

c) Un bilan des réclamations recues au cours des 6 derniers mois (à la date du 04/04/2016), qui porte cette typologie de dysfonctionnement à 1 cas par million d'unités commercialisées.

d) Une évaluation des risques qui indique notamment que :

- la plupart des cas de dysfonctionnement de cette typologie est identifiable par le personnel médical au moment de l'installation du kit donc avant de démarrer la procédure ;
- le kit concerné peut être détruit ou retourné au fabricant ;
- le personnel médical peut utiliser un autre kit pour réaliser la procédure.

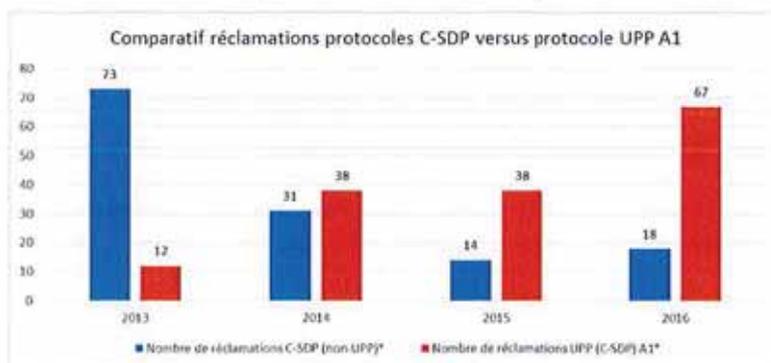
2. Séparateur d'aphérèse MCS+ :

Le rapport de surveillance post-commercialisation de cette référence de dispositif établi par HAEMONETICS, dont une extraction des données brutes figure en *référence 30* de ce rapport préliminaire d'inspection, présente les données de surveillance recueillies pour la période de juillet 2013 à juin 2015, sous forme de bilans des non-conformités de production déclinées par catégories, de bilans des variations intervenues sur les composants et les procédés de fabrication, de bilans des actions correctives et préventives mises en œuvre et déclinées par catégories, de bilans des opérations de réparation et de maintenance, de bilans des réclamations, des signalements de matériovigilance et des rappels de lots. Il fait notamment état des bilans suivants discutés lors de l'inspection :

Typologies de signalements	Bilans
Signalements de matériovigilance	2 cas reportés et concernant un problème de DMU. Ces cas, survenus en France, ont été déclarés à l'ANSM.
Dysfonctionnements de bols et/ou de centrifugeuses <ul style="list-style-type: none"> • Bruits et casses de bols • Fuites de bols • Fuites sur tubulures • Fuites au niveau du joint de la centrifugeuse • Fuites de poches de PSL (plaquettes) • Autres fuites (non précisées) 	63 cas par million de procédures. 66 cas par million de procédures. 82 cas par million de procédures. 20 cas par million de procédures. 17 cas par million de procédures. 24 cas par million de procédures.
Particules dans le PSL	22 cas par million de procédures.
Particules dans les poches de PSL (plasma, plaquettes)	29 cas par million de procédures.
Substances étrangères au niveau du bol (bowl foreign matters)	46 cas par million de procédures.

Toutefois, ce rapport de surveillance :

- ne précise pas la date de première commercialisation de cette référence de dispositif ;
- n'intègre pas d'analyse globale des signalements de particules, déclinant notamment les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules ;
- n'intègre pas d'analyse des signalements de retours automatiques anticipés des composants sanguins en cours de préparation vers les donneurs, relevés notamment dans les EFS en France sur cette référence de dispositif, visant à évaluer l'efficacité du protocole UPP-A1 comparativement à la version précédente du protocole UPP ;
- n'intègre pas d'analyse du bilan ci-dessous communiqué à l'ANSM avant l'inspection, comparant les réclamations recueillies sur les dispositifs fonctionnant en protocole C-SDP et les réclamations recueillies sur les dispositifs fonctionnant en protocole UPP, alors que ce bilan peut interpellier sur l'opportunité d'une ré-évaluation du rapport bénéfice/risque du protocole UPP ;



- n'intègre que les données de surveillance recueillies pour la période de juillet 2013 à juin 2015 et ne présente donc pas de données consolidées depuis la première mise sur le marché de cette référence de dispositif, ce qui ne permet notamment pas d'identifier d'éventuels signaux émergents.

Par ailleurs, HAEMONETICS S.A. dispose d'un rapport d'évaluation des risques liés à la présence de particules noires dans le plasma recueilli. Ce rapport d'évaluation, en date du 12/06/2012 et référencé *HRA100265*, figure en *référence 31* de ce rapport préliminaire d'inspection. Il reporte notamment, pour cette typologie de défaut :

- a) Un bilan des cas de MV qui ne fait état d'aucun cas grave (« *No serious injury, no death* ») ;
- b) L'origine de cette typologie de défaut : si le niveau du sang ou du plasma atteint le joint du bol, le liquide peut sécher sous l'effet de la chaleur induite par la friction entre l'anneau en carbone et le joint en céramique, provoquant des particules noires de sang ou de plasma brûlé dans le bol, les particules analysées dans le cadre de réclamations étant de nature organique, probablement des protéines de sang ;
- c) Une évaluation des risques qui indique notamment que :
 - Pour ce qui concerne le risque vis-à-vis des donneurs : les particules, de part leur nature protéinique, pourraient provoquer une réponse allergique ;
 - Pour ce qui concerne le risque vis-à-vis des patients : la filtration du plasma rend peu probable la présence de particules dans le produit sanguin final : les particules, de part leur nature protéinique, pourraient provoquer une réponse allergique, sans dégradation significative de l'état de santé.

HAEMONETICS S.A. dispose également d'un rapport d'évaluation des risques liés aux retours automatiques anticipés des composants sanguins en cours de préparation vers les donneurs. Ce rapport d'évaluation, en date du 17/11/2014 et référencé *HRA100372*, figure en *référence 32* de ce rapport préliminaire d'inspection. Il reporte notamment, pour cette typologie de dysfonctionnement :

- a) Un bilan des cas de MV qui ne fait état d'aucun cas grave (« *No serious injury, no death* ») ;
- b) L'origine de cette typologie de dysfonctionnement : la présence de mousse en tête de bol est interprétée par erreur par le protocole UPP comme une couche de plaquettes, provoquant un retour anticipé du plasma riche en plaquettes contenu dans le bol vers le donneur ;
- c) Une évaluation des risques *vis-à-vis des donneurs* qui indique notamment que :
 - « *l'effet citrate* » peut provoquer des effets temporaires de picotements de lèvres ou des frissons et que cet effet se produit dans 5 % à 20 % des procédures d'aphérèse plaquettaire reportées dans la bibliographie internationale ;
 - HAEMONETICS écarte le risque de thrombose.

HAEMONETICS S.A. dispose enfin d'un rapport d'évaluation des risques liés aux fuites de bols dans les procédures d'aphérèse. Ce rapport d'évaluation, en date du 30/06/2015 et référencé *HRA100399*, figure en *référence 33* de ce rapport préliminaire d'inspection. Il reporte notamment, pour cette typologie de défaut :

- a) Un bilan des cas de MV qui ne fait état d'aucun cas grave (« *No serious injury, no death* ») ;
- b) Une évaluation des risques qui indique notamment que le risque de contamination biologique est négligeable du fait que :
 - les donneurs sont rarement sujets à une contamination bactérienne ou virale ;
 - en cas de fuite interne dans le bol de la centrifugeuse, le produit reste stérile ;
 - en cas de fuite externe, l'utilisateur est protégé par un équipement de protection individuelle ;
 - les utilisateurs qui relèvent une fuite détruisent le produit sanguin concerné.

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 surveillances 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.

III.17 Opération de réparations, de remise à neuf et de remise en circulation

Une vérification de la traçabilité des centrifugeuses et des cartes-mères de dispositifs médicaux livrées par les filiales suisse et française du groupe HAEMONETICS à ses clients français, au cours de l'année 2012, a été effectuée lors de l'inspection. Cette vérification a été réalisée sur un échantillon d'unités choisies aléatoirement et conduit au ciblage suivant (Documents en *référence* 36 de ce rapport préliminaire d'inspection) :

	Numéros de série
Centrifugeuse	C2907
Centrifugeuse	2853
Centrifugeuse	2514
Carte mère	CO91127943
Carte mère	CO91128308
Carte mère	N25038

Aux dates de l'inspection, HAEMONETICS S.A. n'a pas pu présenter les factures ascendantes de ses fournisseurs, ni les certificats de contrôle attestant de la conformité des pièces précitées.

Le personnel HAEMONETICS a déclaré lors de l'inspection que les factures remontant à l'année 2012 étaient susceptibles de se trouver chez un tiers archiveur.

Seule la facture ascendante de la carte mère de numéro de série CO91127943 a été communiquée par HAEMONETICS S.A. aux inspecteurs, après l'inspection, le 16/05/2017.

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.

IV. SYNTHÈSE ET CONCLUSION PROVISOIRE AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT

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.

Neuf écarts dont cinq majeurs et douze remarques dont deux majeures sont notifiés. L'ensemble des écarts et des remarques notifiés devront faire l'objet d'actions correctives et préventives en réponse à ce rapport d'inspection.

Les conclusions quant à la conformité des activités exercées par la société HAEMONETICS S.A, vis-à-vis de la réglementation applicable, seront établies après évaluation des actions correctives et préventives proposées par cet établissement et des échéanciers associés, en réponse aux non-conformités notifiées et aux risques identifiés.

L'inspection est un constat réalisé à la suite d'entretiens et d'examens de documents par échantillonnage au cours de la mission. En conséquence, l'exhaustivité des activités et des documents n'est pas examinée. Les non-conformités notifiées sont le reflet des activités et des documents inspectés. Il appartient donc à l'établissement de s'assurer de la conformité de l'ensemble de ses activités et produits et de mettre en œuvre, le cas échéant, les actions correctives et préventives appropriées.

Saint-Denis, le 16 mai 2017.

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

Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

(1/8)

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué par le CHU de Bordeaux le 01/04/2016 à HAE, ainsi qu'à l'ANSM sous formulaire <i>Cerfa</i>. • Bol CSE-P-225 de kit CELL-SAVER, Lot 1115101. 	<p>Evènement survenu le 25/03/2016.</p> <p>Bol impossible à verrouiller car ne s'installe correctement.</p> <p>Délai dans le traitement du sang car retard de prise en charge du patient. Décès du patient.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 01/04/2016 : HAE demande au CHU des informations complémentaires et le retour du DMU (bol). • 18/04/2016 : HAE relance le CHU pour obtenir les informations complémentaires et le retour du DMU (bol). • DMU non retourné à HAE. • Cause identifiée par HAE : diamètre du bol trop grand dû à un problème de moule et à un problème de soudage. • 22 unités de ce lot identifiées comme défectueuses. • Rapport Réf. <i>HRA100447</i> d'évaluation des risques liés aux difficultés d'installation du bol CELL-SAVER ELITE et à des casses du bol établi par HAE : en référence 29 de ce rapport d'inspection. • CAPAs mises en œuvre par HAE : <ul style="list-style-type: none"> - Rappel de lots ; - Modification de conception du moule, modification du procédé de soudage du bol par ultrasons et renforcement des contrôles en production 	<p>Evènement évalué par HAE comme non imputable au DMU, alors que la cause identifiée relève d'une non-conformité du DMU (<i>point 1</i>).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué par la Clinique Juge de Marseille le 13/05/2016 à HAE. • Bol CSE-P-225 de kit CELL-SAVER, Lot 0316076. 	<p>Bol bruyant et endommagé.</p> <p>« <i>Plastic shavings</i> ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DMU non retourné à HAE. • Cause identifiée par HAE : diamètre du bol trop grand dû à un problème de moule et à un problème de soudage. • 7 unités de ce lot identifiées comme défectueuses. • CAPA mise en œuvre par HAE (Réf. C : modification de conception du moule, modification du procédé de soudage du bol par ultrasons et renforcement des contrôles en production. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evènement évalué par HAE comme (<i>point 2</i>) : <ul style="list-style-type: none"> - non imputable au DMU, alors que la cause identifiée relève d'une non-conformité DMU ; - non grave, malgré le lien avec la CA101500 et la revue des antériorités qui révèle que le cas <i>PIR287008</i> dû à un défaut analogue de DMU a entraîné un retard de prise en charge d'un patient et le décès du patient. • Cas potentiellement grave de MV non déclaré à l'ANSM par HAE (<i>point 3</i>).

Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

(2/8)

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué le 09/06/2016 à HAE par un personnel commercial HAE présent au CHU de Rennes et au CHU d'Angers. • Bol CSE-P-225 de kit CELL-SAVER, Lot 0316076. 	<p>Difficulté à installer le bol.</p> <p>Diamètre de la base du bol supérieur à celui de la centrifugeuse.</p> <p>Impossibilité de fonctionnement normal de la centrifugeuse et de lancer la procédure.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les investigations conduites par HAE révèlent que la CAPA Réf. est insuffisamment efficace : des gabarits non adaptés ont été mis en œuvre en production et la formation du personnel de production est insuffisante. • Rapport Réf. HRA100447 d'évaluation des risques liés aux difficultés d'installation du bol CELL-SAVER ELITE et à des casses du bol établi par HAE : en référence 29 de ce rapport d'inspection. <p>La revue du dossier de lot du DMU concerné ne révèle pas d'anomalie.</p>	<p>Non conformités relevées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evènement évalué par HAE comme (point 4) : <ul style="list-style-type: none"> - non imputable au DMU, alors que la cause identifiée relève d'une non-conformité du DMU ; - non grave, malgré le lien avec la revue des antécédents qui révèle les cas dus à un défaut analogue de DMU, l'un d'eux ayant entraîné un retard de prise en charge et le décès d'un patient. • Cas potentiellement grave de MV non déclaré à l'ANSM par HAE (point 5). • Lot 0316076 de ce DMU non rappelé, malgré le rappel lancé par HAE le 14/04/2016 sur des lots présentant le même type de défaut (point 6). • Cas clôturé par HAE, malgré l'absence de rappel de ce lot de DMU et les investigations qui révèlent que la CAPA Réf. CA101500 est insuffisamment efficace (point 7). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué le 16/06/2016 à HAE par un personnel technique HAE présent à la Clinique Juge de Marseille. • Bol CSE-P-225 de kit CELL-SAVER, Lot 0316076. 	<p>Fuite de bol. Les tubulures sous la centrifugeuse étaient pleines de sang. L'alarme a fonctionné.</p>	<p>Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (point 8), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (point 8), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de : - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>. 	

Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

(3/8)

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué le 22/06/2016 à HAE par un personnel technique HAE présent aux Hospices civils de Lyon (HCL). • Bol CSE-P-225 de kit CELL-SAVER. Lot 0316076. 	<p>Bol bruyant.</p>	<p>La revue des antécédents et du dossier de lot du DMU révèle que 16 unités de ce lot sont concernées par des réclamations de ce type.</p> <p>DMU non retourné à HAE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de traçabilité attestant que HAE a demandé au notificateur de ce cas de lui retourner le DMU concerné, afin de procéder à des investigations (point 9) ; • Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (point 10), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>. • Cas potentiellement grave de MV non déclaré à l'ANSM par HAE (point 11), vu les antécédents de cas de MV sur ce lot 0316076 de DMU.
)	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué le 15/10/2016 à HAE par un personnel commercial HAE présent au CHU de Nantes. • Bol CSE-P-70 de kit CELL-SAVER. Lot 0516024. 	<p>Bol bruyant. Bruit strident.</p>	<p>La revue du dossier de lot du DMU concerné ne révèle pas d'anomalie.</p> <p>DMU non retourné à HAE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de traçabilité attestant que HAE a demandé au notificateur des informations complémentaires et le retour du DMU concerné, afin de procéder à des investigations visant à identifier la cause du défaut signalé (bruit de bol) (point 12) ; • Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (point 13), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>.

Annexe 1
(4/8)

Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
	<ul style="list-style-type: none"> Cas survenu au CH de Bichat et signalé à HAE le 17/03/2016. Bol CSE-E-FR de kit CELL-SAVER. Numéro de série SN 14K114G SR1011930 CF. 	<p>"Noisy bowls with plastic shavings at the beginning of the procedure (2 procedures)".</p>	<p>La revue du dossier de lot du DMU concerné ne révèle pas d'anomalie.</p> <p>DMU non retourné à HAE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Absence de traçabilité attestant que HAE a demandé au notificateur des informations complémentaires et le retour du DMU concerné, afin de procéder à des investigations visant à identifier la cause du défaut signalé (bruit et particules) (point 14) ; Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (point 15), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité</u> (<i>imputabilité</i>) du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>.
I	<ul style="list-style-type: none"> Cas communiqué par le CHU de Bordeaux le 07/06/2016 à HAE, ainsi qu'à l'ANSM sous formulaire Cerfa. Bol et automate associés au kit CELL-SAVER. Numéro de série SN 15K537SPG, v6.5 CSE-P-225 lot 0316076. 	<p>"Aortic valve replacement surgery on a 69 years old patient. Frozen screen on the CELL-SAVER during the procedure. Delay for the management of the patient. 500 ml blood were lost. No adverse outcome for the patient".</p> <p>DMU non conservé par le CHU.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 08/06/2016 : HAE demande au CHU des informations complémentaires. En réponse, le CHU indique un arrêt de l'automate en cours d'intervention, induisant un arrêt d'aspiration au niveau du champ opératoire, sans émission d'alarme. La vérification de l'automate sur place par du personnel HAE ne révèle pas d'anomalie. HAE suspecte un dysfonctionnement de logiciel, dont la cause (<i>frozen screen</i>) n'est pas identifiée. Hypothèse : un bol mal installé pourrait induire un tel dysfonctionnement. 12/12/2016 : L'ANSM demande à HAE de lui communiquer le rapport d'incident sous 2 mois. 27/12/2016 : HAE communique le rapport d'incident à l'ANSM. 	<p>Rapport d'incident communiqué à l'ANSM incomplet (point 16), dans la mesure où ce rapport ne fournit pas de justification documentée de la nécessité ou non de mettre en œuvre une CAPAFSCA, à la suite de ce signalement.</p>

Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.
(5/8)

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué le 13/06/2016 à HAE par un personnel technique HAE présent au CH d'Avicenne. • Bol CSE-E-FR de kit CELL-SAVER. Numéro de série SN 14J143G SR 1041746 CSE-P-225 SN 1114028. 	<p>"Bowl plastic shavings found in the centrifuge. Intervention for an over-speed issue".</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La revue du dossier de lot de la centrifugeuse concernée ne révèle pas d'anomalie. • Cause du signalement non identifiée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de traçabilité attestant que HAE a procédé à des demandes d'informations complémentaires et à des investigations visant à identifier la cause du défaut signalé (vitesse excessive de la centrifugeuse et particules de plastique) (<i>point 17</i>) ; • Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (<i>point 18</i>), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>.

Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

(6/8)

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué par l'EFS de Poitiers le 21/02/2014 à HAE, ainsi qu'à l'ANSM sous formulaire Cerfa. • Séparateur et set d'aphérèse en protocole UPP-CSDP. Ref 998CF-FP-SL. Lot XX13067. 	<p>Corps étranger dans une des poches de plaquettes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 27/02/2014 : HAE reçoit la poche impliquée dans l'évènement et confirme la présence d'une particule. • 2 antériorités de ce type relevées par HAE (en France et hors France). • L'expertise de la particule révèle qu'il s'agit d'une particule de bois dont l'origine se trouve probablement chez le fournisseur de poches, dénommé (société néerlandaise). • Le fournisseur a indiqué à HAE avoir reçu des réclamations de ce type 3 ans auparavant et ne plus avoir reçu de telles réclamations depuis. • 21/07/2014 : HAE communique à l'ANSM le rapport d'incident qui indique qu'il s'agit d'une particule de cellulose. • Cas évalué de non grave par HAE, sur la base des justificatifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> - "Product visually inspected and not transfused. The particulate was clearly visible and would not be transfused" ; - Taille de particule > taille des filtres qui est 170 µm. 	<p>Investigation incomplète de HAE, en l'absence de données relatives aux risques de présence de particules non visibles et de taille < 170 µm dans les poches de plaquettes, vis-à-vis des patients (point 19).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué par l'EFS de Poitiers le 18/07/2014 à HAE, ainsi qu'à l'ANSM sous formulaire Cerfa. • Séparateur et set d'aphérèse en protocole UPP-CSDP. Ref 998CF-FP-SL. Lot NN14016. 	<p>Particules noires dans la poche de plaquettes. Minuscules particules noires dans l'une des 2 poches CPA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HAE reçoit la poche impliquée dans l'évènement mais ne confirme pas la présence de particules, après avoir filtré le contenu de la poche sur un filtre en papier dont la porosité n'est toutefois pas indiquée. • 06/10/2014 : HAE communique à l'ANSM le rapport d'incident qui ne confirme pas la présence de particules. • Cas évalué de non grave par HAE. 	<p>Investigation incomplète de HAE, en l'absence de données relatives (point 20) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • à la porosité du filtre utilisé pour expertiser la poche de plaquettes ; • aux risques de présence de particules dont la taille serait inférieure à la porosité du filtre.

Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

(7/8)

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
	<ul style="list-style-type: none"> Cas communiqué par l'EFS Ile-de-France (HEGP) le 15/09/2015 à HAE, ainsi qu'à l'ANSM sous formulaire Cerfa. Set d'aphérèse (poches à plaquettes + filtre) utilisé en protocole CSDP. Ref 998CF-FP-SL. Lot SS15013. 	<ul style="list-style-type: none"> GB (globules blancs) hors norme (donc risque receveur). Antériorités : <ul style="list-style-type: none"> - 1 cas en Juin 2015 ; - 2 cas en Juillet 2015 ; - 1 cas en août 2015. 	<ul style="list-style-type: none"> Cause du défaut signalé non identifiée car DMU non retourné. Un rapport d'évaluation (<i>Impact Assessment</i> réf. QFA001862) établi par HAE fait état d'un pic de réclamations concernant des taux de GB résiduels trop élevés, avec la référence de filtre LRFXL, dont le niveau d'occurrence est qualifié de majeur ("<i>Significance Level Major</i>"). En conséquence, un personnel technique HAE s'est rendu sur le site de l'EFS concerné et a sensibilisé les utilisateurs sur la procédure de filtration des plaquettes. 	<p>Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (<i>point 21</i>), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>.
	<ul style="list-style-type: none"> Cas communiqué par l'EFS d'Evreux le 12/11/2015 à HAE. Séparateur et set d'aphérèse en protocole UPP-A1. 	<p>Incident survenu le 05/11/2015.</p> <p>Bruit de bol dans la centrifugeuse lors du prélèvement. Particule observée dans la centrifugeuse, au niveau de la partie haute du bol.</p>	<ul style="list-style-type: none"> L'analyse faite par HAE du DMU retourné confirme la présence d'une particule en céramique, mais indique que cette particule ne peut pas provenir du joint du bol car ce joint est intact. Origine de la particule non identifiée. HAE émet l'hypothèse d'une contamination possible en production. Cas non déclaré à l'ANSM par HAE. 	<p>Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (<i>point 22</i>), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>.

Annexe 1 Non conformités relevées lors de la revue des cas individuels de réclamations et de MV.

(8/8)

Références de cas	Sources de signalements et dispositifs impliqués	Résumés et points clés des narratifs dans la documentation des cas	Evaluations et actions conduites par HAEMONETICS (HAE)	Non conformités relevées
	<ul style="list-style-type: none"> • Cas communiqué par l'EFS de Bois-Guillaume le 28/11/2016 à HAE. • Séparateur et set d'aphérèse en protocole UPP-A1. 	<p>Incident survenu le 08/11/2016.</p> <p>Bol non rendu et conservé. Produit plasma détruit. Petits fragments de plastique retrouvés dans le puits de la centrifugeuse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La revue du dossier de lot du DMU concerné ne révèle pas d'anomalie. • L'analyse faite par HAE du DMU retourné relève une fuite de sang au niveau de la tête du bol et une hauteur du bol hors de ses spécifications. • Origine des fragments de plastique non identifiée. • Rapport Réf. HRA100399 d'évaluation des risques liés aux fuites de bols en aphérèse établi par HAE : en référence 33 de ce rapport d'inspection • Cas non déclaré à l'ANSM par HAE. 	<p>Absence de justificatif documenté d'évaluation de la reportabilité de ce cas à l'ANSM (<i>point 23</i>), au regard des critères européens (Meddev 2.12/1 point 5.1.1) de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Causalité (imputabilité)</u> du DM impliqué (causalité démontrée ou possible ou exclue) ; - <u>Gravité</u> de l'évènement en regard des critères de dégradation grave de l'état de santé ; - <u>Risque patients</u>.