

Saint-Denis, le 21 JUIL. 2017

Direction de l'inspection

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

Dossier suivi par :

Code : di_ins001_m01_LT05_v03

Réf. : LC3 INSEVI INSMAR-24042017-Haemonetics-17IMV015

2017072100099 -

Lettre recommandée avec accusé de réception

Monsieur ,
Directeur Affaires réglementaires
et Assurance Qualité Europe,
HAEMONETICS S.A.
P.O. Box 262,
Rue des Fléchères 6,
1274 Signy-Centre
Suisse.

Monsieur,

En application des articles L. 5311-1, L. 5313-1 et R. 5212-1 à R. 5212-3 du code de la santé publique français (CSP) et sur autorisation de l'autorité suisse SWISSMEDIC en date du 5 avril 2017, |
inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ont réalisé du 24 au 28 avril 2017 une mission d'inspection sur le site de l'établissement HAEMONETICS S.A. situé P.O. Box 262, Rue des Fléchères 6, 1274 Signy-Centre en Suisse, dont vous êtes le Directeur Affaires réglementaires et Assurance Qualité Europe.

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

Vous trouverez ci-joint copie du rapport final établi à la suite de cette mission.

Il ressort de cette inspection que des écarts et des remarques notifiés dans le rapport préliminaire d'inspection n'ont pas reçu de réponses satisfaisantes ou acceptables de votre part. Les éléments insuffisants de vos réponses sont précisés dans le rapport final de cette inspection.

En conséquence, je vous demande de mettre en place les actions correctives et préventives nécessaires ou de compléter ces actions. Je vous demande de me transmettre, dans les meilleurs délais, des réponses précises aux points précités, incluant, le cas échéant, les engagements correspondants.

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

La Directrice adjointe de la
Direction de l'inspection

DIRECTION DE L'INSPECTION

Pôles Inspection des essais et des vigilances et Inspection en Surveillance du marché
Dossier suivi par :

Réf : C3 INSEVI INSMAR-24042017-Haemonetics-17IMV015

RAPPORT FINAL D'INSPECTION RÉSUMÉ

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

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

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

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

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

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

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

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

Rectificatifs portés dans le courrier accompagnant le dossier de réponse au rapport préliminaire d'inspection

Deux rectificatifs portés dans le courrier accompagnant le dossier de réponse au rapport préliminaire d'inspection appellent les commentaires suivants :

1. Le site HAEMONETICS France a été transféré à Limonest (69) en 2016 et non en 2014.

→ Rectificatif noté, bien que :

- La date de ce transfert telle qu'indiquée dans le rapport préliminaire d'inspection est celle qui a été précisée puis confirmée oralement (donc à deux reprises) par le personnel HAEMONETICS S.A. lors de l'inspection ;
- HAEMONETICS S.A. ne fournisse pas, dans son dossier de réponse au rapport préliminaire d'inspection, de document attestant de cette date de transfert.

2. Le sous-traitant *_____* « effectue des réparations pour les *_____* et *_____* et de la remise à neuf pour toutes nos machines à l'exception des machines de l'EFS en France et ne fait aucune remise à neuf des pièces détachées ».

→ Rectificatif noté, bien que :

- Le personnel HAEMONETICS S.A. ait déclaré lors de l'inspection que les opérations de réparations et de remise à neuf de dispositifs médicaux et de 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 et que ces opérations sont actuellement réalisées par le *_____*
- Le contrat passé avec le partenaire *_____* (en référence 7 du rapport préliminaire d'inspection) indique en Annexe " *Exhibit I* " point 1 " *Services to be provided* " (page 3) : " *The Parties have agreed that the Services will include the following: (...). To perform inspection, decontamination disassembly/assembly, **Component** change **and or upgrades** and Quality inspection (...)* " ;

- La société HAEMONETICS S.A. a bien fait procéder à des opérations de remise à neuf de pièces détachées sur les dispositifs qu'elle commercialise, considérant notamment :
- Les 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 (en référence 9 du rapport préliminaire d'inspection) qui indiquent au point 4.6.3 "Disponibilité des pièces détachées" dernier alinea : " Du fait de l'ancienneté des séparateurs de cellules MCS®2p, MCS®3p, Haemonetics n'est plus en mesure de garantir la disponibilité des pièces détachées de ces équipements. Toutefois, si une pièce détachée pour ce type d'appareil se trouvait obsolète, Haemonetics sera en mesure de fournir une pièce reconditionnée moyennant une remise de 25% sur le tarif en vigueur " ;
 - La procédure HAEMONETICS « SOP2007 rev AE1 – Spare Part Management » (en référence 34 du rapport préliminaire d'inspection) qui formalise des opérations de réparations de pièces détachées ;
 - La réponse fournie à la remarque R12 majeure notifiée dans le rapport préliminaire d'inspection, qui indique qu'une pièce de numéro de série N25038, s'agissant d'une carte-mère donc d'une pièce détachée de dispositif médical, a été reconditionnée et incluse dans l'accord à l'amiable avec l'EFS , envoyée de Braintree au Centre Technique Européen le 27/02/2009 (HAEMONETICS France à cette époque), puis livrée à l'EFS le 27/02/2012.

Portefeuille de dispositifs médicaux

- R1 La société HAEMONETICS S.A. devrait vérifier, auprès du fabricant légal que la certification CE des dispositifs médicaux qu'elle commercialise en tant que distributeur pour le compte de ce fabricant sera renouvelée à l'issue de sa date d'expiration le 24/05/2017.
- **Réponse non satisfaisante**, dans la mesure où elle n'atteste pas que la certification CE des dispositifs médicaux que commercialise HAEMONETICS S.A. en tant que distributeur pour le compte du fabricant légal a été renouvelée à l'issue de son expiration le 24/05/2017, le document fourni en réponse étant un certificat ISO 13485 délivré au fabricant et non un certificat CE renouvelé.

Système de Management de la Qualité (SMQ) et archivage

- R2 La société HAEMONETICS S.A. devrait prendre les dispositions nécessaires, avec le siège du groupe, pour compléter la procédure de gestion des compétences et des formations du personnel (SOP11.01 Rev AS QSO106598), de sorte que celle-ci prévoit :
1. La formation du personnel en charge de la gestion des réclamations et de la 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.
- Réponse notée, s'agissant des engagements de :
- Mettre à jour les plans de formation du personnel intervenant en MV pour le 31/08/2017, de sorte que ces plans de formation incluent le référentiel européen Meddev 2.12/1 ;
 - Réaliser une formation sur les risques produits pour le 30/12/2017, à l'attention des responsables qualité produits.

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

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).
2. La procédure de MV indique que les signalements de MV attendus (« *expected and foreseeable side effects* ») ou dont la probabilité de dégradation grave de l'état de santé des patients et utilisateurs est négligeable (« *negligible likelihood of occurrence of death or serious deterioration in state of health* ») peuvent ne pas être déclarés aux autorités compétentes concernées, contrairement à la réglementation européenne applicable aux dispositifs médicaux qui dispose que les EIGs doivent être immédiatement déclarés aux autorités compétentes concernées, sans exclusion des cas de MV attendus ou des cas de MV dont la probabilité de dégradation grave de l'état de santé des patients et utilisateurs est négligeable.

→ Point 1 :

- Dont acte, s'agissant des engagements pour que soient effectives au 31/08/2017 :
 - Une ré-évaluation des risques liés aux particules, aux bols bruyants et aux fuites sur les dispositifs non détectés par des alarmes, avec mise à jour des analyses de risques par famille de produits ;
 - L'intégration de ces risques dans la liste des événements à risque portée dans la procédure de réclamations (SOP04.01) ;
- **Réponse toutefois non satisfaisante**, en l'absence d'engagement précis pour que l'évaluation des risques liés aux particules relevées dans les dispositifs intègre la taille, la composition et la localisation des particules.

→ Point 2 : Réponse acceptable, compte tenu de l'engagement de mettre à jour de la procédure de MV (SOP04.06) pour le 31/08/2017, de sorte que celle-ci intègre les signalements de MV attendus et ceux dont la probabilité de dégradation grave de l'état de santé des patients et utilisateurs est négligeable, parmi les signalements reportables aux autorités compétentes concernées.

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

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

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

→ Réponse notée, s'agissant de l'engagement de créer tous les mois des rapports de CAPAs, à compter du 01/08/2017, pour revoir leur statut et déterminer les délais d'actions associés.

Il est toutefois rappelé que les procédures de gestion des actions correctives et préventives (SOP01.03 et/ou SOP2501) doit(vent) être mise(s) à jour en conséquence, de sorte que ces dispositions y soient formalisées.

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

→ **Réponse non satisfaisante**, dans la mesure où :

- Le chapitre 5.7 de la procédure de rappels de dispositifs médicaux (SOP04.04) mise à jour, jointe au dossier de réponse, indique " *Haemonetics' European Regulatory Affairs group will have the responsibility of notifying the Competent Authority (CA) of each member state in which the recall is being conducted. Competent Authorities should be notified of a serious public health threat immediately, but not later than 2 calendar days after becoming aware of the event. Notification of a recall due to a death or unanticipated serious deterioration in a state of health should also be made immediately, but not later than 10 calendar days after becoming aware of the event. It is recommended that when possible, a draft of the recall notice should be provided to the CA before it is sent to affected customers. It may take up to 48 hours to receive feedback on the draft from the CA* " ;
- Cette procédure n'indique donc toujours pas 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, quel que soit le caractère attendu ou inattendu du cas, comme le prévoit la réglementation ¹ applicable aux dispositifs médicaux.

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

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

→ **Réponse non satisfaisante**, en l'absence d'engagement pour que l'instruction de surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux soit complétée sur les points notifiés en R6 et considérant notamment que :

- Les processus de management des risques, d'analyse des risques et de CAPA/FSCA, tels qu'évoqués en réponse, ne sont pas suffisants pour pouvoir se substituer à un rapport de surveillance consolidé depuis la première commercialisation de chaque catégorie de dispositifs médicaux ;
- Les processus mis en œuvre ne se sont pas révélés satisfaisants en matière de gestion des risques liés aux signalements de particules relevées dans les dispositifs (déclinant notamment les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules), de bruits de centrifugeuses et/ou de fuites, vu l'écart E1 point 1 notifié lors de l'inspection.

¹ L'annexe II point 3.1 de la Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux, indique " *Obligation for the manufacturer to notify the competent authorities of the following incidents immediately on learning of them :*

(i) *any malfunction or deterioration in the characteristics and/or performance of a device, as well as any inadequacy in the instructions for use which might lead to or might have led to the death of a patient or user or to a serious deterioration in his state of health ;*

(ii) *any technical or medical reason connected with the characteristics or performance of a device leading for the reasons referred to in subparagraph (i) to systematic recall of devices of the same type by the manufacturer "*.

Organisation du personnel

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

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

Interfaces et contrats

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

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

→ Réponse non satisfaisante dans la mesure où :

- Elle indique " *Le contrat interentreprises liant Haemonetics France et Haemonetics S.A. sera revu afin de soit inclure les recommandations ci-dessus dans le corps du contrat, ou alors d'établir un Accord Qualité de Distributeur (Quality Distributor Agreement) comme c'est le cas avec d'autres contrats de distribution qui ne sont pas internes au groupe Haemonetics* " ;
- Elle ne garantit pas l'intégration des points notifiés en R8, en cas d'*Accord Qualité Distributeur*.

Maîtrise de la conception et de la fabrication

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

Fabricant : HAEMONETICS USA

E2 Majeur

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

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

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

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

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

→ Réponse notée :

- HAEMONETICS confirme que les processus de fabrication étaient qualifiés/transférés avec un Cpk historique basé sur des taux d'acceptabilité de données de production et des réclamations.
- Après avoir détecté le problème, HAEMONETICS a mis en place des mesures provisoires (contrôle à 100 % des bases de bol avec un gabarit et modification du processus pour rester dans une fourchette plus resserrée de la spécification de dimension).
- Une action corrective a été réalisée avec mise à jour du moule de la base du bol (notification de modification ingénierie libérée le 24 avril 2017 selon ECO109707 et Cpk pour le diamètre selon le rapport TR-VAL-102463).
- Mise en place effective en production de la modification des spécifications de tolérance du moule de la base du bol implémentée le 24 avril 2017.
- Mise à jour des instructions de fabrication avec contrôle de correspondance entre les corps de bol et les cavités prévue le 31 août 2017.

Ces éléments établissent, qu'à la date de l'inspection, ces dispositions n'avaient pas été prises et en conséquence l'écart E2 majeur est confirmé dans la mesure où la garantie n'était pas apportée.

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

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

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

Fabricant : HAEMONETICS Signy (Suisse).

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

→ Réponse notée :

- HAEMONETICS va mettre en place un plan pour identifier les paramètres critiques pour la qualité pour mise en place dans le contrôle des processus statistiques.

Finalisation le 31 août 2017.

- Pour le cas spécifique des hauteurs de bol (ANNEX E3.1 – FIND004089), HAEMONETICS a fait une root/cause analyse et conclut que pour 2 paramètres de composants (hauteur du dôme de blindage & hauteur de la couronne d'étanchéité), si ces 2 paramètres sont en dehors des spécifications en même temps, il peut y avoir génération de bruit. Or, ces deux paramètres ne sont pas contrôlés. Création d'un mémo pour réaliser ces contrôles pour les livraisons à venir. Le résultat de cette surveillance par rapport à la capacité du bol à répondre au test OHSG déjà en place déterminera l'exigence d'un contrôle d'acceptation.
- Implémentation de processus additionnels de contrôles (inspection et contrôle statistique des processus) – échéance au 20 Décembre 2017.
- Surveillance des paramètres critiques identifiés et vérification que les échantillons à l'origine des réclamations soient contrôlés pour s'assurer qu'ils répondent aux spécifications. Echéance Mars 2018.

Il est à noter que l'ensemble de ces actions préventives et correctives doivent être mises en place au plus vite afin de garantir la conformité des produits mis sur le marché. En effet, les échéances proposées du 20 décembre 2017 et de mars 2018 ne sont pas appropriées.

Documents de transfert de site de production

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

- Réponse notée : L'information sur la réalisation globale du plan de validation n'a pas été tracée dans un résumé final. Mise à jour du plan de validation incluant les étapes et le calendrier des actions réalisées pour le 20 décembre 2017. Toutefois, le délai proposé n'est pas acceptable.

Analyses des risques

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

→ Réponse non satisfaisante :

- Mise à jour de l'analyse de risque en cours (DCN104996) afin de refléter le risque de bol non conforme et entraînant un retard dans la procédure. 30 juin 2017
- Revue de la procédure de contrôle de la conception SOP15.15 avec inclusion des changements de conception liés à un risque. 21 juillet 2017
- Le risque de particules a été inclus dans l'analyse de risque de Cell Saver Elite RISK-HA-3000 rev.AU sous le "ID Risk" :
 - *4.2 caillots dans le produit
 - *4.6 exposition aux particules étrangères
- Le risque particulière a été traité dans l'analyse de risque de MCS+ RISK-HA-9000 rev.AS sous la dénomination :
 - *6.1 à 6.17 Perte de produit causé par les caillots sanguins
 - *7.1 embolie pulmonaire due aux caillots sanguins
 - *13.9 alloimmunisation avec globules rouges, globules blancs

Cependant, HAEMONETICS évoque, en réponse au rapport préliminaire, la section 14 faisant état du risque de perfusion de particules non biocompatibles, laquelle n'apparaît pas dans l'analyse de risque de MCS+ RISK-HA-9000 rev.AS. En effet, seule la section 14.1 y est répertoriée faisant référence à la réponse immune dans le cas de toute transfusion et non pas du risque de perfusion de particules non biocompatibles.

- L'analyse bénéfice/risque indique que le risque particulière est acceptable.

Cependant, cette analyse n'a pas été fournie par HAEMONETICS.

- Elaboration d'une revue de la littérature clinique pour le 31 août 2017.

En conséquence, l'évaluation du risque liée à la contamination particulière des produits sanguins, telle que présentée dans la réponse apportée par la société HAEMONETICS, d'une part ne prend pas en compte le risque de perfusion de particules non biocompatibles, d'autre part n'apporte toujours pas de réponse documentée sur l'évaluation du risque lié à la présence de particules quelle que soit leur taille et plus particulièrement dans le cas de particules < 170 microns.

La réponse n'est pas satisfaisante, dans l'attente de la transmission par HAEMONETICS des éléments attendus par l'ANSM et de l'analyse de ces derniers dans le cadre du dossier concernant la présence de particules, traité par le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire de l'ANSM (CSST).

Gestion des modifications

E5 La procédure SOP01.05 REv BB n'indique pas de manière explicite que lorsqu'une modification importante du système de qualité ou de la gamme des produits couverts est transmise à l'organisme notifié, ce dernier doit notifier au fabricant la décision de son évaluation sur la garantie que les produits satisfont aux dispositions de la directive 93/42/CEE, ceci impliquant que le fabricant ne peut pas mettre sur le marché un dispositif qui ne répondrait plus à cette exigence réglementaire. Par ailleurs, la revue complète des procédures suivies et des évaluations menées concernant les modifications de tolérance susmentionnées devra être transmise à l'ANSM (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Annexe II chap. 3.4).

→ **Réponse non satisfaisante** : l'écart portait sur la procédure et de manière générale sur l'absence d'indication sur le fait que l'ON doit notifier au fabricant la décision de son évaluation avant la mise sur le marché de dispositif(s) ayant fait l'objet de toute modification substantielle.

Par ailleurs, un rapport de toutes les modifications des tolérances pour le CSE-P-225 et le 782HS-P-SL doit être fourni avant le 31 Août 2017.

Stérilisation

E6 Majeur

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

→ **Réponse non satisfaisante** : la réponse spécifie que la mesure du poids d'EtO [redacted] varie suivant la composition de la charge et donc n'est pas prise en compte pour le contrôle du déroulement du processus de stérilisation. Ainsi, la société HAEMONETICS indique dans sa réponse que seuls les paramètres de pression et de concentration en gaz EO sont contrôlés durant le procédé de stérilisation. Toutefois, les documents transmis TR-STR-100479 TPR123802 de juin 2016 ne permettent pas de connaître la gamme de concentration d'EO validée, dans la mesure où seule une gamme de concentration de [redacted] et un paramètre attendu de [redacted] y sont mentionnés alors que le résultat est de [redacted] pour le demi cycle [redacted]. Les paramètres issus de la validation du procédé de stérilisation, et ce pour le cycle complet, ne sont toujours pas identifiés notamment en ce qui concerne la gamme de concentration avec les limites supérieures et inférieures acceptables. Il s'entend que ces paramètres doivent ensuite être reproductibles pour chaque cycle de stérilisation de routine pour une charge validée.

Gestion des réclamations et de la matériovigilance (MV)

E7 Majeur

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

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

6. Considérant que HAEMONETICS S.A. a clôturé un cas de MV portant sur des difficultés d'installation d'un lot (0316076) de bol intégré au kit d'autotransfusion CELL-SAVER ELITE® (diamètre de la base du bol supérieur à celui de la centrifugeuse), rendant impossible le fonctionnement normal de la centrifugeuse, malgré les investigations qui révèlent que l'action corrective et préventive visant à prévenir la récurrence de ce cas (CAPA référencée CA101500 portant sur une modification de conception du moule, une modification du diamètre du bol, une modification du procédé de soudage du bol et un renforcement des contrôles du bol en production) est insuffisamment efficace (Annexe 1 point 7 du rapport préliminaire d'inspection).

→ Points 1 et 2 : Réponse notée, s'agissant des engagements de prendre désormais en compte la *causalité* (imputabilité) des dispositifs médicaux et la *gravité* des cas de MV tels que ceux notifiés en Annexe 1 (points 1, 2, 4) du rapport préliminaire d'inspection (difficultés d'installation de bols, bols bruyants ou endommagés, susceptibles d'entraîner un retard de prise en charge des patients), dans les critères de reportabilité portés en Annexe A de la procédure de réclamations (SOP04.01) à compter du 31/08/2017.

Il est toutefois rappelé, vu la réponse fournie, que l'absence de retour des dispositifs impliqués dans les cas signalés, pour évaluation, n'est pas de nature à exclure la causalité des dispositifs et ce d'autant plus que plusieurs unités des lots (1115101 et 0316076) impliqués dans les signalements notifiés en Annexe 1 du rapport préliminaire d'inspection ont été identifiées comme défectueuses.

→ Point 3 :

• Dont acte, vu la réponse portée à l'écart E1 point 1, s'agissant des engagements pour que soient effectives au 31/08/2017 :

- Une ré-évaluation des risques liés aux particules, aux bols bruyants et aux fuites, avec mise à jour des analyses de risques par famille de produits ;
- L'intégration de ces risques dans la liste des événements à risque portée dans la procédure de réclamations (SOP04.01).

• **Réponse toutefois non satisfaisante**, en l'absence d'engagements pour que :

- HAEMONETICS S.A. dispose désormais systématiquement d'un 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 notifiés au point 3 a) ;
- L'évaluation de cette reportabilité intègre, pour ce qui concerne les cas de particules relevées dans les dispositifs, les risques associés à la taille, à la composition et à la localisation des particules.

→ Point 4 a) :

• Dont acte pour ce qui concerne l'engagement de réaliser au 31/08/2017 une formation auprès des personnes en charge des réclamations, pour les sensibiliser à la démarche de demandes et de relances pour obtenir des informations complémentaires et le retour des DMs impliqués dans les cas signalés ;

• **Réponse non satisfaisante** en l'absence d'engagement pour que cette formation inclut l'ensemble du personnel susceptible de recevoir une réclamation ou un signalement de MV, c'est-à-dire également les personnels commerciaux (vendeurs) et techniques (intervenants de maintenance FSE).

→ Point 4 b) : Réponse notée, compte tenu des engagements pour que soient effective, au 31/08/2017, une mise à jour des analyses de risques liés aux particules, intégrant la taille des particules, leur composition et leur localisation.

HAEMONETICS S.A. doit également améliorer ses investigations en disposant systématiquement des données relatives à la porosité des filtres susceptibles d'être utilisés lors des expertises de dispositifs impliqués dans des signalements de particules, en l'absence d'engagement précis sur ce point.

→ Point 5 : **Réponse non satisfaisante**, dans la mesure où :

- Elle renvoie à la réponse à l'écart E9, lequel porte sur l'incomplétude du rappel de lots de bols associés au dispositif CELL SAVER ELITE®, initié le 14 avril 2016, sans rapport avec ce point 5 ;
- Aucun engagement n'est donc fourni pour que les rapports d'incidents communiqués par HAEMONETICS S.A. à l'ANSM fassent désormais l'objet d'une vérification de complétude et intègrent systématiquement une justification documentée de la nécessité ou non de mettre en œuvre une CAPA/FSCA, à la suite de chaque événement signalé.

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

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

E8 Majeur

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

1. HAEMONETICS France a déclaré en 2014, aux EFS et à l'ANSM, avoir accompli du 26/09/2014 au 24/10/2014 un programme de mise en conformité de l'ensemble du parc de dispositifs d'aphérese fonctionnant en protocole UPP dans les EFS, ce programme portant sur un paramétrage de ces dispositifs en protocole « UPP-A1 » et sur une formation du personnel de prélèvement à ce protocole. HAEMONETICS S.A. a toutefois présenté lors de l'inspection :

- les enregistrements (*en référence 24 du rapport préliminaire d'inspection*) n'attestant du paramétrage « UPP-A1 » que de 39 dispositifs sur les 92 concernés sur la période du 26/09/2014 au 24/10/2014, les enregistrements attestant du paramétrage du reste du parc de dispositifs installé étant en date de mars-avril 2017 (après que l'ANSM ait conduit des inspections dans des EFS en février et mars 2017, visant notamment à vérifier ce point), donc bien au-delà de la période de mise en conformité annoncée ;
- les enregistrements (*en référence 24 du rapport préliminaire d'inspection*) attestant de formations du personnel de prélèvement à ce protocole pour 16 sites de prélèvement sur les 20 sites concernés en 2014, tous ces enregistrements étant en date de mars-avril 2017, donc également bien au-delà de la période de mise en conformité annoncée.

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

2. Par courrier en date du 27/03/2012, le siège de l'EFS a demandé à HAEMONETICS France :
 - d'intégrer, dans les gammes de maintenance du parc de séparateurs PCS2 et MCS+ utilisés en aphaérese dans les EFS, un contrôle périodique de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol de ces dispositifs ;
 - de tracer ce contrôle dans les rapports de maintenance périodique.

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

- d'enregistrements attestant du contrôle périodique, depuis 2013, de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol des séparateurs PCS2 et MCS+ utilisés en aphaérese dans les EFS ;
 - de données sur les risques qui pourraient résulter de défauts de hauteur des couvercles et de concentricité du réceptacle précités.
3. HAEMONETICS S.A. ne peut apporter la démonstration d'une surveillance exhaustive des actions correctives, préventives et de mise en conformité du parc de dispositifs installé, dans la mesure où les actions qui précèdent (points 1 et 2) ne figurent pas dans la liste des actions ouvertes par HAEMONETICS depuis le 1^{er} janvier 2011 (clôturées et non clôturées), concernant les dispositifs médicaux mis sur le marché en France.

- Point 1 : Réponse acceptable, compte tenu :

- Des actions curatives réalisées à ce jour, vu :
 - La mise en conformité complète du parc de dispositifs d'aphérese fonctionnant en protocole UPP dans les EFS, vu le paramétrage de ces dispositifs en protocole « UPP-A1 » ;
 - La formation de l'ensemble du personnel de prélèvement des EFS à ce protocole, considérant :
 - que le site d'Auxerre n'utilise plus le protocole « UPP-A1 » ;
 - les enregistrements de mai à juin 2017, qui attestent de formations du personnel des sites de prélèvements de Brive, La Rochelle et La Réunion, au protocole « UPP-A1 » ; Il est toutefois signalé que les enregistrements de formation du personnel du site de La Réunion (en dates des 03 et 04/05/2017) ne comportent pas de signature, telle qu'attendue dans la rubrique « Contact client » ;

- Des actions préventives prévues pour prévenir la récurrence des non-conformités ainsi notifiées, vu :
 - La réponse fournie au point 2, pour ce qui concerne les activités de maintenance, s'agissant des engagements de réaliser pour le 30/11/2017 :
 - une revue complète des activités de maintenance et de leur traçabilité (enregistrements) ;
 - une mise à jour de la procédure de gestion des demandes de services (SOP2006) en conséquence.
 - La mise à jour de la procédure « *Customer and Education* » (SOP04.13), laquelle prévoit au chapitre 5.4 la traçabilité des formations réalisées.

➔ Point 2 : **Réponse non satisfaisante**, en l'absence :

- d'engagement pour que soit réalisé le contrôle périodique de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol des séparateurs PCS2 et MCS+ utilisés en aphérèse dans les EFS ;
ou
- de justificatif d'absence d'un tel contrôle, sur la base de la démonstration d'absence de risques associés à des défauts de hauteur des couvercles et de concentricité du réceptacle du bol.

➔ Point 3 : Réponse notée pour ce qui concerne l'engagement d'intégrer, pour le 31/08/2017, le paramétrage du protocole « *UPP-A1* » dans la liste des actions ouvertes par HAEMONETICS.

Rappels de lots

E9 Majeur

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

➔ Réponse satisfaisante, compte tenu :

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

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

Examen systématique des données acquises post-commercialisation

R11 Majeure

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

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

- Point 1 : **Réponse non satisfaisante**, compte tenu de son caractère peu intelligible et en l'absence d'engagement pour que chaque catégorie ou groupe de dispositifs fasse l'objet d'un rapport de surveillance post-commercialisation intégrant une consolidation de l'ensemble des données de surveillance recueillies depuis la première mise sur le marché.
- Point 2 : **Réponse non satisfaisante**, compte tenu de son caractère peu intelligible et en l'absence d'engagement clair pour que soit réalisée l'analyse des signalements de bruits de bols et de particules, déclinant notamment les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules, la réponse fournie se limitant à indiquer « *Les rapports post-production des dispositifs CSE et aphérèse vont être revus ainsi que les procédures du risque afin de déterminer si les « escalations » appropriées ont été faites et capturées dans les rapports post-production* ».
- Point 3 : Réponse acceptable, compte tenu de :
 - a) La soumission du protocole UPP-A2 à l'ANSM ;
 - b) L'engagement de réaliser, pour le 31/08/2017, une analyse comparative des cas de réclamations et de MV relevés sur les dispositifs d'aphérèse fonctionnant en protocole C-SDP et sur les dispositifs fonctionnant en protocole UPP.

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

R12 Majeure

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

→ **Réponse non satisfaisante**, en l'absence :

- de traçabilité des bordereaux de livraison des centrifugeuses de numéros de séries 2907, 2853, 2514 et de la carte-mère de numéro de série CO91128308 ;
- de traçabilité des certificats de contrôle attestant de la conformité des centrifugeuses de numéros de séries 2907, 2853, 2514 et des cartes-mères de numéros de séries CO91127943, CO91128308 et N25038 (cette dernière ayant été déclarée comme reconditionnée) ;
- de proposition d'action pour que HAEMONETICS S.A. dispose désormais systématiquement des factures ascendantes de ses fournisseurs et des certificats de contrôle attestant de la conformité des pièces détachées contenues dans les dispositifs médicaux installés chez ses clients.

II. CONCLUSION DÉFINITIVE DES INSPECTEURS

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

Il ressort de cette inspection que des écarts et des remarques notifiés dans le rapport préliminaire d'inspection n'ont pas reçu de réponses satisfaisantes ou acceptables. Il s'agit

- des écarts E2 majeur, E3 et des remarques R2, R4, R10, pour lesquels les actions correctives et préventives proposées en réponse doivent être complétées ou restent à mettre en place de manière effective, notamment pour ce qui concerne :
 - ❖ Les contrôles de correspondance entre les corps de bol et les cavités (E2 Majeur) ;
 - ❖ L'implémentation de processus additionnels de contrôles (inspection et contrôle statistique des processus) et la surveillance des paramètres critiques identifiés avec une vérification du contrôle des échantillons à l'origine des réclamations (E3) ;
 - ❖ La mise à jour du plan de validation du transfert de site incluant les étapes et le calendrier des actions réalisées (R10) ;
 - ❖ Les procédures de gestion des actions correctives et préventives (CAPAs/FSCAs) qui doivent préciser les dispositions mises en œuvre en matière de surveillance régulière des statuts ouvert/clôturé des CAPAs/FSCAs, afin notamment de réduire le risque que de telles actions restent ouvertes et non traitées sur des durées indéterminées (R4) ;

- des écarts E1, E4, E5, E6 majeur, E7 majeur, E8 majeur et des remarques R1, R5, R6, R8, R11 majeure et R12 majeure, auxquels les réponses apportées ne sont pas satisfaisantes, ces écarts et remarques devant donc faire l'objet dans les meilleurs délais d'actions correctives et/ou préventives adaptées, notamment pour ce qui concerne :
 - ❖ Les procédures de réclamations et de MV utilisées par HAEMONETICS S.A qui n'intègrent pas d'évaluation des risques liés aux signalements de particules relevées dans les dispositifs médicaux en déclinant les risques selon la taille, la composition et la localisation des particules (E1 point 1) ;
 - ❖ L'incomplétude des analyses de risques, lesquelles doivent aussi tenir compte des éléments demandés par l'ANSM dans le cadre de la gestion du dossier par le CSST (E4) ;
 - ❖ La procédure de gestion des modifications qui n'indique pas clairement que le fabricant ne peut pas mettre sur le marché un dispositif ayant fait l'objet de modification(s) substantielle(s) sans l'accord préalable de l'organisme notifié (E5). Par ailleurs, un rapport de toutes les modifications des tolérances pour le CSE-P-225 et le 782HS-P-SL doit être fourni avant le 31 Août 2017 ;
 - ❖ Les paramètres de stérilisation des dispositifs médicaux qui ne sont pas satisfaisants (E6 majeur) ;
 - ❖ La gestion non satisfaisante de cas de réclamations et de MV survenus en France :
 - en l'absence d'engagements pour que (E7 majeur point 3) :
 - HAEMONETICS S.A. dispose désormais systématiquement d'un 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 de reportabilité ;
 - L'évaluation de cette reportabilité intègre, pour ce qui concerne les cas de particules relevées dans les dispositifs médicaux, les risques associés à la taille, à la composition et à la localisation des particules ;
 - Vu l'incomplétude de certaines investigations dans le cadre de signalements de MV (E7 majeur point 4) ;
 - En l'absence d'engagement pour que les rapports d'incidents communiqués par HAEMONETICS S.A. à l'ANSM fassent désormais l'objet d'une vérification de complétude et intègrent systématiquement une justification documentée de la nécessité ou non de mettre en œuvre une CAPA/FSCA, à la suite de chaque événement signalé (E7 majeur point 5) ;
 - ❖ La gestion non satisfaisante 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 (E8 majeur point 2), en l'absence :
 - d'engagement pour que soit réalisé le contrôle périodique de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol des séparateurs PCS2 et MCS+ utilisés en aphérèse dans les EFS ;
 - ou
 - de justificatif d'absence d'un tel contrôle, sur la base de la démonstration d'absence de risques.
 - ❖ La surveillance post-commercialisation des dispositifs médicaux qui n'est pas satisfaisante (R6 et R11 majeure), considérant notamment que chaque catégorie ou groupe de dispositifs ne fait pas l'objet d'un rapport de surveillance intégrant :
 - Une consolidation de l'ensemble des données de surveillance recueillies depuis la première mise sur le marché, afin de permettre l'identification de signaux émergents potentiels ;
 - 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 ;
 - ❖ Les opérations non satisfaisantes de réparations, de remise à neuf et de remise en circulation de pièces détachées contenues dans les dispositifs médicaux installés chez les clients, en l'absence de bordereaux de livraison et de certificats de contrôle attestant de la conformité de pièces détachées (R12 majeure).

En conséquence, compte tenu des réponses apportées aux écarts et remarques notifiés à la suite de cette inspection et de l'absence de résolution complète de ces non conformités, il apparaît nécessaire de placer les activités de la société HAEMONETICS S.A. sous une surveillance renforcée visant à vérifier la résolution complète de ces non conformités.

Saint-Denis, le 3 juillet 2017.

x

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