

## E1 (FIND004087) - Declaration to authorities:

The complaints procedure (SOP04.01 Rev BM QSO107150) and MV procedure (SOP04.06 Rev AH QSO104487) used by HAEMONETICS S.A. present inadequacies that entail a risk that serious incidents or risks of serious incidents in MV (SAIs) will not be declared to the competent authorities in question inasmuch that:

1. These procedures do not include the review of risk criteria related to the reporting of:
  - particles revealed in devices, in particular defining risks based on the size, composition, and location of particles;
  - the noise of centrifuges and/or leaks that are not secured by alarms (on tubes, bags, etc.).

### Haemonetics response:

In Haemonetics' complaint handling system, when a complaint is received it will be first evaluated against a list of events requiring a High Level Review (HLR) listed in annex A of the complaint management procedure (SOP04.01). When a HLR is triggered, then the reportability is evaluated according to the Compliance Program for the Medical Device Directive Vigilance system procedure (SOP04.06) and its associated forms (in particular SOPForm04.06.04 – Vigilance decision tree – see **annex E1.1**).

The list of defects in annex A of the complaint procedure that trigger a HLR stem from the various Hazard analysis done on the products.

Risks related to the presence of particles, bowl noise and leaks of the disposables and not detected by alarms (leaks in the centrifuge) will be re-evaluated (the Hazard Analysis RISK-HA-xxxx for the concerned equipment and disposables) and will be included in the criteria for reportability (escalation from a complaint to a HLR) depending on their severity. Appendix A of SOP04.01 will be updated.

Target Due Date: 31 August 2017

- **Acted**, given the commitment that the actions will be effective on 31/08/2017:
  - A re-evaluation of risks related to particulates, noisy bows and leaks on disposables not detected by alarms, with the update of the risk analysis by family of products;
  - Inclusion in the complaints procedure (SOP04.01) of these risks in the criteria for reportability;
- **Response nevertheless not satisfactory** in the absence of a precise commitment concerning the evaluation of risks related to particles found in products based on the size, composition and location of said particles.

### Update Haemonetics response:

Appendix A of SOP04.01 has been updated by including the following risk factors:

- Presence of particulates in the fluid path of the disposable and detected during or after the procedure. The evaluation of the HLR will be based on the size of the particulates, their composition and localization. Particulates found outside the fluid path are not within the scope as there is no risk for the particulates to reach the donor or the final products collected.
- Hearing loss/damaged due to noisy bowl. Our risk assessment consider the noisy bowls having a severity of serious whenever the level of 80dBA has been reached and could induce hearing loss/damaged. Therefore noisy bowls reported without any consequence on donor or user hearing will not lead to a HLR. If a sporadic or temporary noise is heard during a procedure, we have no reason to believe that this poses a risk for either the donor or the collected products.
- Leak not detected by alarms: The risks associated with this defect could be 1-contamination of the blood inside the fluid path which could reach the donor (sepsis risk from a bacterial contamination – this risk is already part of the Appendix A and we have added the link with disposable leaks); 2-excessive intra-vascular deficit leading to Hypotension – this risk has been added in the appendix A); 3-air infusion in the fluid path, this risk is already identified in the Appendix A).

See **annex E1.1a**

The commitment to evaluate the risks associated with particles found in product based on their size, composition and location is given in the response to E4 below.

2. The MV procedure indicates that the reporting of MV expected (“expected and foreseeable side-effects”) or for which the likelihood of the serious deterioration of the state of health of patients and users is negligible (“negligible likelihood of occurrence of death or serious deterioration in state of health”) are permitted to not be declared to the competent authorities in question, contrary to European regulations applicable to medical devices, which state that SIAs must immediately be declared to the competent authorities in question, not excluding cases of foreseen MV or cases of MV for which the likelihood of a serious deterioration in the state of health of patients and users is negligible.

Haemonetics response:

The MV procedure will be updated to indicate that reports of expected MV (“expected and foreseeable side-effects”) or for which the likelihood of the serious deterioration of the state of health of patients and users is negligible (“negligible likelihood of occurrence of death or serious deterioration in state of health”) will be reported to the concerned authorities.

Target Due Date: 31 August 2017

**Acceptable response** given the commitment to update the MV procedure (SOP04.06) by 31/08/2017 in such a way as to integrate the expected MV reports and those where the

probability of health degradation of the patients is negligible, alongside the reportable reports communicated to the concerned authorities.

**Updated Haemonetics response:**

The regional procedure – Compliance Program for the Medical Device Directive Vigilance system (SOP04.06) has been updated. See **annex E1.1b**.

## E1 (FIND004087) - Déclaration aux autorités :

### Inspection ANSM:

Les procédures de réclamations (SOP04.01 Rev BM QS0107150) et de MV (référéncée SOP04.06 Rev AH QS0104487) 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).

### Réponse Haemonetics:

Dans le système de gestion des réclamations d'Haemonetics, une première étape consiste à évaluer la réclamation d'après une liste d'évènements considérés comme à risque (Annexe A de la procédure de gestion des réclamations SOP04.01) et un HLR (High Level Review) sera ouvert. Lorsqu'un HLR est ouvert, la reportabilité de la réclamation est évaluée selon la procédure de vigilance SOP04.06 «Compliance Program for the Medical Device Directive Vigilance system » et un arbre décisionnel est complété (SOPForm04.06.04 – Vigilance decision tree – voir **annexe E1.1**).

La liste des évènements à risque de l'annexe A de la SOP04.01 provient des analyses de risques faites par famille de produits (PCS2, MCS+, ...).

Les risques liés à la présence de particules, au bol bruyant et aux fuites sur les dispositifs non détectés par des alarmes vont être réévalués (mise à jour des analyses de risques par famille de produits RISK-HA-xxxx) et seront inclus dans les critères de HLR dans l'annexe A de la SOP04.01 en fonction de leur sévérité.

Date prévue : 31 août 2017

- **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 évènements 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.

**Mise à jour réponse Haemonetics:**

L'annexe A de la SOP04.01 a été mise à jour en incluant les Risques suivants:

- Presence de particule(s) dans le circuit fluïdique du dispositif et détectée(s) pendant et après la procédure. L'évaluation du HLR sera basée sur la taille des particules, leur composition et localisation. Ceci ne s'applique pas aux particules trouvées en dehors du circuit fluïdique, dans la mesure où il n'y a aucune risque que ces particules soient infusées au donneur ou présentes dans les produits collectés finaux.
- Perte ou dommage de l'audition dû à un bruit de bol. Dans notre analyse de risque, seuls les bruits de bols supérieur à , pouvant entraîner une perte ou un dommage de l'audition et d'audition, ont une sévérité « Serious » et peuvent entraîner une perte ou un dommage de l'audition. Aussi, les bruits sans conséquence sur le donneur ou l'utilisateur n'entraîneront pas la création d'un HLR. Si un bruit est entendu au cours de la procédure et de façon sporadique, nous n'avons aucune raison de croire qu'il y ait un risque pour le donneur ou le produit collecté.
- Fuite non détectée par une alarme: les risques liés à ce défaut peuvent être 1-contamination du sang à l'intérieur du circuit fluïdique et pouvant atteindre le donneur ou le patient (risque déjà identifié dans l'annexe A de la SOP04.01: «sepsis risk to the donor, patient ... »); 2-Déficit du volume intra-vasculaire entraînant une Hypotension (risque rajouté dans l'annexe A de la SOP04.01); 3-infusion d'air dans le circuit fluïdique (risque déjà identifié dans l'annexe A de la SOP04.01: « Air infusion or the potential for air infusion »).

Se référer à l'**Annexe E1.1a**

L'engagement d'évaluer les Risques associés à des particules trouvées dans le produit selon leur taille, composition et localisation est indiqué en réponse E4.

**Inspection ANSM:**

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.

**Réponse Haemonetics:**

La procédure de vigilance SOP04.06 sera mise à jour pour indiquer 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 ») seront reportés aux autorités compétentes concernées.

Date prévue : 31 août 2017

**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.

**Mise à jour réponse Haemonetics:**

La procédure SOP04.06 a été mise à jour. Se référer à l'**annexe E1.1b**.

## E2 (major) FIND004088 - Process Qualification:

Absence of the initial qualification of the assembly of the bowl with limit dimensional values. The manufacturing process was deemed acceptable despite a transfer qualification report yielding a . Acceptance of a high OD dimension of in. While the high acceptance limit is in. These elements do not allow Haemonetics to demonstrate control of all design parameters for the CSE-P-225 disposable.

In effect, despite this qualification, a product recall of 12 lots was conducted for products manufactured between November 2015 and February 2016 due to non-conforming devices. Moreover, as there are no records that document the constraint of matching bowl bases and bodies in order to avoid out-of-tolerances assemblies, Haemonetics cannot demonstrate process control.

Lastly, Haemonetics must inform of the date at which the tolerance modification of the base of the bowl has been implemented.

### Haemonetics response:

Haemonetics current process allows legacy processes to be qualified/transferred with historical CpK based on acceptable rates from yields and complaint data. After this issue was identified, Haemonetics instituted 100% verification with a go-no/go fixture and modified process to run within a tighter range of the approved specification. This was done as an interim step while the final corrective action of updating the base mold was completed.

Engineering Change Notice ECO 109707 released on 24-Apr-2017 updated the specification on the 36403-00 base. With this update CpK's for OD now are in the range of as documented in test report TR-VAL-102463 section 7.5 (see **annex E2.1**). Manufacturing instructions will be updated for the practice of matching bowl bodies and cavities.

Expected completion 31-Aug-2017.

The tolerance modification was implemented on release of ECO 109707 on 24-April-2017.

### Noted response:

- Haemonetics confirms that the manufacturing process had been qualified/transferred with a historical CpK based on production acceptance criteria data and complaints.
- After detecting the problem, HAEMONETICS implemented interim measurements (100% inspection of the bowl bases with a gage and modified of the process to remain within a narrower range of the dimensional specification).
- A corrective action was implemented by updating the mold for the base of the bowl (engineering change notification released on April 24th, 2017 according to EC0109707 and CpK for diameter according to the report TR-VAL-102463).
- Effective implementation in production of the tolerance specifications modification of the bowl base mold on April 24, 2017.

- Updated production instructions to include matching between bowl bodies and cavities scheduled for August 31, 2017.

These factors establish that, at the time of the inspection, these provisions had not been in place and therefore the major finding E2 is confirmed to the extent that the guarantee was not provided.

**Updated Haemonetics response:**

Haemonetics validation procedure establishes a requirement that a process validation for new processes is accepted if the process capability ratio Cpk is greater than or equal to 1.33 and reject the lot if the process capability ratio is less than 1.33.

With the update of the specification on the 36403-00 base (see previous response) and the introduction of the 100% automatic inspection of the outer diameter of the welded bowl, it has been decided there is no need to match the bases to the body of the bowls. See step 8 of the manufacturing instruction for the 100% automatic inspection of the outer diameter of the welded bowl (**annex E2.2**) and the corresponding visual aid (**annex E2.3**).

## E2 (majeur) - Qualification des procédés :

### Inspection ANSM:

Dans ces conditions ( $Cpk < 1$ ), 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  $0.15$ , alors que la limite supérieure était fixée à  $0.10$ , 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 DM Us 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 Haemonetics:

Le processus actuel d'Haemonetics permet que les processus de fabrication antérieurs soient qualifiés/transférés avec un Cpk historique  $1.33$  basé sur des taux d'acceptabilité de données de production et des réclamations.

Après que le problème ait été détecté, Haemonetics a mis en place un contrôle à 100% des bases de bol avec un gabarit et a modifié le processus pour rester dans une fourchette plus resserrée de la spécification de dimension. Cela a été fait en mesure provisoire jusqu'à ce que l'action corrective de mise à jour du moule de la base du bol soit réalisée.

La notification de modification ingénierie ECO109707 a été libérée le 24-Avril-2017, mettant à jour la spécification de dimension de la base référence 36403-00. Avec cette mise à jour, les Cpk pour le diamètre sont entre  $1.33$  comme documenté dans le rapport TR-VAL-102463 section 7.5 (voir **annexe E2.1**).

Les instructions de fabrications seront mises à jour pour indiquer la pratique de contrôle de correspondance entre corps de bol et cavités.

Date prévue 31-Aout-2017

La mise en place effective en production de la modification des spécifications de tolérance du moule de la base du bol a été implémentée avec la ECO109707 le 24-Avril-2017.

### **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 EC0109707 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.

**Réponse Haemonetics mise à jour:**

La procédure de validation Haemonetics établie l'exigence que la validation d'un nouveau procédé est acceptée si le ratio Cpk est supérieur ou égal à 1.33 et le lot rejetée si le ratio est inférieur à 1.33.

Avec la mise à jour de la spécification de la base 36403-00 (voir réponse précédente) et l'introduction d'une inspection automatique à 100% du diamètre extérieur du bol soudé, il a été décidé qu'il n'y a pas besoin de faire correspondre les bases aux corps des bols. Se référer à l'étape 8 de l'instruction de fabrication pour l'inspection automatique à 100% du diamètre extérieur du bol soudé (**annexe E2.2**) et l'aide visuelle correspondante (**annexe E2.3**).

### **E3 (FIND004089) - Production process monitoring:**

The gradual deviation of height measurements was not noticed for the issues in 2011 (black particles in HS bowls). Based on the control cards in production, it is not possible to guarantee that the QA and inspection dispositions deployed in production are sufficient to demonstrate that products meet the requirements of the 93/42/CEE directive.

**Haemonetics response:**

**For general process monitoring:**

Haemonetics will develop a plan to identify the significant CTQ parameters for SPC implementation. Plan completion due by 31-Aug-2017.

**For the specific case of the bowl height:**

A full analysis and action plan is detailed in **annex E3.1**

**Noted response:**

- Haemonetics will develop a plan to identify the significant CTQ parameters for SPC implementation. Plan completion due by 31-Aug-2017.
- For the specific case of bowl height (Annex E3.1 - FIND004089), HAEMONETICS conducted a root-cause analysis and concluded that if 2 control parameters (shield dome height & height of the sealing ring) are outside the specifications at the same time, there may be bowl noise generation. However, these two parameters are not controlled. A memo to carry out these checks for future deliveries as drafted. The result of this monitoring in relation to the ability of the bowl to pass to the OHSG test already in place will determine the requirement for an acceptance check.
- Implementation of additional control processes (inspection and statistical process control). Due date December 20, 2017.
- Monitoring of identified critical parameters and verification that the complaint samples are checked to ensure they meet the specifications. Due date March 2018.

It should be noted that all these preventive and corrective actions must be put in place as soon as possible in order to guarantee the conformity of the products placed on the market. The proposed deadlines of 20 December 2017 and March 2018 are not appropriate.

**Updated Haemonetics response:**

The action plan is being implemented with a shortened time frame. See **annex E3.1b** for the latest update. Implementation of all selected parameters for SPC monitoring (table 4 of the update document) will be completed by 30 Sept. 2017 and the 3 months review of the monitoring data for verification of effectiveness of action will be completed by 30 Nov. 2017.

## E3 (FIND004089) - Monitoring du processus de fabrication :

### Inspection ANSM:

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 Haemonetics:

#### Pour le monitoring du processus global :

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. Le plan doit être finalisé pour le 31-Aout-2017.

#### Pour le cas spécifique des hauteurs de bol :

Une analyse complète et un plan d'action sont présentés dans **l'annexe E3.1**.

### **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 aout 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). Echéance 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.

### **Réponse Haemonetics mise à jour:**

Le plan d'action est en cours d'implémentation avec un délai raccourci. Se référer à **l'annexe E3.1b** pour la version la plus récente. L'implémentation de tous les paramètres sélectionnés

pour le monitoring SPC (voir table 4 du document mis à jour) sera terminée au 30 septembre 2017. La vérification de l'efficacité de cette action sur 3 mois de données de monitoring sera terminée au 30 novembre 2017.



## E4 (FIND004090) - Risk Analysis:

Taking into consideration non-adapted specifications regarding design parameters as well as the lack of oversight of manufacturing processes, elements which may compromise device safety requirements, were not documented in the risk analyses presented during the inspection.

Under these conditions, dangerous situations related to these initial events were not able to be included in the latest update to the risk analysis, and therefore associated risk mitigation elements were not able to be documented.

Moreover, the evaluation of the risks related to the particle contamination of blood products was not presented (Directive 93/42/CEE applicable to medical devices, Annex II chapter 3.2 c).

### Haemonetics response:

Risk management and specific safety risk(s) are governed through procedures SOP15.22 & SOP15.12. This risk procedures require that design and manufacturing verification activity is sufficiently completed to conclude that safety of device is adequately mitigated and documented through risk benefit analysis before device can be released to market.

In the case of CSE bowl not fitting in centrifuge, a gap was identified where risk assessment which was completed had not been reflected in the hazard analysis. Health Risk Assessment, HRA100447, was completed to document risk associated with bowl cannot be properly seated in Cell Saver Elite centrifuge chuck as reported in complaints. As a result, CAPA CA was initiated and resulted in design change to product and captured in project, PJT101862. Risk analysis in the project failed to identify source of design change relating to field issue potentially relating to health and safety. An update to the CSE hazard analysis is in process (DCN104996) to reflect this hazard cause (bowl not fitting in centrifuge leading to delay in procedure). Additionally, we will review the design control procedure, SOP15.15, to add additional detail regarding cause for triggering change and ensure changes related to risk are included in the risk analysis of projects.

Regarding particulate(s), risk is captured in CSE Hazard analysis, RISK-HA-3000 (rev AU), under section 4.2 (blood clots) and section 4.6 (foreign particles) – see **annex E4.1** released on 2017/04/20. Particle risk is captured in MCS 9000 Hazard analysis, RISK-HA-9000 (Rev AS), under sections 6 (Blood Clotting in Disposable Kit), section 7 (Infusion of Blood Clot), section 13 (Excessive white blood cell contamination of product labeled as leukoreduced), and section 14 (Infusion of non bio-compatible particulates) – see **annex E4.2** released on 2017/05/03. Risk-benefit has indicated that particle risk is acceptable; risk has been reviewed and approved by our Chief Medical officer with qualifications sufficient to make this analysis. Additional, supportive clinical literature will be reviewed and a separate, standalone risk assessment / justification report may be generated with the review conclusions.

Due Dates:

1. Release DCN104996 w/ updated HA – June 30, 2017
2. Using FIND004090, evaluate & document assessment of change control procedure for opportunity to include improved risk triggers within projects – July 21, 2017
3. Clinical literature review and report – Aug 31, 2017

**Response not satisfactory:**

- Update the risk analysis (DCN104996) in progress to include the risk of a non-conforming bowl resulting in a delay in the procedure. 30 June 2017
- Review of the Design Control Procedure (SOP15.15) with the inclusion of design changes related to a risk. 21 July 2017
- The risk related to particular contamination has been included in the Cell Saver Elite risk assessment RISK-HA-3000 rev. AU under "ID Risk":
  - \*4.2 clots in the product
  - \*4.6 exposure to foreign particles
- The risk related to particular contamination has been included in the MCS+ risk assessment RISK-HA-9000 rev. AS under the following denomination:
  - \*6.1 to 6.17 product loss due to blood clots
  - \*7.1 pulmonary embolism due to blood clots
  - \*13.9 alloimmunization with red blood cells, white blood cells

However, in response to the preliminary report, HAEMONETICS refers to section 14, which describes the risk of perfusion of non-biocompatible particles, which does not appear in the risk analysis for MCS + RISK HA-9000 rev.AS. Only section 14.1 is listed, referring to the immune response in the case of any transfusion, and not to the risk of perfusion of non-biocompatible particles.

- The benefit / risk analysis indicates that particulate risk is acceptable.

However, this analysis was not provided by HAEMONETICS.

- Preparation of a clinical literature review for 31 August 2017.

Consequently, the assessment of the risk linked to the particulate contamination of blood products, as presented in the HAEMONETICS response, does not take into account the risk of perfusion of non-biocompatible particles and still does not provide a documented response on the assessment of the risk associated with the presence of particles whatever their size and more particularly in the case of particles <170 microns.

**The answer is not satisfactory**, pending the transmission by HAEMONETICS of the elements requested by the ANSM and the analysis of these elements in the investigation concerning the presence of particles, dealt with by the Temporary Specialized Scientific Committee of the ANSM (CSST).

---

**Updated Haemonetics response:**

1. The CSE Hazard analysis, RISK-HA-3000 has been updated to revision AV as planned (via DCN104996 – released on 26-06-2017). See **annex E4.1b**.

2. The evaluation & assessment of change control procedure for opportunity to include improved risk triggers within projects has been done as planned. The Design Change Standard Operating Procedure (SOP15.15) will be updated to include Design Review question and confirmation that changes related to risk triggers (PIR's, CAPA's, MDR, Vigilance reports, etc.) are confirming in or updating the Hazard Analysis with the appropriate hazard causes. Design Review will ensure design changes may not be implemented without confirming these hazard causes.  
– Due Date: Next SOP Update, Target October 2017
3. Particulate white paper was completed for black particles in plasma. This included a clinical literature review and the review by the Chief Medical Officer of Haemonetics' position on risk with respect to particulate contamination. General literature search on biocompatible and non-biocompatible particulate components, inclusive of all sizes both greater and smaller than 170 microns was performed with inconclusive results. See **annex E4.3**

#### Additional Actions:

- Testing is currently underway to evaluate / support the quantity and size of particulate generation within the product fluid path for product as manufactured and for the product post-use. Testing is being completed at an independent, accredited laboratory.  
Estimated Completed Report – Oct 6, 2017
  - Upon completion of the testing, a new particulate threshold definition will be added to the requirements for the product. The Hazard Analysis for the product will be updated to include the defined threshold of particulate within product fluid path and updated with verification testing evidence.  
Estimated Completion – Oct 30, 2017
-

## E4 (FIND004090) - Analyse des Risques :

### Inspection ANSM:

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 évènements 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 Haemonetics:

La gestion des risques et le(s) risque(s) de sécurité spécifiques sont gérés par les procédures SOP15.22 & SOP15.12. Ces procédures requièrent que les activités de vérification de conception et de production soient complétées de manière satisfaisante pour conclure que les risques sont atténués de manière adéquate et que la sécurité du dispositif soit documentée à travers une analyse bénéfice risque avant que le dispositif ne puisse être placé sur le marché.

Dans le cas du bol de Cell Saver Elite (CSE) qui ne rentre pas dans la centrifugeuse, un écart a été identifié car l'évaluation de risques effectuée n'a pas été reflétée dans l'analyse de risques. L'évaluation de risques santé (*Health Risk Assessment, HRA*) HRA100447 a été effectuée afin de documenter les risques associés avec un bol ne pouvant pas être correctement installé dans la fixation de la centrifugeuse du CSE, comme reporté dans les réclamations. Par conséquent, une CAPA a été lancée et un changement de conception du produit, capturé dans le projet PJT101862, en a résulté. L'analyse du risque effectuée dans le cadre du projet a échoué à identifier la source de changement de conception du produit lié au problème terrain potentiellement relatif à la santé et la sécurité. Une mise à jour de l'analyse de risques de CSE est en cours (DCN104996) afin de refléter cette cause de risque (bol ne rentrant pas dans la centrifugeuse et conduisant à un retard dans la procédure). De plus, nous allons revoir la procédure de contrôle de la conception, SOP15.15, afin d'ajouter des détails supplémentaires concernant les causes pour déclencher un changement et afin de s'assurer que les changements liés à un risque soient inclus dans l'analyse de risques du projet correspondant.

À propos des particules, ce risque est capturé dans l'analyse de risque de CSE RISK-HA-3000 (Rev AU), section 4.2 (caillots sanguins) et section 4.6 (particules étrangères) – voir **annexe E4.1** publiée le 20 avril 2017. Le risque particulière est capturé dans l'analyse de risque de MCS 9000 HISK-HA-9000 (Rev AS), section 6 (caillots sanguins dans le DMU), section 7 (Infusion de caillot sanguin), section 13 (Contamination excessive de globules blancs dans le produit étiqueté comme leucoréduit) et section 14 (infusion de particules non

biocompatibles) – voir **annexe E4.2** publiée le 3 mai 2017. L'analyse bénéfice-risque a indiqué que le risque particulière est acceptable ; cela a été revu et approuvé par un médecin possédant les qualifications requises pour faire cette analyse. De la littérature clinique supplémentaire, de soutien, sera revue et une évaluation de risque / un rapport de justification à part pourra être généré avec les conclusions de la revue.

Dates prévues:

1. Publier DCN104996 avec l'analyse de risque mise à jour – 30 juin 2017.
2. Avec FIND004090, évaluer et documenter l'opportunité d'inclure, dans la procédure de contrôle des changements, des déclencheurs de risque améliorés dans le cadre des projets– 21 juillet 2017.
3. Revue de littérature clinique et rapport – 31 août 2017.

### 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).**

---

**Réponse Haemonetics mise à jour:**

1. L'analyse de risque de Cell Saver Elite, RISK-HA-3000, a été mise à jour en révision AV comme prévu (via le DCN104996, publié le 26-06-2017). Voir l'**annexe E4.1b**.
2. L'évaluation de l'opportunité d'inclure, dans la procédure de contrôle des changements, des déclencheurs de risque améliorés dans le cadre des projets a été menée comme prévu. La procédure de contrôle de la conception (SOP15.15) sera mise à jour afin d'y inclure une question et confirmation de revue de conception, que les changements liés aux déclencheurs de risque (PIR, CAPA, MDR, rapports de Vigilance, etc.) soit corroborent, soit aboutissent à la mise à jour de l'analyse de risque, avec les facteurs de risque appropriés. La revue de conception garantira que les changements de conception ne seront pas implémentés sans la confirmation préalable du (des) facteur(s) de risque.  
– Date prévue: prochaine mise à jour de la SOP, planifiée en octobre 2017
3. Un résumé « white paper » sur les particules a été rédigé concernant les particules noires dans le plasma. Ce « white paper » comprend une revue de la littérature clinique, ainsi qu'une revue par le Chief Medical Officer de la position d'Haemonetics concernant le risque lié à une contamination particulaire. Une recherche générale de littérature a été conduite sur les composants biocompatibles et non-biocompatibles, prenant en compte les tailles plus grandes et plus petites que 170 microns ; les résultats ne sont pas concluants. Voir **annexe E4.3**

Actions supplémentaires :

- Une évaluation est en cours afin de déterminer / soutenir la quantité et la taille des particules générées dans le circuit des fluides des produits, pour les produits sortant de fabrication ainsi que pour les produits après utilisation. L'évaluation est menée par un laboratoire accrédité et indépendant.  
Le rapport est prévu pour le 6 octobre 2017.
  - Une fois l'évaluation effectuée, une nouvelle définition pour le seuil particulaire sera ajoutée aux exigences des produits. L'analyse de risques des produits sera mise à jour afin d'inclure le seuil particulaire défini pour le circuit des fluides des produits, et d'ajouter les tests de vérification.  
Date prévue : 30 octobre 2017.
-

**E5 (FIND004091) - Modification Notification:**

Procedure SOP01.05 rev BB does not explicitly state that for an important modification to the quality system or the range of products, the implementation of such a change can only occur after Notified Body has approved that it still meets the dispositions of the directive 93/42/CEE. This implies that the manufacturer cannot place on the market devices that no longer meet the regulatory requirements.

**Haemonetics response:**

It is unclear to Haemonetics why this has been issued by ANSM as a finding, since there is no mandatory requirement placed on the Manufacturer to notify this type of change (modification to the manufacturing tolerances of a subassembly) to the Notified Body in the Medical Device Directive, or in the applied Harmonized standards.

However, in our efforts for continuous improvement Haemonetics will revise SOP01.05 - Notifications of Substantial Change to Notified Body - to include a step that ensures notification to the Notified Body when a change is taken as “a direct result of concerns arising from incidents/recalls/complaints” as per recommendation in the non-binding guidance document NB-MED/2.5.2/Rec2.

Target Due Date: 31 August 2017

**Response not satisfactory:** The finding was on the procedure and in general, on the absence of indication that the NB must notify the manufacturer of its decision on the evaluation of any substantial change prior to the putting on the market of the impacted devices.

**Updated Haemonetics response:**

The Notifications of Substantial Change to Notified Body procedure has been updated (rev. BC) to include the requirement that products impacted by a change that has been determined to be substantial will only be released to the market after having obtained approval of the substantial change from the Notified Body. See **annex E5.1**

A complete review of the SOPs and evaluations concerning the modification of the tolerances (for the CSE-P-225 and 782HS-P-SL) needs to be communicated to the ANSM.

**Haemonetics response:**

A review and report of all modifications of tolerances for the CSE-P-225 and 782HS-P-SL will be completed and provided by 31-Aug-2017.

In addition, a report of all modifications of tolerances for the CSE-P-225 and 782HS-P-SL will be completed and shall be provided by 31-Aug-2017.

**Updated Haemonetics response:**

The full report of all modifications concerning tolerance changes for the two finished products since the release of these product codes (2009 for the CSE-P-225 and 2011 for 782HS-P-SL) are annexed as **annex E5.2** for CSE-P-225 and **annex E5.3** for 782HS-P-SL. These lists cover all levels of sub-assemblies and components for each reference of finished product. Every change was reviewed following internal procedures and none was deemed to be a substantial change as it did not change the functionality, efficacy or claims of the product and therefore was not considered reportable to the Notified Body.

## E5 (FIND004091) - Notification des Modifications :

### Inspection ANSM:

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.

### Réponse Haemonetics:

Il n'est pas clair pour Haemonetics pourquoi ceci a été reporté comme un écart par l'ANSM, car il n'y a aucune obligation pour le fabricant de notifier ce type de changement (modification des tolérances de production d'un sous-assemblage) à l'Organisme Notifié dans la Directive sur les Dispositifs Médicaux, ni dans les normes harmonisées.

Dans nos efforts d'amélioration continue, Haemonetics va mettre à jour la SOP01.05 « Notification de Changement Substantiel à l'Organisme Notifié » afin d'inclure une étape assurant que l'Organisme Notifié sera notifié d'un changement entrepris « résultant directement de préoccupations venant d'incidents/rappels/réclamations », selon la recommandation du document de conseil NB-MED/2.5.2/Rec2 à caractère non obligatoire.

Date prévue : 31 août 2017

**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.

### Inspection ANSM:

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 Haemonetics:

Une revue et un rapport de toutes les modifications des tolérances pour le CSE-P-225 et le 782HS-P-SL seront effectués et fournis avant le 31 août 2017.

**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.**

### Réponse Haemonetics mise à jour:

Le rapport complet de toutes les modifications concernant les modifications de tolérance pour les deux produits finis depuis leur début de mise sur le marché (2009 pour le CSE-P-225 et 2011 pour le 782HS-P-SL) est fourni en annexes : **annexe E5.2** pour le CSe-P-225 et **annexe E5.3** pour le 782HS-P-SL. Cette liste répertorie tous les niveaux de composants et d'assemblage pour chaque référence de produits finis. Chaque modification a été revue selon notre procédure interne et aucun changement n'a conduit à une modification significative de la fonctionnalité, de l'efficacité et des attentes du produit, et par conséquent, n'a été transmis à l'organisme notifié.

## E6 (major) FIND004092 - ETO Sterilization

1. The manufacturer was not able to present all the parameters established during the ETO sterilization validation. In effect, the temperature range, the humidity range, and the target and time range for preconditioning, as well as the temperature target and range, the humidity control target and range in the sterilization chamber, the injection pressure target and range with the measurement of ETO concentration and/or weight during gas exposure have not been established.
2. Furthermore the document “justification JST-103603” from March 2017 shows a injected EO weight specification between which does not allow to establish the EO quantity used during validation.
3. Finally, the acceptance criteria for EO and ethylene chlorhydrate residuals are far superior to the general admissible doses. (93/42/CEE annex 1 chapter 8)

---

### Haemonetics response:

#### Point 1:

The EO sterilization validation study conducted in February of 2014 was documented by report TR-STR-10025. This report was executed per the requirements of the sterilization standard 11135-1. The report summarized the results of the validation but does not clearly list the sterilization parameters during validation including set point and ranges for the chamber process control parameters as they are covered by attachments and support data. In March of 2016, Haemonetics modified the EO sterilization validation procedure, SOP 10.01 to specify the reporting requirements of the validation to facilitate the review of the technical information contained within the report. The subsequent revalidation of the same sterilization process, cycle 401 was conducted in May of 2016 and was documented by report TR-STR-100479. This revalidation was successful and documented the sterilization parameters in comparison with the requirements of 11135-1 point per point and is displayed below.

Excerpt from report TR-STR-100479 , Section 8.1.1

In the table the reference is made to 11135, section 9.5.4 and the associated parameter set point, ranges and results of the validation.

Half Cycle – Cycle 401					
Process ID	Half Cycle, Process ID 1, Rev. 6				
Parameters	11135 Reference 9.5.4	Set Point	Range	Result	Disposition
Initial Load Process Temperature	a	NA	NA		NA
Initial Vacuum Pressure PSIA	c1	1.0	0.4-2.0		ACCEPTABLE
Time to achieve vacuum	c1	NA	5.0 - 50		ACCEPTABLE
Leak test	c1	1.0	0.5-1.5		ACCEPTABLE
Inert Flushing Pressure	d1	14.5	14.0-15.0		ACCEPTABLE
Vacuum depth	d2	1.0	0.5 -1.5		ACCEPTABLE
Dynamic Conditioning Phase					
Dynamic Conditioning Pressure (PSIA)	e1	1.2	0.7-1.9		ACCEPTABLE
Dynamic Conditioning Time (minutes)	e3	120	119-135		ACCEPTABLE
Dynamic Conditioning Temperature ( °F)	e4	115	105-125		ACCEPTABLE

Dynamic Conditioning Humidity %RH (measured)	9.5.5 a	NA	60-100		ACCEPTABLE
<b>EO Injection and Exposure</b>					
EO Inject Pressure (PSIA)	f1	5.7	5.5-6.4		ACCEPTABLE
EO Inject Time (minutes)	f1	8	5-60		ACCEPTABLE
EO Inject Gas Concentration ( mg/l) – End of Injection	f2 9.5.5b	378	635		ACCEPTABLE
EO Inject Gas Weight (lbs.)	f2	NA	0-400		ACCEPTABLE
Nitrogen Inject Pressure (PSIA)	f1	14.0	13.5-14.5		ACCEPTABLE
EO Dwell Pressure (PSIA)	f1	14.0	0 -25.0		ACCEPTABLE
EO Dwell Time (minutes)	f4	43	42-44		ACCEPTABLE
EO Dwell Chamber Temperature ( °F)	f3	115	110- 120		ACCEPTABLE
Confirmation of circulation blower operation	f6	No alarm	No alarm		ACCEPTABLE
<b>Evacuation</b>					
Evacuation Pressure (PSIA)	g1	1.0	0.5-1.5		ACCEPTABLE
Evacuation Time (minutes)	g1	10	5- 120		ACCEPTABLE
Number of repetitions	g3	NA	NA		ACCEPTABLE
<b>Dynamic Aeration, Flushing</b>					
Steam Inject (PSIA)	g2	1.1	0.7-1.9		ACCEPTABLE
Chamber Temperature	h 1	115	105-125		ACCEPTABLE
Dynamic Aeration Time ( minutes)	h1	30	25-60		ACCEPTABLE
Nitrogen Inject (PSIA)	h2	14.0	13.5-14.5		ACCEPTABLE
Evacuation (PSIA)	h2	1.0	0.5-1.5		ACCEPTABLE
Total of Flushing Cycles	g3	6	6		ACCEPTABLE
Total number of processing steps	NA	73	73		ACCEPTABLE

**Notes:**

1. Physical Cycle Parameter Observations - All parameters were within specification
2. Initial load temperature of the process is not applicable. The cycle is an “All in One Process” without preconditioning. The initial qualification study challenged the process with a refrigerated load that represents relative cold conditions in excess of what the product would be exposed to in the San Diego climate
3. Gas concentration during the cycle is known to vary during EO exposure due to the use of a nitrogen overpressure, as such the gas concentration at the end of injection has the defined gas concentration for the cycle.

It is noted that in the Audit Report, the revalidation study conducted in March of 2016 and documented TR- STR-100479 is not listed as a reference under examination and may have not been reviewed during the course of the audit. See **annex E6.1** for report TR-STR-100479.

**Point 2:**

For sterilization cycle 401, the amount EO gas used in the sterilization process is controlled and monitored by pressure rise within the chamber. The pressure rise within the chamber determines the amount of EO for the cycle based on the principals of the Ideal Gas Law. Gas concentration are also monitored during the sterilization process as a means to confirm EO has been admitted to the chamber. This approach is consistent with the EO sterilization standard, 11135-1:2014. Section 9.5.4,f which specifies the requirement for gas measurement and is noted below:

## f) EO injection and exposure:

- 1) EO injection pressure rise ( $\Delta P$ ), EO injection time and terminal pressure of EO injection phase;

- 2) evidence that the gaseous EO has been admitted to the sterilization chamber by the pressure rise and by one of the following;
  - i) Mass of EO used (see D.10.2 i);
  - ii) Direct measurement of the concentration of EO;
  - iii) Volume of EO used.

The parameter for Cycle 401 meets and exceeds the requirements with respect to gas usage and monitoring during sterilization. The standard requires EO pressure rise in the chamber be monitored and at least one measurement from either mass (weight) of EO, gas concentration of EO or volume of EO used. Cycle 401 measures both the mass of EO used and chamber gas concentration in addition to EO pressure rise. While Gas weight is also monitored but it is not a requirement by the 11135-1 standard.

With respect to the specification for EO weight, this specification was reviewed and re-evaluated for appropriateness in March of 2017 per report JST-103603. Because EO weight usage is not directly controlled and will vary based on load composition, historical data from routine processing runs was analyzed. The gas weight specification was determined based on the average gas weight and 3 standard deviations of 30 routine sterilization cycles of Cycle 401.

This weight specification is reviewed and monitored during routine control in conjunction with the primary means of evaluating EO delivery to chamber which is pressures and gas concentration.

Point 3:

Haemonetics products are categorized as “blood cell separators” and therefore “Special Situation” limit category applies per 10993-7: 2008 section 4.3.6. Per the standard for “blood cell separators used in patient and donor blood collection, the maximum allowable dose of EO is 10 mg and the maximum allowable dose of ECH shall not exceed 22 mg. Thus residue levels for Haemonetics products meet the requirement of 10993-7:2008 and thus meet the Directive 93/42/CEE.

---

**Response not satisfactory:** The response specifies that the ETO weight measurement varies depending on the composition of the load and is therefore not taken into consideration for the process control of the sterilization cycle. Therefore, Haemonetics indicated in their response that only the pressure and ETO concentration parameters are controlled during the sterilization process. However, the communicated documents (TR-STR-100479, TPR123802 of June 2016) do not allow to know the validated range of ETO concentration as only a range of concentration of                      and an expected parameter of                      are mentioned while the result if of                      for half cycle 401. The parameters issued from the sterilization process validation, and for the full cycle, are still not identified, notably concerning the concentration range and the acceptable lower and upper limits. This means that these parameters are to be reproducible for each sterilization cycle and validated load.

---

**Updated Haemonetics Response:**

The concerns of ANSM regarding process parameters relating to EO sterilization may be address by providing clarification to the interpretation by ANSM how the sterilization process is controlled and validated.

*“The response specifies that the EtO weight measurement varies according to the composition of the load and therefore is not considered for testing the progress of the sterilisation process. Thus, the company HAEMONETICS states in its response that only the pressure parameters and EO concentration are tested during the sterilisation process.”*

To clarify, the sterilization cycle is controlled only by chamber pressure. The differential pressure within the chamber is measured and controls the amount of EO that is delivered in the sterilization process. EO mass (weight) and gas concentration are process monitoring indicators that provide a secondary measurement of EO.

Controlling the cycle by chamber pressure is consistent with the Sterilization Standard EN ISO 11135-1:2014 section 10.2. i (pg 22 of the standard)

Section 10.2 i of 11135 states

*If pressure is used as the primary control measure, the requirement for the secondary measure is only to confirm admission of EO to the chamber by at least one of the following:*

- 1) the mass of EO used (see D.10.2 i);*
- 2) the direct measurement of the concentration of EO in the sterilizer chamber;*
- 3) volume of EO used;*

It should be noted that this section of the standard further indicates that when pressures is the primary control measure, the secondary measure is only to confirm admission of EO to chamber and does not require a process range. Although the secondary monitoring functions do not require a range by the standard Haemonetics has implemented process ranges.

The second part of ANSM’s concern is noted below:

*However, the TR-STR-100479 TPR123802 documents sent in June 2016 do not make it possible to know the validated EO concentration range, given that only a concentration rate of and an expected parameter of are mentioned, whereas the result is for the 401 semi-cycle. The parameters arising from the validation of the sterilisation process, for the complete cycle, are still not identified, particularly regarding the concentration range within the acceptable upper and lower limits. These parameters should therefore be reproducible for each routine sterilisation cycle for a validated load.*

Clarifications is required as Haemonetics has created some confusion related to gas concentration ranges due to a typographical error in the report TR-STR-100479. The minimum gas concentration was incorrectly identified in the report as the “Set Point” instead of the “Range”. The Set Point for Gas Concentration should be identified as NA ( not applicable) and the range should identified as

**Excerpt from report TR-STR-100479, Section 8.1.**

EO Injection and Exposure				Result	Disposition
	11135 Reference 9.5.4	Set Point	Range		
EO Inject Pressure (PSIA)	f1				ACCEPTABLE
EO Inject Time (minutes)	f1				ACCEPTABLE
EO Inject Gas Concentration ( mg/l) – End of Injection	f2				ACCEPTABLE

The error is typographical in nature and does not impact the conclusions of the report. The typographical has been corrected by an addendum to the report per TR-STR-100479A (see **annex E6.1b**). The gas concentration parameter is specified as NA (not applicable) because chamber pressure is the primary means to control the delivery of EO gas to the sterilization process.

Haemonetics has validated the sterilization process ranges for EO usage during cycle by performing qualification cycles at the minimum controlling parameter for differential pressure that control the amount of EO for routine processing. The parameter gas pressure control for cycle 401 for the validation ( Half Cycle) and the Routine (Full Cycle) are noted below.

Parameter	Half Cycle Set Point	Half Cycle Range	Full Cycle Set Point	Full Cycle Range	Comment
Gas Injection Pressure					

In summary, Haemonetics meets the requirements of 11135-1:2014. The primary means to delivery EO during the sterilization process is by pressure control and Haemonetics has validated the process minimum pressure parameters for gas injection. The secondary monitoring methods to measure EO by gas weight and gas concentration have also been implemented consistent with the sterilization standard.

## E6 (majeur) FIND004092 - Stérilisation EtO :

### Inspection ANSM:

1. 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.
2. De plus, le document intitulé « justification JST-103603 » de mars 2017 présente une spécification du poids d'EtO injecté pouvant être comprise entre , ce qui ne permet pas d'établir avec quelle quantité d'EtO le procédé a été validé.
3. 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 1 chap. 8.

### Réponse Haemonetics:

#### Point 1:

L'étude de validation de la stérilisation EO a été conduite en février 2014, documentée dans le rapport TR-STR-10025. Ce rapport a été réalisé selon les exigences de la norme 11135-1 « stérilisation des produits de santé ». Le rapport résume les résultats de validation mais ne liste pas clairement les paramètres de stérilisation.

En mars 2016, Haemonetics a modifié la procédure de validation stérilisation EO, SOP 10.01 pour spécifier les exigences de données de validation et faciliter ainsi la revue des informations techniques contenues dans le rapport. La revalidation ultérieure du processus de stérilisation, cycle 401, a été conduite en mai 2016, documentée dans le rapport TR-STR-100479. Cette revalidation a été conforme et spécifie point par point les paramètres de stérilisation au regard des exigences de la norme 11135-1.

Voir ci-dessous l'extrait du rapport TR-STR-100479, Section 8.1.1

Dans le tableau ci-dessous, les exigences de la norme 11135-1, section 9.5.4 sont listées ainsi que les paramètres et résultats de la validation.

Half Cycle – Cycle 401					
Process ID	Half Cycle, Process ID 1, Rev. 6				
Parameters	11135 Reference 9.5.4	Set Point	Range	Result	Disposition
Initial Load Process Temperature	a	NA	NA		NA
Initial Vacuum Pressure PSIA	c1	1.0	0.4-2.0		ACCEPTABLE
Time to achieve vacuum	c1	NA	5.0 - 50		ACCEPTABLE
Leak test	c1	1.0	0.5-1.5		ACCEPTABLE
Inert Flushing Pressure	d1	14.5	14.0-15.0		ACCEPTABLE
Vacuum depth	d2	1.0	0.5 -1.5		ACCEPTABLE
Dynamic Conditioning Phase					
Dynamic Conditioning Pressure (PSIA)	e1	1.2	0.7-1.9		ACCEPTABLE
Dynamic Conditioning Time (minutes)	e3	120	119-135		ACCEPTABLE

Dynamic Conditioning Temperature ( °F)	e4	115	105-125		ACCEPTABLE
Dynamic Conditioning Humidity %RH (measured)	9.5.5 a	NA	60-100		ACCEPTABLE
<b>EO Injection and Exposure</b>					
EO Inject Pressure (PSIA)	f1	5.7	5.5-6.4		ACCEPTABLE
EO Inject Time (minutes)	f1	8	5-60		ACCEPTABLE
EO Inject Gas Concentration ( mg/l) – End of Injection	f2 9.5.5b	378	635		ACCEPTABLE
EO Inject Gas Weight (lbs.)	f2	NA	0-400		ACCEPTABLE
Nitrogen Inject Pressure (PSIA)	f1	14.0	13.5-14.5		ACCEPTABLE
EO Dwell Pressure (PSIA)	f1	14.0	0 -25.0		ACCEPTABLE
EO Dwell Time (minutes)	f4	43	42-44		ACCEPTABLE
EO Dwell Chamber Temperature ( °F)	f3	115	110- 120		ACCEPTABLE
Confirmation of circulation blower operation	f6	No alarm	No alarm		ACCEPTABLE
<b>Evacuation</b>					
Evacuation Pressure (PSIA)	g1	1.0	0.5-1.5		ACCEPTABLE
Evacuation Time (minutes)	g1	10	5- 120		ACCEPTABLE
Number of repetitions	g3	NA	NA		ACCEPTABLE
<b>Dynamic Aeration, Flushing</b>					
Steam Inject (PSIA)	g2	1.1	0.7-1.9		ACCEPTABLE
Chamber Temperature	h 1	115	105-125		ACCEPTABLE
Dynamic Aeration Time ( minutes)	h1	30	25-60		ACCEPTABLE
Nitrogen Inject (PSIA)	h2	14.0	13.5-14.5		ACCEPTABLE
Evacuation (PSIA)	h2	1.0	0.5-1.5		ACCEPTABLE
Total of Flushing Cycles	g3	6	6		ACCEPTABLE
Total number of processing steps	NA	73	73		ACCEPTABLE

**Notes:**

1. Physical Cycle Parameter Observations - All parameters were within specification
2. Initial load temperature of the process is not applicable. The cycle is an “All in One Process” without preconditioning. The initial qualification study challenged the process with a refrigerated load that represents relative cold conditions in excess of what the product would be exposed to in the San Diego climate
3. Gas concentration during the cycle is known to vary during EO exposure due to the use of a nitrogen overpressure, as such the gas concentration at the end of injection has the defined gas concentration for the cycle.

Il est à noter que l'étude de revalidation conduite en Mars 2016 (rapport TR- STR-100479) n'est pas listée dans les documents examinés pendant l'audit et a pu ne pas être revue pendant la conduite de l'audit. Se référer à l'**annexe E6.1** du rapport TR-STR-100479.

**Point 2:**

Pour la stérilisation cycle 401, la quantité de gaz EO utilisée pour le processus de stérilisation est contrôlée et monitorée par la montée de pression dans la chambre. L'augmentation de pression détermine la quantité d'EO pour le cycle basée sur le principe de la loi des gaz parfaits. La concentration en gaz est aussi contrôlée pendant le processus de stérilisation comme moyen de confirmer que l'EO a bien été introduite dans la chambre. Cette approche est conforme avec la norme 11135-1:2014. Section 9.5.4,f qui spécifie les exigences pour la mesure des gaz:

**f) EO injection and exposure:**

1) EO injection pressure rise ( $\Delta P$ ), EO injection time and terminal pressure of EO injection phase;

*2) evidence that the gaseous EO has been admitted to the sterilization chamber by the pressure rise and by one of the following;*

- i) Mass of EO used (see D.10.2 i);*
- ii) Direct measurement of the concentration of EO;*
- iii) Volume of EO used.*

Les paramètres du cycle 401 répondent aux exigences d'utilisation et de contrôle de gaz pendant la stérilisation. La norme demande que l'augmentation de pression soit monitorée avec au moins une mesure de masse (poids) d'EO, de concentration de gaz EO ou de volume d'EO utilisé. Le cycle 401 mesure à la fois la masse d'EO utilisée ainsi que la concentration en gaz dans la chambre de stérilisation en plus de l'augmentation en pression EO. Le poids de gaz injecté est monitoré mais ce n'est pas une exigence de la norme 11135-1.

Concernant cette spécification pour le poids d'EO, elle a été revue et ré-évaluée pour sa pertinence en Mars 2017 (rapport JST-103603). Comme le poids d'EO utilisé n'est pas directement contrôlé et peut varier en fonction de composition en charge, les données historiques des stérilisations de routine ont été analysées. La spécification de poids de gaz a été définie à partir de la moyenne de poids de gaz et de 3 déviations standards de 30 cycles de stérilisation, cycle 401, en activité de routine.

Cette spécification est revue et monitorée pendant le contrôle de routine en conjonction avec les moyens principaux d'évaluer l'injection d'EO dans la chambre via la pression et la concentration en gaz.

Point 3 :

Les produits Haemonetics sont catégorisés comme "séparateurs de cellules sanguines" et par conséquent la limite de la catégorie « Situation spéciale » s'applique selon la norme 10993-7: 2008 section 4.3.6. D'après la norme pour les séparateurs de cellules sanguines utilisés pour les patients et prélèvement de sang d'un donneur, la dose maximale d'EO est de 10 mg et la dose maximale admissible d'ECH ne doit pas dépasser 22mg. Par conséquent, le niveau de résidus des produits Haemonetics répond à l'exigence 10993-7:2008 et donc à la directive 93/42/CEE.

**Réponse non satisfaisante :** la réponse spécifie que la mesure du poids d'EtO 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 et un paramètre attendu de y sont mentionnés alors que le résultat est de pour le demi cycle 401. 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.

---

**Mise à jour de la réponse Haemonetics:**

Les objections soulevées par l'ANSM sur les paramètres du procédé de stérilisation peuvent être traitées en fournissant des clarifications concernant l'interprétation de l'ANSM sur comment le procédé est contrôlé et validé.

« la réponse spécifie que la mesure du poids d'EO 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. »

Pour clarification, le cycle de stérilisation est contrôlé uniquement par la pression dans la chambre de stérilisation. Le différentiel de pression dans la chambre est mesuré et contrôle la quantité d'EO qui est délivrée lors du procédé de stérilisation. La masse EO (poids) et la concentration en gaz sont des indicateurs de surveillance du procédé qui fournissent une mesure secondaire en EO.

Le contrôle du cycle par la pression de chambre est en accord avec la norme de stérilisation des produits de santé ISO 11135-1 :2014 section 10.2.i (page 22 de la norme)

La section 10.2 i de la norme 11135 stipule :

Si la pression est utilisée comme mesure de contrôle primaire, l'exigence pour la mesure secondaire est seulement de confirmer l'admission de l'EO dans la chambre par au moins une des méthodes suivantes :

- 1) la masse d'EO utilisée (voir D.10.2 i)
- 2) la mesure directe de la concentration en EO dans la chambre de stérilisation
- 3) le volume d'EO utilisé

Il doit être noté que cette section de la norme indique en outre que lorsque la pression est la mesure de contrôle primaire, la mesure secondaire est seulement utilisée pour confirmer l'admission de l'EO dans la chambre et ne requiert pas une intervalle de procédé. Bien que la norme ne demande d'intervalle pour les fonctions de contrôle secondaire, Haemonetics a implémenté des intervalles.

La seconde partie des objections de l'ANSM est notée ci-dessous :

« 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 et un paramètre attendu de y sont mentionnés alors que le résultat est de pour le demi cycle 401. 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. »

Des clarifications sont nécessaires car la réponse Haemonetics a créé de la confusion sur les intervalles de concentration de gaz à cause d'une erreur typographique dans le rapport TR-STR-100479. Le minimum de concentration en gaz a été incorrectement identifié dans le rapport comme point de consigne au lieu d'intervalle. Le point de consigne pour la concentration en gaz doit être NA (non applicable) et l'intervalle identifiée comme 378 à 635 mg/l

Extrait du rapport TR-STR-100479, section 8.1.

EO Injection and Exposure					
	11135 Reference 9.5.4	Set Point	Range	Result	Disposition
EO Inject Pressure (PSIA)	f1				ACCEPTABLE
EO Inject Time (minutes)	f1				ACCEPTABLE
EO Inject Gas Concentration (mg/l) – End of Injection	f2				ACCEPTABLE

Il s'agit d'une erreur typographique qui n'impacte pas les conclusions du rapport. L'erreur typographique a été corrigée par l'ajout d'un addendum au rapport en tant que TR-STR-100479A (voir annexe E6.1b). Le paramètre de concentration en gaz est spécifié come NA (non applicable) parce que la pression de chambre est utilisée comme la méthode primaire de contrôle de l'admission de gaz EO lors du processus de stérilisation.

Haemonetics a validé les intervalles d'EO pendant un cycle pour le processus de stérilisation en réalisant des cycles de qualification au paramètre minimum de contrôle pour pression différentielle qui contrôle la quantité d'EO pour le processus de routine. Le paramètre de contrôle en pression de gaz pour le cycle 401 en validation (demi-cycle) et en routine sont notés ci-dessous :

Parameter	Half Cycle Set Point	Half Cycle Range	Full Cycle Set Point	Full Cycle Range	Comment
Gas Injection Pressure					

En résumé, Haemonetics répond aux exigences de la norme 11135-1:2014. La méthode primaire d'admission EO pendant le procédé de stérilisation est le contrôle par pression et Haemonetics a validé les paramètres minimums de pression du procédé pour l'injection de gaz. Les méthodes de contrôle secondaires de mesure EO par poids de gaz et en concentration en gaz ont également été implémentées, en accord avec la norme de stérilisation.

## E7 (major) FIND004093 - Complaint Management:

The management, by Haemonetics S.A., of several complaints and vigilance reports in France is not satisfactory (93/42/CEE Directive: Annex 1 point 3.1, CSP Art L 5212-2, R 5212-2, R 5212-3 and R 5212-14, Meddev 2.12/1point5.1 .1)

### Haemonetics response:

**1.** Point 1 - and Point 2 – : although those complaints are linked to the corrective action to reduce the diameter of the bowl base, the incriminated disposables were not available for evaluation. It is therefore not possible to define if those bowls were out of specifications and what was the exact cause of the problem met by the customers.

Some bowls from others complaints and returned to manufacturing site were not out of specifications for the dimension of the bowl base.

Point 4 – : the bowl has been returned to the manufacturing site and it has been confirmed that it was out of specifications for the base of the bowl. The issue met by the customer seems to be related to this defect however it was not possible to reproduce the impossibility to install correctly the bowl in the centrifuge.

**2.** The delay in the treatment of autologous blood and a loss of blood below 500mL are not considered by Haemonetics as reportable risks. Indeed, Haemonetics' position is to consider that users have the possibility to use allogenic blood if the collect of autologous blood can't be done. From this statement, vigilances cases identified by ANSM have not been reported by Haemonetics. We understand ANSM has another point of view and we are going to take it into consideration in our reportability criteria in annex A of the SOP04.01.

**3.a)** Refer to response of point E1.1. Moving ahead from this principle, if the reported event is not listed in the Annex 1, no HLR will be opened and the reportability is not assessed.

### **3.b)**

- A noisy bowl and the presence of particles are not considered as reportable risks. This is coming from the Hazard analysis which consider them as a severity of 2 (Minor), except for noisy bowl higher than 80dBA (over 24 hour period) considered as a severity of 4 (Critical). As mentioned on point E1, hazards analysis and HLR criteria will be updated (Annex A SOP04.01).

- Fragments of plastic inside the centrifuge does not represent a risk. Even though the incriminated bowls have not been returned for investigation those fragments most likely come from the bowl head touching either the centrifuge cover or the seal crown (white part). Those fragments are therefore outside of the bowl and can't go inside the bowl.

**4.a)** The SOP04.01 requests 3 attempts to collect additional information or the sample. In the complaints identified, it is a human error with a lack of traceability on what has been done. A new training will be performed to insist on this specific point.

When complaints are directly reported to complaint handling unit by phone or email (to [complaints.fr@haemonetics.com](mailto:complaints.fr@haemonetics.com)), the availability of sample is always requested. When the complaint is reported by field people (Service engineers or Sales), it is most of the time difficult to know about the sample availability.

Point 9 – : reported by FSE

Point 12 – : reported by Sales

Point 14 – : customer has contacted FSE and complaint has been opened after the service request.

Point 17 – : reported by FSE.

**4.b)**

- Current risk analysis does not consider the size of particles and considers the presence of particle has no risk and therefore not reportable. Risk analysis will be updated to integrate the particles size, their nature and localization.

Refer to point E1: update of risk analysis to integrate risks linked to particles based on their size and nature.

- Point 20 – : Bothwell manufacturing site is now closed and we don't have the possibility to know which filter was used to know the size of the pores. Investigations are now conducted at Penang manufacturing site and detailed reports are generated and linked to the complaints.

5.Point 16 – , lot 0316076 CSE-P-225 : refer to point E9.

6.Point 7 – , lot 0316076 CSE-P-225 : refer to point E9.

Due date: August 31, 2017

➔ Point 1 & 2: response noted given the commitment to take into consideration, from now on, the causality of the medical devices and the severity of the MV cases as for those references in annex 1 (point 1, 2, 4) of the preliminary inspection report (bowl installation difficulties, noisy or damaged bowls, susceptible to induce a delay in supporting the patient) in annex A of the complaints procedure (SOP04.01) starting from 31/8/2017.

It is nevertheless pointed out that, as seen in the response, the absence of a return sample for evaluation does not exclude the analysis for causality of the devices. This is supported by the fact that various units from the lots (1115101 and 031676) implicated in the reported events and identified in annex 1 of the preliminary report have been identified as defective.

➔ Point 3:

- **Noted**, as described in the response for E1 point 1 finding, commitments are made to be effective by 31/8/2017.
  - A re-evaluation of the risks tied to particulates, noisy bowls and leaks with corresponding update of the risk analysis by product family
  - Incorporation of these risks in the list of potentially risky events in the complaints procedure (SOP04.01)
- **Response nevertheless not satisfactory** in the absence of commitment for:
  - Haemonetics SA systematically have a documented justification of the evaluation of the reportability, to the ANSM, for each case of MV or complaint that has been reported according to the European criteria noted in point 3 a);
  - That the evaluation of this reportability integrates, concerning particles in the disposables, risks associated to the size, composition and localization of these particles.

→ Point 4 a):

- **Noted** the commitment to complete by 31/08/2017 a training, for all employees in charge of complaints, on the process to request further information and return of the implicated devices;
- **Response not satisfactory** in the absence of a commitment that this training includes all personnel that could receive a customer complaint or a MV report. That is to say also sales and technical personnel (FSE).

→ Point 4 b)

**Response noted** in light of the commitments to have updated, by 31/08/2017, the risk analysis concerning particles, including their size, their composition and localization. Haemonetics SA must also improve its investigations in relation to the pore size of the filters used for the investigation of particles; there is no commitment in this respect.

→ Point 5: **Response not satisfactory** as,

- It links to the response to finding E9, which concerns the incompleteness of the recall of lots of bowls associated with the CELL SAVER ELITE<sup>®</sup> device, initiated on 14 April 2016, not related to point 5
- There is no commitment to guarantee that reports supplied by Haemonetics SA to the ANSM are from now on verified for completeness and that they systematically include a documented justification of the need to implement a CAPA/FSCA following the reported incident.

→ Point 6: **Response noted** given the response to finding E9 that attests that the recall from April 14, 2016 was extended to the other lots of the concerned Cell Saver Elite products.

**Updated Haemonetics response:**

Points 1, 2 and 3 – The risks mentioned in these points have been integrated in appendix A of SOP04.01 (see **annex E1.1a**) and a HLR will be initiated where the justification of whether the event is reportable or not will be documented.

Point 4a – The new version of the Complaint Procedure (SOP04.01) includes instructions to perform a 3 good faith effort to obtain additional information including sample availability. All personnel receives training of the Complaints Procedure (SOP04.01) including sales and technical personnel (FSE).

Point 5 - The vigilance procedure (SOP04.06 in **annex E1.1b**) has been updated to include, under the responsibilities of the PMS specialist or manager, to document in the manufacturer incident report the justification to initiate or not a FSCA following each event reported.

## E7 (majeur) FIND0004093 - Gestion des Réclamations :

### Inspection ANSM:

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 2.12/1point5.1 .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 CELLSAVER 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 UPPCSDP, 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).

**Réponse Haemonetics:**

1. Point 1 - et Point 2 –: bien que ces réclamations soient reliées à l'action corrective visant à réduire la dimension de la base des bols, les dispositifs en question n'étaient pas disponibles pour évaluation. Il n'est donc pas possible de définir si ces bols étaient en dehors des spécifications et quelle était la cause du problème rencontré par les clients.

Certains des bols retournés au site de fabrication pour d'autres réclamations et reportés comme défectueux ne présentaient pas de spécifications en dehors des critères pour la base du bol.

Point 4 – : le bol a été retourné au site de fabrication et il a été confirmé que ce bol était en dehors de la spécification pour la dimension de la base. Le problème rencontré semble imputable au bol bien que le problème d'impossibilité d'installer le bol dans la centrifugeuse n'a pas pu être reproduit.

2. Le retard de prise en charge ou la perte de sang pour un volume inférieur à 500mL ne sont pas considérés comme des risques reportables par Haemonetics. En effet, la position d'Haemonetics est de considérer que les utilisateurs ont la possibilité d'utiliser du sang allogénique si la collecte de sang autologue ne peut se faire.

Partant de ce principe, les cas de MV identifiés par l'ANSM n'ont donc pas été reportés.

Nous comprenons que l'ANSM ne partage pas cette évaluation du risque et nous allons le prendre en considération dans nos critères de reportabilité dans l'annexe A de la SOP04.01.

3. a) Se référer à la réponse du point E1.1.

Partant de ce principe, si le problème reporté n'est pas dans la liste des critères en Annexe 1, aucun HLR n'est ouvert et la reportabilité n'est pas évaluée.

3. b)

- Un bol bruyant et la présence de particule ne sont pas des risques que l'on considère comme reportable. Ceci provient de nos Hazards analysis qui les évaluent avec une sévérité de 2 (Minor), à l'exception d'un bruit supérieur à 80dBA sur plus de 24 heures pour lequel une sévérité de 4 est attribuée (Critical). Comme indiqué au point E1, les Hazards analysis vont être mises à jour et les critères de reportabilité également (mise à jour de l'annexe 1 de la SOP04.01).

- La présence de fragments de plastique dans le puit de la centrifugeuse ne présente pas de risque. Même si les bols incriminés n'ont pas été retournés pour investigation les fragments de plastique proviennent vraisemblablement de la tête du bol par frottement avec le couvercle de la centrifugeuse ou un frottement sur la couronne du bol (partie blanche). Ces fragments sont donc extérieurs au bol et il n'y a aucune possibilité pour que ces fragments rentrent à l'intérieur du bol.

4. a) La SOP04.01 prévoit 3 tentatives de demande d'informations supplémentaires ou sur la disponibilité des DMU concernés. Pour les réclamations identifiées, il s'agit d'une erreur « humaine » avec une absence de traçabilité sur ce qui a été fait. Une nouvelle formation sera effectuée auprès des personnes en charges des réclamations pour insister sur ce point.

Lorsque les réclamations sont reportées directement aux personnes en charge soit par téléphone soit par email (à [complaints.fr@haemoentics.com](mailto:complaints.fr@haemoentics.com)), la disponibilité du dispositif

est demandée. Par contre, lorsque la réclamation est reportée suite à une intervention d'un FSE ou après passage d'un vendeur, il est parfois difficile de savoir si le bol a été conservé.

Point 9 – : reportée par un FSE

Point 12 – : reporté par un vendeur

Point 14 – : le client a contacté le FSE pour une intervention sur la machine.

Point 17 – : reportée par un FSE

4. b)

- Les analyses de risques actuelles ne prennent pas en compte la taille des particules et considèrent la présence d'une particule sans risque et donc non reportable. Les analyses de risques vont être mises à jour en intégrant la taille des particules, leur composition et localisation.

Se référer au point E1 : mise à jour des Risk Analysis pour intégrer les risques liés aux particules en fonction de leur taille et composition.

- Point 20 – : le site de fabrication de Bothwell est maintenant fermé et nous n'avons pas la possibilité de connaître la taille des pores du filtre utilisé pour cette investigation. Les investigations sont maintenant effectuées sur le site de fabrication de Penang où des rapports détaillés d'investigation sont attachés aux réclamations.

5. Point 16 – , lot 0316076 CSE-P-225 : se référer au point E9.

6. Point 7 – , lot 0316076 CSE-P-225 : se référer au point E9.

Date prévue : 31 août 2017

→ 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>.

Mise à jour réponse Haemonetics :

Points 1, 2 et 3 – Les Risques mentionnés ont été rajoutés dans l'annexe A de la SOP04.01 (se référer à l'**annexe E1.1a**) et un HLR sera initié et la justification de reporter ou non l'évènement y sera documenté.

Point 4a – La procédure des réclamations (SOP04.01) prévoit 3 tentatives auprès des clients afin d'obtenir des informations additionnelles. La procédure a été mise à jour pour inclure la demande de la disponibilité du dispositif défectueux. L'ensemble des employés sont formés à la SOP04.01, incluant les personnels commerciaux (vendeurs) et techniques (intervenants de maintenance FSE).

Point 5 – La procédure de vigilance (SOP04.06 en **annexe E1.1b**) a été mise à jour en incluant, sous la responsabilité du spécialiste ou responsable PMS, de documenter dans le rapport d'incident du fabricant la justification d'initier ou non un FSCA pour chaque évènement reporté.

## E8 (major) FIND0004094 - Managing installed base at EFS (and field actions):

The management of corrective and preventive actions (CAPA/FSCA) on the operations of compliance and maintenance of the installed base at the EFS sites in France is not satisfactory (93/42/CEE Directive, annex II point 3.1, CSP Art. R 5212-2)

### Haemonetics response:

1. Concerning the UPP A.1 configurable parameter actions in 2014, an internal verification revealed that despite the fact that the changes were done during the September to October 2014 period we did not have all the records of this verification. With this in mind a verification of all the machines in the field, with UPPA.1 protocol installed, was launched in March-April of 2017 with the scope of recording that the machines had the modified parameters. None of the machines were found not conforming and the list of verified sites/machines is attached in **annex E8.1**.

The same logic applies to the training records. We confirm that all trainings for UPP are now complete. Training records are now available for site Brive, La Rochelle and La Réunion (St Pierre). Site in Auxerre is no longer using UPP protocol (see **annex E8.2** for the missing training records). Furthermore, our Customer and Education procedure (SOP04.13) has been updated to add requirement that going forward all customer trainings need to be saved in Salesforce (see chapter 5.4 of SOP04.13 attached in **annex E8.3**).

2. A complete review of the maintenance activities and how we maintain records of these activities will be done. The service request management procedure (SOP2006) and associated forms will be updated following this review that will take into consideration the input from the updated hazard analysis mentioned in point E4 above.

Target Due Date: 30 Nov. 2017

3. The above two topics were not listed in the closed or on-going field actions since they were not treated as a FSCA. While the first action of the configurable parameter modification could be considered a field action and should have been included in the list, the second request, from a customer to include some checks in a preventive maintenance, is not a field action. A retrospective file will be created to centralize the records for the actions done in 2014 for the UPP A.1 parameter update.

Target Due Date: 31 Aug, 2017

### → Point 1: Response acceptable given that:

- The curative action done to date are;
  - The complete conformity verification of the apheresis device installed base operating with the UPP protocol at EFS (UPP-A1 parameters)
  - Training of all EFS personnel involved in the to this protocol, considering:
    - that the Auxerre site no longer uses the "UPP-A 1" protocol;

- records from May to June 2017, attesting to the training of personnel at the sites in Brive, La Rochelle and La Réunion, to the UPP-A 1 protocol; However, it is noted that the training records of the staff of the Reunion site (on 03 and 04/05/2017) do not include a signature, as expected under the heading "Customer contact";
- Preventive actions planned to avoid the recurrence of non-conformities thus notified, having regards to:
  - The reply provided in point 2, covering the maintenance activities with regards to the commitments to be made by 30/11/2017:
    - a full review of maintenance activities and their traceability (records);
    - an update of the Service Request Management (SOP2006) procedure accordingly.
  - The update of the "Customer and Education" procedure (SOP04.13), which provides for the traceability of the training sessions in Chapter 5.4

➔ Point 2: **Response not satisfactory** in the absence of:

- A commitment to have a periodic control of the cover height and of the concentricity of the centrifuge well of the PCS2 and MCS+ machines used at EFS,
- Or
- A justification for the absence of such a control based on a demonstration that there are no risks associated with height or concentricity defects.

➔ Point 3: **Response noted** for the commitment to include, by 31/08/2017, the parameter modification on the list of open field actions by Haemonetics.

**Updated Haemonetics response:**

Point 2: The commitment is to review all the maintenance activities and what is required to be documented and how. The cover height and concentricity will be part of that review. Whether these controls are deemed necessary or not will be documented in the review. As a temporary measure, the field service engineers (FSE) have been asked to record the the height and concentricity control in the free field of the service reports. The initial request was done during a departmental meeting and a reminder was sent via e-mail. See **annex E8.4**

Point 3: The configurable parameter modification of the UPP A1 has been added to the log of field actions as a closed field action as all the machines have been modified. See **annex E8.5** for an extract of the log.

## E8 (majeur) - Gestion du parc machine à l'EFS et gestion des actions terrain :

### Inspection ANSM :

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)

### Réponse Haemonetics:

1. Concernant le protocole UPP A.1 et l'action de re-configuration de paramètres effectuée en 2014, une vérification interne a montré que malgré que l'action ait été faite entre Septembre et Octobre 2014, nous n'avons pas l'ensemble des enregistrements le démontrant. Aussi, une vérification de toutes les machines, configurées en protocole UPPA.1, a été effectuée en Mars et Avril 2017 en enregistrant le fait que les machines aient bien la nouvelle configuration. Toutes les machines étaient conformes et la liste des machines par site vérifiées est dans **l'annexe E8.1**.

Il en est de même pour les enregistrements des formations du personnel aux arrêts d'urgence avec le protocole UPPA.1. Les enregistrements de formation des EFS de Brive, La Rochelle et La Réunion sont maintenant disponibles. Le site de l'EFS d'Auxerre n'utilise plus le protocole UPPA.1 (voir **annexe E8.2** pour les enregistrements manquants lors de l'inspection). De plus, notre procédure « Customer and Education » (SOP04.13) a été mise à jour afin de rajouter la nécessité de sauvegarder tous les enregistrements de formations des clients dans Salesforce (voir chapitre 5.4 de la SOP04.13 attachée en **annexe E8.3**)

2. Une revue complète des activités de maintenance et de notre façon de maintenir les enregistrements de ces activités va être faite.

La procédure de gestion des demandes de services (SOP2006) et les formulaires associés vont être mis à jour suite à cette revue qui va également prendre en compte les données provenant des mises à jour des analyses de risques mentionnée en E4 ci-dessus.

Date prévue : 30 Novembre 2017

3. Les 2 sujets ci-dessus ne sont pas listés dans nos actions terrain FSCA complétées ou en cours car ils n'ont pas été traités comme telles. Le premier sujet de modification de paramètre du protocole UPP aurait dû être considéré comme une action terrain et aurait dû être inclus dans la liste. Le second sujet provient d'une demande client d'inclure des contrôles pendant les maintenances préventives, et n'est pas considéré comme une action terrain. Un dossier va être créé de façon rétrospective pour les actions effectuées en 2014 sur la mise à jour du paramètre du protocole UPPA.1.

Date prévue : 31 Aout 2017

➔ **Point 1 : Réponse acceptable, compte tenu :**

- **Des actions curatives réalisées à ce jour, vu :**

- La mise en conformité complète du parc de dispositifs d'aphérèse fonctionnant en protocole UPP dans les EFS, vu le paramétrage de ces dispositifs en protocole « UPP-A 1 » ;
- 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-A 1 » ;
  - 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-A 1 » ; 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-A 1 » dans la liste des actions ouvertes par HAEMONETICS.

**Mise à jour de la réponse Haemontics:**

Point2 : l'engagement est de revoir toutes les activités de maintenance et ce qui doit être documenté et comment. La hauteur de couvercle et la concentricité fera partie de cette revue. Il sera noté et justifié dans cette revue si ces contrôles sont nécessaires ou non. En mesure temporaire, il a été demandé aux ingénieurs SAV d'enregistrer les contrôles de

hauteur et de concentricité dans la partie libre des rapports SAV. La demande initiale a été faite pendant une réunion de service et un rappel a été fait par email. Voir **annexe E8.4**.

Point 3: la modification des paramètres configurables UPP A1 a été ajoutée dans le log des actions terrain en tant qu'action clôturée car toutes les machines ont été modifiées. Voir **annexe E8.5** dans l'extrait du log.

## E9 (major) FIND0004095 - Product Recall

Haemonetics did not recall lot 0316076 of the CSE-P-225 product despite the fact that it was aware since June 2016 that this batch had similar dimensional issue as the ones that triggered the recall dated April 14, 2016. This recall was therefore not conducted with the required rigor.

### Haemonetics response:

Our initial belief was that lot 0316076 was a post-corrective action batch. In addition, assessment by our Chief Medical Officer indicated that in most instances the collection set would be prepared and set-up prior to the start of a procedure and the operator would detect the bowl issue and simply install a new disposable set. If the issue occurred during a procedure, the process could be stopped and restarted with another disposable set allowing the units collected in the reservoir to be salvaged. The time loss in the patient transfusion process would be remediated by placing the CS Elite in Emergency Mode and /or washing a partial bowl in order to expedite the return of red blood cells. If the procedure could not proceed and product was lost, the patient could receive an allogenic transfusion based on the assessment of the attending physician who is responsible for patient hemodynamics. Based on this understanding we believed the benefit of product availability far outweighed the risk of leaving the lot on the market.

Further investigation on the batch records of batch 0316076 revealed that we could not produce the records of the 100 % inspection. All batch records post corrective action have been reviewed and records for the 100 % inspection could not be found for two of them. This lead us to extend the FSCA issued last year to these two batches. Attached you will find the FSCA report sent to ANSM – **annex E9.1**, and the letter sent to customers – **annex E9.2**.

### **Satisfactory response given;**

- The effective extension of the product recall initiated on April 14, 2016 to the other lots of devices concerned by the dimensional issues of the bowls included in the Cell-Saver Elite auto transfusion kit.
- Proof confirming the effectiveness of this recall extension in the form of;
  - The FSCA report dated 08/06/2017 communicated to the NASM
  - The information letter dated 08/06/2017 communicated to customers.

Haemonetics SA is nevertheless informed that the above mentioned FSCA report mentions that batches 0316076 and 0416015 correspond to units of the CSE-P-125 while the internal Haemonetics list and the letter to customers mention the reference CSE-P225.

### Updated Haemonetics response:

Please find the final report in **annex E9.1b** where the typographical error has been corrected.

## E9 (majeur) FIND0004095 - Rappel de Produit.

Inspection ANSM : 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 1point6 de ce rapport préliminaire d'inspection).

### Réponse Haemonetics:

Nous pensions initialement que le lot 0316076 était un lot post action corrective. De plus, l'évaluation faite par notre Chief Medical Officer indiquait que dans la plupart des cas les DMU sont préparés et installés avant le début d'une procédure, et que l'opérateur se rendra compte du problème sur le bol et installera simplement un nouveau DMU. Si le problème apparaît durant une procédure, le processus pourra être stoppé et repris avec un autre DMU permettant de récupérer les unités collectées dans le réservoir. Le temps perdu dans le processus de transfusion au patient pourra être rattrapé en utilisant le Mode Urgence sur le Cell Saver Elite et/ou en traitant un bol partiel afin d'accélérer le retour de globules rouges. Dans le cas où la procédure ne peut pas continuer et le où le produit est perdu, le patient pourra recevoir une transfusion allogénique selon l'évaluation du médecin responsable de l'hémodynamique du patient. D'après cette évaluation, notre raisonnement était que le bénéfice de la disponibilité du produit l'emportait de loin sur le risque de laisser le lot sur le marché.

Une nouvelle investigation sur le dossier de lot du lot 0316076 a révélé que nous ne pouvions pas fournir le rapport de l'inspection à 100%. Tous les dossiers de lots post action corrective ont été revus et les rapports de l'inspection à 100% n'ont pas pu être trouvés pour deux d'entre eux. Cela nous a conduit à étendre la FSCA initiée l'année passée à ces deux lots. Vous trouverez en annexe le rapport FSCA envoyé à l'ANSM – **annexe E9.1**, et la lettre envoyée aux clients – **annexe E9.2**.

### **Réponse satisfaisante, compte tenu :**

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

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

**Réponse Haemonetics mise à jour:**

Le rapport final est disponible en **annexe E9.1b**, l'erreur typographique y a été corrigée.

## R1 (FIND004097) - Validity of supplier certificates:

The company Haemonetics S.A. should verify with their supplier and legal manufacturer, that the CE certification covering the medical devices distributed by Haemonetics in behalf of this legal manufacturer will be renewed at expiry of current certificate on 24/05/2017.

### Haemonetics response:

Per our SOP2017 Table 1 on page 9, our Procurement group is responsible for getting the Quality Certifications, and our Agile system tracks the dates of the certifications and when they will expire. We use real time Agile dashboard reports which show what certifications are coming due, and Procurement sends out requests for the new certifications. The supplier certification was still valid at the day of inspection.

The new certification was received May 31, 2017 and posted to the supplier file. See annex R1.1 for new supplier certificate.

**Response not satisfactory** as the supplied document is the ISO certificate and not the CE certificate.

### Updated Haemonetics response:

Please see the correct CE certificate in **annex R1.1b**. the initial response remains valid as only the wrong certificate was annexed.

## R1 (FIND004097) - Validité des certificats fournisseurs :

Inspection ANSM : 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 Haemonetics:

Selon notre procédure SOP2017 table 1 page 9, notre groupe Achats est responsable de l'obtention des certificats de qualité et notre système documentaire Agile permet de tracer les dates de ces certificats et leur date d'expiration. Nous utilisons un tableau de bord en temps réel dans Agile qui montre quels certificats arrivent à expiration et le groupe Achats envoie une demande de nouveaux certificats au fournisseur .Le certificat du fournisseur en question était toujours en cours de validité le jour de l'inspection. Le nouveau certificat a été reçu le 31 Mai 2017 et enregistré dans le dossier fournisseur sous Agile. Voir **annexe R1.1** pour le nouveau certificat fournisseur.

**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.

### Réponse Haemonetics mise à jour:

Le certificat CE en question est disponible en **annexe R1.1b**. La réponse initiale demeure valide, seul le mauvais certificat était annexé.

## R2 (FIND0004098) - Personnel training:

Haemonetics S.A. should take the necessary measures, together with headquarters, to complete the training and competence management procedure (SOP11.01 Rev AS QS0106598) in order to take into account:

1. Training of personnel in charge of complaints and vigilance against the European reference MEDDEV 2.12/1
2. Sensibilization of all personnel to the risks of Haemonetics distributed products.

### Haemonetics response:

1) Training plans for employees that support the vigilance reporting will be updated to include MEDDEV 2.12/1.

Target Due Date: 31 August 2017

2) Product risk training will be developed for employees who are responsible for product quality.

Target Due Date: 20 December 2017

### **Response noted as commitment is made for:**

- Updating the training plans for personnel involved in MV by the 31/08/2017 including the requirements of the European referential MEDDEV 2.12/1.
- Conduct a training on product risks by the 21/12/2017 for personnel covering product quality.

It is nevertheless pointed out that the training procedure (SOP11.01) will need to be modified to show these requirements.

### Updated Haemonetics response:

The internal procedure SOP04.06 (Regional SOP –Compliance Program for the Medical Device Directive Vigilance System) integrates the guidelines from the MEDDEV 2.12/1 as can be seen in chapter 1.0 (annex E1.1b).

Internal training is done against this procedure and therefore in line with MEDDEV 2.12/1. The training plan (curriculum) for the personnel involved in MV includes the requirement to be trained to SOP04.06 as demonstrated by the example of the transcript report for one of the individuals involved in MV (**annex R2.1**). Please note that a transcript report is the proof that an individual has followed the training as listed in a transcript (the list of documents are the same in both documents).

As the requirements per job function are listed in a curriculum and the training procedure describes this, there is no need to modify the overarching training procedure.

## R2 (FIND0004098) - Formation du Personnel :

### Inspection ANSM :

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 QS0106598), 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 Haemonetics:

1. Les plans de formation pour les employés qui interviennent dans le report de vigilance seront mis à jour en incluant le MEDDEV 2.12/1.

Date prévue : 31 Aout 2017

2. Une formation sur les risques produits sera développée pour les employés responsables de la qualité produit.

Date prévue : 20 Décembre 2017

### **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 .

### **Réponse Haemonetics mise à jour:**

La procédure interne SOP04.06 (SOP régional – Programme de conformité pour le système de Vigilance de la Directive des dispositifs médicaux) intègre les lignes directrices du MEDDEV 2.12/1, comme visible au chapitre 1.0 (**annexe E1.1b**)

Les formations internes sont réalisées conformément à la procédure et par conséquent, en lien avec le MEDDEV 2.12/1.

Le plan de formation des employés impliqués dans la matériovigilance, inclus l'exigence d'être formé à la SOP04.06, comme visible sur l'exemple de rapport du plan de formation d'une personne impliquée dans la matériovigilance (**Annexe R2.1**). Le rapport du plan de

formation annexée est la preuve que la personne a suivi les formations listées dans le rapport (la liste des documents est identique dans les deux documents).

Aussi les exigences par intitulé de poste sont répertoriées dans une table et la procédure de formation décrit cela, il n'est donc pas nécessaire de modifier la procédure globale de formation.

### R3 (FIND004099) – Complaint management

The company HAEMONETICS S.A. must take the necessary measures with the corporate headquarters of the group to complete the complaints management procedure (SOP04.01) in such a way that it references the MV procedure (SOP04.01) with respect to claims pertaining to MV.

Haemonetics response:

The complaints management procedure (SOP04.01) will be updated to include the Materiovigilance procedure (SOP04.06) in the references section.

Target Due date: 31 August 2017.

**Response acceptable** given the commitment to update the complaint handling procedure (SOP04.01) by the 31/08/2017 so that it will reference the MV procedure (SOP04.06) for complaints where a MV is involved.

Updated Haemonetics response:

The updated procedure with the cross reference is **annexed as E1.1a**

### R3 - Procédure de réclamations :

#### Inspection ANSM :

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.

#### Réponse Haemonetics:

La procédure de gestion des réclamations sera mise à jour pour inclure la procédure de vigilance SOP04.06 dans les documents de références.

Date prévue : 31 Aout 2017

**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.

#### Réponse Haemonetics mise à jour:

La procédure mise à jour est en **annexe E1.1a**.

**R4 (FIND004100) - CAPA procedure:**

Haemonetics S.A. should take the necessary measures, together with headquarters, to complete the corrective and preventive actions procedure (SOP01.03 Rev AS QS0106212 and SOP2501 Rev AD QS0107141) in order to take into account the provisions taken to monitor the status (open/closed) of CAPAs in order to reduce the risk that actions could stay open and not treated for an undetermined period of time.

**Haemonetics response:**

Global CAPA reports will be generated monthly to review status and determine the timing of actions and aging of CAPA timelines.

Target Due Date: 1 August 2017

**Response noted** as there is a commitment that starting 01/08/2017, a monthly report is to be created to review the status of each CAPA and associated actions. It is nevertheless reminded that the corresponding procedure(s) (SOP01.03 and/or SOP2501) will have to be updated to reflect these new provisions.

**Update Haemonetics response:**

The first CAPA status report was issued as planned at the beginning of August (see **annex R4.1**).

Trending of CAPA timeliness completion will be monitored as a Key Performance Indicator (KPI) and reviewed during the Management Reviews. Decision on whether to include this requirement in the CAPA procedures or create a KPI stand-alone procedure will be taken before the end of the year.

## **R4 (FIND004100) - Procédure CAPA :**

### Inspection ANSM :

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 QS0106212 et SOP2501 Rev AD QS0107141) de sorte que celles-ci précisent les dispositions mises en oeuvre 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 Haemonetics:

Des rapports de CAPA vont être générés tous les mois pour revoir leur statut et déterminer le délai des actions et l'âge des CAPA.

Date prévue : 1 Aout 2017

**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.

### Réponse Haemonetics mise à jour:

Le premier rapport sur le suivi des CAPAs a été créé comme prévu début août (voir **annexe R4.1**)

Le suivi de la tendance de réalisation des CAPAs sera analysé grâce aux indicateurs de performance du processus (KPI) et étudié au cours des revues de direction. La décision d'inclure cette exigence dans la procédure de gestion des CAPAs ou de créer une procédure spécifique du suivi des indicateurs sera prise avant la fin de l'année.

## R5 (FIND004101) - Recall procedure:

Haemonetics S.A. should take the necessary measures, together with headquarters, to complete the recall procedure (SOP04.04 Rev AP1 QS0107199) in order to clearly state that all recall related to a serious case of vigilance must be immediately declared to the concerned competent authorities or that all message directed to patients or users should be communicated to the concerned authorities in advance (48 hours for example).

### Haemonetics response:

The global recall procedure (SOP04.04) has been revised to clarify the requirements and timelines for reporting incidents to the Competent Authorities. See chapter 5.7 of the updated procedure (SOP04.04 rev AP2) in **annex R5.1**.

### **Response not satisfactory** given that:

- Chapter 5.7 of the updated medical device recall procedure (SOP04.01) annexed to the response file indicates that "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 "
- This procedure therefore still does not clearly indicate that all medical device recall due to a technical or medical reason linked to one or more serious MV (EIG) must be notified immediately to the concerned competent authorities, regardless of the expected or unexpected character of the case, as required by the regulations<sup>1</sup> applicable to medical devices.

### Updated Haemonetics response:

The intent of the revision of the procedure was to adhere to the requirements of the regulations but the wording was slightly different. SOP04.04 has been revised once again to better align the wording to the regulations. See chapter 5.7 of the updated procedure (SOP04.04 rev AQ) in **annex R5.1b**.

<sup>1</sup> Annex II point 3.1 of the 93/42/CEE Directive ( 14juin 1993) states;

" 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 ".

## R5 – Procédure de rappel:

### Inspection ANSM :

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 Haemonetics:

La procédure globale de rappel (SOP04.04) a été mise à jour afin de clarifier les critères et les délais pour reporter les incidents aux Autorités Compétentes. Se référer au chapitre 5.7 de la procédure mise à jour (SOP04.04 Rev AP2) en **annexe R5.1**.

### **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<sup>2</sup> applicable aux dispositifs médicaux.

---

<sup>2</sup> 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 ".

**Réponse mise à jour d'Haemonetics:**

L'objectif de la révision de la procédure était de répondre aux exigences de la réglementation, mais la tournure des phrases était légèrement différente. La SOP04.04 a été revue afin de correspondre au mieux avec la formulation de la réglementation. Se référer au chapitre 5.7 de la procédure mise à jour (SOP04.04 rev.AQ) en **annexe R5.1b**.

## R6 (FIND004102) - Post-market surveillance:

Haemonetics S.A. should take the necessary measures, together with headquarters, to complete the post-market surveillance instruction for distributed medical devices (WI1517 Rev AB QS0106584) in such a way to include a periodic consolidated surveillance report since the “placement on the market” of the device for each category of device.

### Haemonetics response:

Post market surveillance reporting occurs at routine, scheduled intervals (2 years). Information is compiled by collecting each update in a version history of the document (RISK-PM-xxxx, version AA, AB...). One consolidated view of the report including all data going back to placement on market would dilute trend analysis and not add value. Risk management is defined by procedures for Hazard Analysis, SOP15.12, and Risk Management, SOP15.22, along with instructions for Production and Post Production Information Review, WI1517.

The Hazard Analysis for each product contains the risks and frequencies at which hazards may occur. These risks are mitigated as far as possible and risk benefit analysis confirms acceptability of product for distribution. A process already exists to monitor, manage, and escalate (to CAPA or FSCA where necessary) emerging signals within the complaints procedure, SOP04.01:

1. Adverse trend is defined within the definition section.
2. The complaint investigator is responsible to: “Escalates a complaint or adverse trend e.g.: CAPA, SCAR”
3. Instructions for trending are further defined in WI1589, Global Work Instruction for Complaint Trending

This emerging signal monitoring is ongoing throughout the complaints intake, investigation, and management process. In the event that an adverse trend is failed to be recognized within the complaint process, the Post Production Information Review at the scheduled intervals will review potential safety related complaints to ensure they have not risen to an unacceptable level as documented in the Hazard Analysis.

Trending analysis may improve Post Production Information Review reports. Evaluation will be conducted to determine if Risk Based trending of NCE's, PIR\_HLR's, MDR's, & Vigilance should be incorporated into the procedure, SOP15.22.

Target Due Date: Aug 31, 2017

**Response not satisfactory** in the absence of a commitment to complete the post-commercialization surveillance instruction with the points noted in R6 and specifically considering that:

- The risk management, risk analysis and CAPA/FSCA processes, as noted in the response, are not sufficient to be a substitution to a consolidated surveillance report from the first placing on the market for each category of products;

- The implemented processes have not demonstrated to be efficient concerning risk management covering reports of particles in the disposables (declining the risks according to the size, composition and localization of particles), noisy bowls and/or leaks in regards to finding E1 point 1 notified during the inspection.

**Update Haemonetics response:****Point 1:**

Review of the hazard frequencies will be included in the post production report as an analysis from one report to the next. The trending of reports is detected as an emerging signal and is already captured in the complaints process. The probability of the hazards are captured in the post production review, but the procedure and work instruction will be updated to clarify how hazard frequencies are calculated and assessed in the post production report.

**Action:**

Update the Risk Management Standard Operating Procedure (SOP15.22) and Post Production Information Review Work Instruction (WI1517) to provide detail on how hazard frequencies are calculated and assessed in the post production report. Frequencies should be normalized using a usage estimate such as: disposable sales, disposable shipping volumes, or average device turns.

Target due date – Oct 30, 2017

**Action:**

Include a requirement within the Risk Management Standard Operating Procedure (SOP15.22) and Post Production Information Review Work Instruction (WI1517) to compare current failure rates to failure rates from the previous report (including particles in the disposables, noisy bowls and/or leaks). If rate has increased, document actions to be taken or justification for no action required.

Target due date– Oct 30, 2017

**Point 2:**

Please refer to actions in E4.

## R6 (FIND004102) - Surveillance post-commercialisation :

### Inspection ANSM :

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 QS0106584), 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.

### Réponse Haemonetics:

La surveillance post-market est effectuée à des intervalles programmés (tous les 2 ans). Chaque mise à jour des informations collectées est compilée dans une nouvelle version d'un même document (RISK-PM-xxxx, version AA, AB,...). Une consolidation de toutes les versions depuis la mise sur le marché diluerait l'analyse des tendances et n'ajouterai aucune valeur. Le management du risque est défini par les procédures d'analyses de risques, selon SOP15.12, et du management des risques, selon SOP15.22, en association avec l'instruction WI1517 de revue des informations de fabrication et de post fabrication.

Une analyse de risque pour chaque produit contient les risques et les fréquences d'apparition des dommages. Ces risques sont réduits autant que possible et une analyse risque bénéfique confirme l'acceptabilité du produit pour la distribution. Un processus existe déjà pour surveiller, gérer et escalader (en CAPA ou FSCA quand nécessaire) des signaux émergents dans la procédure de gestion des réclamations SOP04.01 :

- Une évolution défavorable est définie dans la section définition
- L'investigateur est responsable : « d'escalader une réclamation ou une évolution défavorable, par exemple en CAPA, SCAR »
- Des instructions pour définir l'évolution des tendances sont définies dans l'instruction WI1589, Global Work Instruction for Complaint Trending.

Le suivi d'un signal émergent se fait au cours de la saisie des réclamations, des investigations et du processus de management de la qualité. Dans le cas où une évolution défavorable ne serait pas détectable pendant le processus des réclamations, la revue post-production va revoir les réclamations potentiellement liées à la sécurité afin de s'assurer qu'elles ne sont pas à un niveau non-acceptable comme documenté dans l'analyse de risque.

L'analyse des tendances peut améliorer les rapports de revue d'information post-production. Une évaluation va être conduite afin de déterminer si une analyse des tendances des NCE, PIR, HLR, MDR et vigilances, basée sur le risque, devrait être incorporée dans la procédure de gestion du risque, SOP15.22.

Date prévue : 31 Aout 2017

**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.

**Réponse Haemonetics mise à jour:****Point 1 :**

La revue des fréquences des risques sera incluse dans le rapport post-production en comparaison avec le rapport précédent. La tendance des réclamations est détectée comme un signal émergent et est déjà incluse dans le traitement des réclamations.

La probabilité des risques est incluse dans la revue post-production, mais la procédure et l'instruction seront mises à jour pour clarifier comment l'occurrence des risques est calculée et évaluée dans le rapport post-production

**Action:**

Mise à jour de la procédure "Risk Management Standard Operating Procedure" (SOP15.22) et "Post Production Information Review Work Instruction" (WI1517) pour clarifier comment l'occurrence des risques est calculée et évaluée dans le rapport post-production. Les fréquences devront être normalisées en estimant l'utilisation comme : ventes des dispositifs, volumes expédiés, ou moyenne d'utilisation des machines.

Date prévue – 30 Octobre 2017

**Action:**

Inclure une exigence dans les procédures "Risk Management Standard Operating Procedure" (SOP15.22) et "Post Production Information Review Work Instruction" (WI1517) afin de comparer le taux de défauts actuel avec le précédent (incluant les particules dans les dispositifs, les bruits de bols/ou fuites). Si la fréquence augmente, les actions à prendre ou la justification pour ne pas prendre d'action seront documentés.

Date prévue – 30 Octobre 2017

**Point 2 :**

Se référer aux actions du point E4.

## **R7 (FIND004103) - Materiovigilance correspondent back-up**

The company HAEMONETICS S.A. must complete the information sheet for alternates for the MV correspondent (Post Market Surveillance Specialist) in such a way that this information sheet mentions these alternates.

**Haemonetics response:**

The job description for the MV correspondent back-up (PMS Specialist for France) will be updated to describe this function.

Target Due Date: Aug 31, 2017

**Acceptable response** given the commitment to update the job description of the MV correspondent back-up (Post Market Surveillance Specialist) by the 31/08/2017 in such a way that the job description indicates this back-up.

**Update Haemonetics response:**

The job description of the Post Market Specialist has been updated to reflect the back-up MV correspondent role. See **annex R7.1**

A formal declaration to ANSM was also filed in July indicating the back-up. See **annex R7.2**

## R7 - Suppléance MV :

### Inspection ANSM :

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 Haemonetics:

Le descriptif de poste du suppléant de materiovigilance (PMS Spécialiste France) va être mis à jour afin d'inclure cette fonction.

Date prévue : 31 Aout 2017

**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.

### Réponse Haemonetics mise à jour :

La description de poste du « spécialiste Post-Market Surveillance » a été mise à jour en incluant cette fonction de suppléant MV. Voir **annexe R7.1**.

Le formulaire ANSM d'enregistrement du contact MV et du suppléant a été mis à jour et envoyé à l'ANSM le 06 Juillet. Voir **annexe R7.2**.

## **R8 (FIND004104) – Intercompany contracts:**

The company HAEMONETICS S.A. must complete the distribution contract drawn up with the subsidiary HAEMONETICS France in such a way that the contract includes the following clauses requiring:

1. One of the parties to the contract to guarantee the traceability of medical devices distributed up until final users, with this contract moreover granting the subsidiary HAEMONETICS France the ability to solicit sub-distributors;
2. HAEMONETICS France to immediately inform HAEMONETICS S.A. of serious cases of MV (SAIs) related to the medical devices that are the subject of this contract and of which HAEMONETICS France may become aware as distributor.

### Haemonetics response:

The intercompany contract tying Haemonetics France and Haemonetics S.A. will be reviewed to either include the above recommendations in the body of the contract or establish a separate Quality Distributor Agreement as it is done with other distribution contracts that are not within the Haemonetics group.

Target Due Date: 20 Dec 2017

### **Response not satisfactory since;**

- The response indicates that; “The intercompany contract tying Haemonetics France and Haemonetics S.A. will be reviewed to either include the above recommendations in the body of the contract or establish a separate Quality Distributor Agreement as it is done with other distribution contracts that are not within the Haemonetics group.”
- The response does not guarantee the inclusion of the points notified in R8 in the Quality Distributor Agreement.

### Updated Haemonetics response:

For the points concerning traceability and reportability of complaints and serious cases, a new intercompany distribution Quality agreement has been created that clearly stipulates the responsibility of the two parties concerning these topics (see **annex R8.1**).

Concerning the ability to solicit sub-distributors, the distribution contract stipulates that Haemonetics France can only appoint sub-distributors after prior approval of the manufacturer (i.e. Haemonetics S.A.). This is clearly stated in clause 2.3 of the contract (see **annex R8.2**). Should such a case present itself for France, and as stated in clause 2.3 of the contract, Haemonetics France would have the sub-distributor sign a distribution agreement and a distribution quality agreement (see **annexes R8.3 and R8.4** for the standard templates for such contracts).

## R8 (FIND004104) – Contrats interentreprises :

### Inspection ANSM :

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 deux 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-distributeur ;
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 Haemonetics:

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.

Date prévue : 20 décembre 2017

### **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.

### **Réponse Haemonetics mise à jour:**

Pour les points concernant la traçabilité et la reportabilité des réclamations et des cas graves de MV, un nouvel Accord Qualité de Distributeur interentreprises a été rédigé. Cet accord stipule clairement la responsabilité des deux parties concernant ces thèmes (se référer à l'**annexe R8.1**).

Concernant la possibilité de solliciter des sous-distributeurs, le contrat de distribution stipule qu'Haemonetics France ne peut appointer un sous-distributeur qu'après une approbation au préalable du fabricant (c'est-à-dire. Haemonetics S.A.). Ceci est énoncé clairement en clause 2.3 du contrat (voir **annexe R8.2**). Si un tel cas se présentait en France, et selon la clause 2.3 du contrat, Haemonetics France devrait faire signer un contrat de distribution et un accord qualité de distribution (voir les modèles standards de ces contrats en **annexes R8.3 et R8.4**).

**R9 (FIND004105) - Qualification procedure:**

Procedure SOPForm2143.02 dated 24/08/2015 mentions in chapter 8 a base reference 36403-00 in the text and 36439-00 in table III. Haemonetics must define which is the correct base reference used for the tests.

**Haemonetics response:**

A review of TR-VAL-101839 was conducted. It was determined that there was typographical error on page 5 of the report. Table III should have listed the Base Cavity as 36403-00 and not 36439-00. A note to file will be added to the report to indicate the error and list the correct part number.

Target Due Date: 20 July 2017

**Response acceptable:** Correction of the error on the document planned on 20/07/2017

**Updated Haemonetics response:**

Please see **annex R9.1** for the note to file that was added to the report.

## **R9 (FIND004105) - Procédure de qualification :**

### Inspection ANSM :

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 Haemonetics:

Une revue du rapport TR-VAL-101839 a été faite et il a été établi qu'une erreur typographique a été faite sur la page 5 du rapport. Le tableau III devrait lister la référence 36403-00 et non la référence 36439-00. Une note sera ajoutée au dossier pour indiquer l'erreur et préciser la référence correcte.

Date prévue : 20-Juillet-2017

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

### Réponse Haemonetics mise à jour :

La note est ajoutée au dossier pour indiquer l'erreur et préciser la référence correcte. Voir annexe R9.1

## R10 (FIND004106) - Transfer summary:

Concerning the transfer from the Braintree (USA) production site towards the Tijuana (Mexico) site for the bowls used in the Cell Saver Elite, the chronology and the associated dates associated with the production process were not presented during the inspection. Electronic records were available but they did not allow to visualize all the steps in a chronological manner.

### Haemonetics response:

Validation Plan for transfer project, PL-VAL-100063, was released with the approved strategy and approach for the transfer of the bowl product from Braintree to Tijuana. Even though all the activities in the plan have been executed as demonstrated in the electronic records, information regarding the completion of the executed strategy was not captured as a final summary. The validation plan will be updated to include the final summary details of the activity and timeline of the executed validation activities.

Due Date: Dec 20, 2017

**Response noted:** The information on the global completion of the validation plan has not been traced in a final summary. Update of the validation plan including the accomplished steps and actions by 20/12/2017. The proposed due date is nevertheless not acceptable.

### Updated Haemonetics response:

The update of the PL-VAL-100063 document is purely an administrative and cosmetic action as all the individual documents related to all the validation steps have been completed and approved as electronic records. The complete list of all these documents is visible in the electronic document system. Given the inexistent risk to the products and therefore the low priority of this action, the due date is maintained (if possible we will nevertheless move it forward).

## R10 (FIND004106) - Visualisation de transfert :

### Inspection ANSM :

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<sup>®</sup>, 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 Haemonetics:

Le plan de validation du projet de transfert, PL-VAL-100063, a été validé avec la stratégie décrite pour le transfert des bols depuis Braintree vers Tijuana. Bien que toutes les activités listées par le plan aient été exécutées comme démontré par les enregistrements électroniques, l'information concernant la réalisation globale du plan de validation n'a pas été tracée dans un résumé final. Le plan de validation sera mis jour pour inclure un résumé final incluant les étapes et calendrier des actions réalisées.

Date prévue : 20-Décembre-2017

**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 20 17. Toutefois, le délai proposé n'est pas acceptable.

### Réponse Haemonetics mise à jour:

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

## R11 (major) FIND004107 - Post Market Surveillance:

Haemonetics S.A. should take the necessary measures, together with headquarters, to complete the post-market surveillance of distributed medical devices (at least for the ones distributed in France) in such a way that for each category or group of products a report is issued containing:

1. A consolidated view of surveillance data since the launch of the product so as to identify any emerging signals;
2. Concerning the CSE and apheresis disposables, include an analysis of noisy bowls, particles and associated risks (by size, composition and localization);
3. More specifically on apheresis devices:
  - a. An analysis of automatic returns of blood components during a procedure in order to verify the efficiency of the UPP protocol versus the previous version;
  - b. A comparative analysis of complaints and vigilance between UPP and C-SDP and in consequence, a re-evaluation of the benefit/risk ratio of the two protocols.

### Haemonetics response:

1. Post market surveillance reporting occurs at routine, scheduled intervals (2 years). Information is compiled by collecting each update in a version history of the document (RISK-PM-xxxx, version AA, AB...). One consolidated view of the report including all data going back to placement on market would dilute trend analysis; however, history of the report and information of all reviews is available through the document versioning. Evaluation of Risk Based trending will be completed, refer to recommendation R6.

2. CSE & Apheresis Disposables post production information reports will be reviewed along with risk procedures to determine if appropriate escalations are being completed and captured within the post production information reports.

Target Due Date: Aug 31, 2017

### 3. Apheresis devices:

3.a Design testing has been completed for UPP version A.2 and submitted to ANSM for review. Evidence supporting the design change of the new version is included within the submission.

3.b A one-time, standalone justification analysis / report will be completed to compare UPP vs. C-SDP complaints and vigilance.

Target Due Date: Aug 31, 2017

➔ **Point 1: Response not satisfactory** given the unintelligible character of the response and the lack of commitment that, for each category or group of disposables, a post-commercial surveillance report integrates a consolidation of all the surveillance data gathered since the first placing on the market.

- ➔ Point 2: **Response not satisfactory** given the unintelligible character of the response and the lack of clear commitment that an analysis be done on noisy bowl reports and particulate reports (including risks according to the size, composition and localization of particles). The response is limited to state that the “reports will be reviewed along with risk procedures to determine if appropriate escalations are being completed and captured within the post production information reports.”
- ➔ Point 3: **Acceptable response** given that:
  - a) Submission of the UPP-A2 protocol to the ANSM
  - b) The commitment to have a comparative analysis, by 31/08/2017, of the complaints and MV between the devices using C-SDP and UPP.

**Update Haemonetics response:**

Point 1 –Haemonetics conducts trending and monitoring of complaints (surveillance) through the ongoing analysis (C-charts) of the complaint and the evaluation of the frequency at which the hazardous situations has occurred in comparison with the previously identified possible occurrence (threshold). Furthermore, the evaluation of current failure rates will be compared to failure rates from previous post production reports. This report to report comparison will identify any trends that would not be seen in individual reports but visible when comparing historical reports. The post market surveillance work instruction (WI1517) will be updated to include the report to report trending.

Target due date: October 30, 2017

Point 2 – Risk assessment report will be completed to assess impact of harm for particulates. Risk report will be updated and utilized to support risk benefit analysis conclusions with hazard analyses with regards to particulates and noisy bowls. Please refer to E4.

– Due date: Oct 30, 2017

Point 3 – A comparative analysis of the complaints and MV between devices using C-SDP and UPP in attached as **annex R11.1**.

This excel document has been updated compared to the one provided to ANSM on the 23rd of February 2017.

The sales have been updated. It has been observed that the data provided earlier were wrong. Please refer to the Sales table.

Regarding the complaints, some have been removed from the total count (strike through) as they were specifically linked to an improper assembly of the disposables or issues specific to the instrument, it is therefore not link to C-SDP nor UPP. For other complaints, the ones for which a SW issue has been identified have been highlighted, 29% of the complaints. Those SW issues have been corrected in the new version UPP-A.2. The data shows a reduction of the DPM using UPP versus C-SDP.

## R11 (majeur) - Surveillance post-commercialisation :

### Inspection ANSM :

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-A 1 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.

### Réponse Haemonetics:

1. Les rapports de surveillance post-market sont mis à jour à des intervalles programmés (tous les 2 ans). Chaque mise à jour des informations collectées est compilée dans une nouvelle version d'un même document (RISK-PM-xxxx, version AA, AB,...). Une consolidation de toutes les versions depuis la mise sur le marché diluerait l'analyse des tendances ; toutefois, l'historique des versions du document est disponible dans Agile sous chaque version. Une évaluation des tendances basée sur le risque sera faite, se référer au point R6.

2. 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.

Date prévue : 31 Aout 2017

### 3. Equipements d'aphérèse :

3.a Le développement de UPPA.2 a été complété et soumis pour revue à l'ANSM. Les éléments de changement de design sont inclus dans le dossier soumis.

3.b Un rapport unique va être généré afin de comparer les réclamations et les vigilances pour le protocole UPP vs C-SDP.

Date prévue : 31 Aout 2017

- **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.

**Réponse Haemonetics mise à jour:**

Point 1 –Haemonetics conduit des analyses de tendance et un suivi des réclamations (surveillance) au travers de l'analyse (C-charts) d'une réclamation et de l'évaluation de la fréquence à laquelle des situations à risques arrivent en comparaison avec la fréquence précédente (seuil).

De plus, l'évaluation du taux de défaut actuel sera comparée au taux de défaut des rapports post-production précédents. Cette comparaison d'un rapport à l'autre identifiera toute tendance qui ne serait pas visible au niveau d'un seul rapport mais visible seulement en comparaison avec les rapports historiques.

L'instruction de surveillance post-market (WI1517) sera mise à jour pour inclure une analyse de tendance d'un rapport à un autre.

Date cible: 30 Octobre 2017

Point 2 – Le document d'analyse de risques sera complété pour évaluer les dommages liés aux particules. Risk assessment report will be completed to assess impact of harm for particulates. Risk report will be updated and utilized to support risk benefit analysis conclusions with hazard analyses with regards to particulates and noisy bowls. Please refer to E4.

Date cible: 30 Octobre 2017

Point 3 – Une analyse comparative des réclamations et des matériovigilances entre le protocole C-SDP et UPP est fournie en **annexe R11.1**.

Ce document excel a été mis à jour en comparaison de ce qui a été fourni à l'ANSM le 23 Février 2017. Les ventes ont été mise à jour. Il a été observé que les données fournis précédemment étaient incorrectes. Se référer à l'onglet « Ventes ».

Concernant les réclamations, certaines ont été enlevées du compte total (barrées dans le tableau) car elles concernent un défaut d'assemblage du dispositif ou des défauts spécifiques de l'instrument, elles ne concernent donc pas ni C-SDP, ni UPP.

Pour les autres réclamations, celles identifiées comme liées à un défaut logiciel ont été surlignées, soit 29% des réclamations. Ces défauts logiciels ont été corrigés dans la nouvelle version UPP-A.2. Les données montrent une réduction du DPM en utilisant UPP, versus C-SDP.

## R12 (major) FIND004108 - Traceability of spare parts.

Haemonetics S.A. does not have all the delivery notes nor product certificates to attest the conformity of centrifuges and mother boards delivered to French customers for the year 2012.

### Haemonetics response:

Additional traceability documents were located and provided below and in annexes. There were some documents from March 2012 that were unable to be located. In conducting the search, the box of records before March 2012 and the box or records after March 2012 were able to be located. It is believed the box that contained missing records was either misfiled or inadvertently discarded before the 5 year retention period indicated in our Records Retention Policy. A sampling of other records was conducted and no other missing files were identified. We believe this is an isolated incident.

### A. Centrifuge Assembly 51433-00

Centrifuge Assembly 51433-00 is assembled in Braintree facility using components received from external suppliers.

<p style="text-align: center;"><b>SN 2853</b></p> <p style="text-align: center;">Annex R12.1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centrifuge 39627-00 serial 2853 was received from the manufacturer in Braintree facility on 17 Mar 2012. – as this record is over 5 years old paper version of the delivery note is no longer available; screenshots from system traceability are attached.</li> <li>• Centrifuge assembly has been made in Braintree on 15 May 2012 – assembly tracker is attached.</li> <li>• Part was shipped from Braintree to European Technical Center on 16 May 2012 – invoice is attached.</li> <li>• Part has been used in field on 28 Jun 2012 in MCS+ device serial 97A162 – service report is attached.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>SN 2907</b></p> <p style="text-align: center;">Annex R12.2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centrifuge 39627-00 serial 2907 was received from the manufacturer in Braintree facility on 24 Mar 2012 – as this record is over 5 years old paper version of the delivery note is no longer available; screenshots from system traceability are attached.</li> <li>• Centrifuge assembly has been made in Braintree on 17 May 2012 – assembly tracker is attached.</li> <li>• Part was shipped from Braintree to European Technical Center on 23 May 2012 – invoice is attached.</li> <li>• Part has been used in field on 20 Jul 2012 in MCS+ device serial 96J568 – service report is attached.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>SN 2514</b></p> <p style="text-align: center;">Annex R12.3</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centrifuge 39627-00 serial 2514 was received from the manufacturer in Braintree facility on 03 Dec 2011 – as this record is over 5 years old paper version of the delivery note is no longer available; screenshots from system traceability are attached.</li> <li>• Centrifuge assembly has been made in Braintree on 23 Mar 2012 – as this record is over 5 years old paper version of the assembly tracker is no longer available; screenshot from system traceability is attached.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Part was shipped from Braintree to European Technical Center on 23 Mar 2012 – invoice is attached.</li> <li>Part has been used in field on 12 Jun 2012 in MCS+ device serial 98A026 – service report is attached.</li> </ul>
--	---

#### B. PCB 50846-01

PCB 50846-01 is manufactured by external supplier and not processed in any way by Haemonetics.

<p><b>C091127943</b></p> <p>Annex R12.4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Product was received from the manufacturer in Braintree facility on 29 Oct 2011 – although this record is over 5 years old delivery note was retrievable and together with screenshots from system traceability are attached.</li> <li>Part was shipped from Braintree to European Technical Center on 25 Jan 2012 – invoice is attached.</li> <li>Part has been used in field on 03 Jul 2012 in MCS+ device serial 99D042 – service report is attached.</li> </ul>
<p><b>C091128308</b></p> <p>Annex R12.5</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Product was received from the manufacturer in Braintree facility on 13 Dec 2011 – as this record is over 5 years old paper version of the delivery note is no longer available; screenshots from system traceability are attached.</li> <li>Part was shipped from Braintree to European Technical Center on 25 Jan 2012 – invoice is attached.</li> <li>Part has been used in field on 20 Apr 2012 in MCS+ device serial 00J062 – service report is attached.</li> </ul>
<p><b>N25038</b></p> <p>Annex R12.6</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>This part was already identified as being refurbished and was included in the settlement agreement with EFS</li> <li>Part was shipped from Braintree to European Technical Center on 27 Feb 2009 – invoice is attached.</li> <li>Part has been used in field on 27 Feb 2012 in MCS+ device serial 08L187 – service report is attached.</li> </ul>

#### **Response not acceptable** in the absence of:

- Traceability of the delivery notes for the centrifuges with serial numbers 2907, 2853, 2414 and for the mother board with serial number C091128308.
- Traceability of the control certificates to attest the conformity of the centrifuges for serial numbers 2907, 2853, 2514 and for the mother boards with serial number C091128308, C091128308 et N25038 (this last one being declared as being refurbished)
- Proposal of an action to ensure that Haemonetics SA, from now on, has systematically access to upstream documentation (bills and delivery notes) and certificates of control to attest to the conformity of the spare parts to be used in the medical devices installed at their customer sites.

---

#### **Updated Haemonetics response:**

1. As mentioned in the original response, the delivery notes were all more than 5 years old and therefore not required to be kept per our records retention procedure. We have nevertheless found some records older than 5 years but not for the concerned parts as the storage carton was not found. We have confirmed the presence of cartons before and after March 2012 and therefore believe that this was an isolated case and that this particular carton could have been mis-labeled. An archiving carton labeling instruction will be written to prevent this issue from happening in the future.  
Target completion date - October 15, 2017
  2. The controls done on the centrifuge assemblies are indicated in the assembly trackers. Assembly trackers for serial numbers SN 2853 and SN 2907 were annexed in the previous response. The assembly tracker for serial number SN 2514 was not found but as explained previously, the records retention policy requires us to keep these records for 5 years. We have implemented a scanning process for all assembly trackers in order to have electronic records for easy retrieval. This process will be described in a working instruction.  
Target completion date - October 15, 2017
  3. Mother boards are not delivered with a certificate of conformance nor do we request one. As mother boards could get damaged during transport, they are therefore 100% tested at installation. There is no need for a CoC from the supplier as long as the correct reference is delivered (this can be seen in the delivery notes).
-

## R12 (majeur) - Traçabilité pièces détachées :

### Inspection ANSM :

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 Haemonetics:

Des documents additionnels de traçabilité ont été identifiés et sont fournis ci-dessous. Il y a des documents de mars 2012 que nous n'avons pas été en mesure de localiser. Lors des recherches, les boîtes de stockage des enregistrements avant et après le mois de mars 2012 ont été localisées. Il est possible que la boîte contenant les enregistrements de mars 2012 ait été mal remplie ou accidentellement détruite avant la fin de la période de stockage de 5 ans indiquée dans notre politique de conservation des enregistrements. Un échantillonnage d'autres enregistrements a été effectué et aucun autre enregistrement manquant n'a été identifié. Nous pensons qu'il s'agit d'un incident isolé.

### C. Module centrifugeuse 51433-00

Le module centrifugeuse 51433-00 est assemblé au sein de notre usine de Braintree en utilisant des composants reçus de fournisseurs externes.

<p>SN 2853 Annexe R12.1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centrifugeuse 39627-00 SN 2853 reçue du fabricant à Braintree le 17-Mars-2012. Comme cet enregistrement a plus de 5 ans, le bordereau de livraison n'est plus disponible; des captures d'écran du système de traçabilité sont attachées.</li> <li>• Le module centrifugeuse a été fait à Braintree le 15-Mai-2012. La traçabilité d'assemblage est attachée.</li> <li>• La pièce a été envoyée de Braintree au centre technique Européen le 16-Mai-2012; facture attachée.</li> <li>• La pièce a été utilisée sur le terrain le 28-Juin-2012 sur la MCS+ SN 97A162 – rapport d'intervention attaché.</li> </ul>
<p>SN 2907 Annexe R12.2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centrifugeuse 39627-00 SN 2907 reçue du fabricant à Braintree le 24-Mars-2012. Comme cet enregistrement a plus de 5 ans, le bordereau de livraison n'est plus disponible; des captures d'écran du système de traçabilité sont attachées.</li> <li>• Le module centrifugeuse a été fait à Braintree le 17Mai-2012. La traçabilité d'assemblage est attachée.</li> <li>• La pièce a été envoyée de Braintree au centre technique Européen le 23-Mai-2012; facture attachée.</li> <li>• La pièce a été utilisée sur le terrain le 20-Juillet-2012 sur la MCS+ SN 96J568 – rapport d'intervention attaché.</li> </ul>
<p>SN 2514 Annexe R12.3</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centrifugeuse 39627-00 SN 2514 reçue du fabricant à Braintree le 03-Dec-2011. Comme cet enregistrement a plus de 5ans, le bordereau de livraison n'est plus disponible; des captures d'écran du système de traçabilité sont attachées.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le module centrifugeuse a été fait à Braintree le 23-Mar-2012. Comme cet enregistrement a plus de 5 ans, la version papier de la traçabilité d'assemblage n'est plus disponible. Des captures d'écran du système de traçabilité sont attachées.</li> <li>La pièce a été envoyée de Braintree au centre technique Européen le 23-Mars-2012; facture attachée.</li> <li>La pièce a été utilisée sur le terrain le 12-Juin-2012 sur la MCS+ SN 98A026 – rapport d'intervention attaché.</li> </ul>
--	--

#### D. PCB 50846-01

La carte 50846-01 est fabriquée par un fournisseur externe and n'est pas modifiée par Haemonetics.

<p>C091127943</p> <p>Annexe R12.4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carte reçue du fabricant à Braintree le 29-Oct- 2011 – bien que l'enregistrement ait plus de 5 ans, le bordereau de livraison est disponible ainsi que des captures d'écran du système de traçabilité.</li> <li>La pièce a été envoyée de Braintree au centre technique Européen le 25-Jan-2012 ; facture attachée</li> <li>La pièce a été utilisée sur le terrain le 03-Jul-2012 sur la MCS+ SN 99D042 – rapport d'intervention attaché.</li> </ul>
<p>C091128308</p> <p>Annexe R12.5</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carte reçue du fabricant à Braintree le 13-Dec-2011 – Comme cet enregistrement a plus de 5ans, le bordereau de livraison n'est plus disponible; des captures d'écran du système de traçabilité sont attachées.</li> <li>La pièce a été envoyée de Braintree au centre technique Européen le 25-Jan-2012 ; facture attachée</li> <li>La pièce a été utilisée sur le terrain le 20-Avril-2012 sur la MCS+ SN 00J062 – rapport d'intervention attaché.</li> </ul>
<p>N25038</p> <p>Annexe R12.6</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cette pièce a déjà été identifiée comme étant reconditionnée et a été incluse dans l'accord à l'amiable avec l'EFS</li> <li>Cette pièce a été envoyée de Braintree au centre technique Européen le 27-Fevrier-2009 ; facture attachée</li> <li>La pièce a été utilisée sur le terrain 27-Février-2012 sur la MCS+ device SN 08L187 – rapport d'intervention attaché.</li> </ul>

➔ **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 C091128308 ;
- 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 C091127943, C091128308 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.

---

**Mise à jour de la réponse Haemonetics:**

1. Comme mentionné dans notre réponse initiale, les bons de livraison étaient tous âgés de plus de 5 ans et par conséquent sans exigence de conservation d'après notre procédure de conservation des enregistrements. Nous avons cependant trouvé des enregistrements de plus de 5 ans mais pas pour les pièces concernées car le carton de stockage n'a pas été retrouvé. Nous avons confirmé la présence de cartons avant et après mars 2012 et nous estimons par conséquent qu'il s'agit un cas isolé et que ce carton particulier a pu être mal étiqueté. Une instruction pour l'étiquetage des cartons d'archivage sera écrite pour empêcher ce type d'anomalie dans le futur. Date de réalisation prévue : 15 Octobre 2017.
  2. Les contrôles faits sur les modules centrifugeuses sont indiqués dans les enregistrements d'assemblage. Les enregistrements d'assemblage pour les numéros de série SN 2853 et SN 2514 sont annexés dans notre réponse précédente. Les enregistrements d'assemblage pour le numéro de série SN 2514 n'ont pas été trouvés mais comme expliqué précédemment, la politique de conservation des enregistrements nous impose de conserver ces enregistrements pendant 5 ans. Nous avons implémenté un processus de numérisation des enregistrements d'assemblages afin de disposer d'enregistrements électroniques permettant une récupération facilitée. Ce processus sera décrit dans une instruction de travail. Date de réalisation prévue : 15 Octobre 2017.
  3. Les cartes mères ne sont pas livrées avec un certificat de conformité et nous n'en demandons pas. Comme les cartes mères peuvent être endommagées pendant le transport, elles sont testées à 100% pendant l'installation. Il n'y a pas besoin d'un certificat du fournisseur dès lors que la bonne référence est livrée (la référence est fournie sur le bordereau de livraison).
-