

# 1 Surveiller la disponibilité des médicaments et des dispositifs médicaux pour assurer la couverture des besoins des patients

Dès le début de la pandémie, l'ANSM a veillé à la mise à disposition des produits de santé afin de garantir la prise en charge des patients atteints par la COVID-19 et l'accès aux traitements indispensables pour les autres patients, notamment les malades chroniques.

## Veiller à la disponibilité des médicaments

### Garantir l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et réguler les stocks

Dès la fin du mois de janvier 2020, l'ANSM a cherché à identifier les médicaments qui pouvaient être impactés par la fermeture des usines en Chine, en lien avec les exploitants de l'industrie pharmaceutique.

Plusieurs risques de tensions ont ainsi pu être identifiés, notamment concernant l'approvisionnement en paracétamol et en antibiotiques injectables. Les laboratoires concernés ont rapidement confirmé que le risque de pénurie à court terme était écarté.

Dès lors, et tandis que l'épidémie atteignait l'Europe et la France, l'ANSM a créé une cellule Anticipation en avril 2020. Son rôle était de surveiller les signaux qui pourraient conduire à des risques de ruptures de stocks et de mettre en place des solutions pour les anticiper (surveillance rapprochée des stocks, contingentement, autorisation d'importation, contrôle en laboratoire de médicaments importés pour Santé publique France).

### Préserver la disponibilité des médicaments indispensables en réanimation

Face à l'évolution géographique de la pandémie, les points d'attention ont évolué. Si, dans un premier temps, les conséquences globales des confinements et restrictions en Chine et en Inde ont été les principales problématiques, l'arrivée de la COVID-19 en Europe et en France plus particulièrement, a rapidement déclenché de nouvelles situations de tension, notamment sur les traitements pour les patients COVID-19 et en particulier pour ceux en réanimation.

À partir de là, un suivi rapproché, évolutif et proactif des stocks de médicaments a été mis en place avec les laboratoires concernés. Ce suivi fin a permis de détecter rapidement les augmentations des ventes et les diminutions de stock préoccupantes et d'enclencher, de manière concertée avec les laboratoires, les dispositifs habituels de prévention des risques de ruptures notamment :

- ◆ une augmentation des productions,
- ◆ des mesures de contingentement,
- ◆ des importations.

Dans le cadre des importations, l'efficacité, la qualité et la sécurité de chacun de ces médicaments ont été évaluées par l'ANSM dans la perspective de leur utilisation en remplacement des médicaments habituels. Toutefois, afin de répondre à l'urgence de la mise à disposition de ces médicaments, il n'a pas été possible d'étiqueter en langue française ceux importés de l'étranger comme cela est fait habituellement. En conséquence, l'ANSM a demandé aux pharmaciens de PUI (Pharmacies à usage intérieur) de partager avec les équipes soignantes, et particulièrement avec les équipes de réanimation, les conditions et précautions particulières d'utilisation de ces médicaments, afin de limiter les risques d'erreur médicamenteuse. Ces informations ont été précisées dans des fiches explicatives standardisées et validées par l'ANSM accompagnant les boîtes mises à disposition des établissements de santé. Elles mettaient en exergue les principales différences entre le médicament français et celui importé afin de couvrir les risques les plus graves d'erreur médicamenteuse. Ces fiches ont été transmises dans les services de réanimation et restent disponibles pour le personnel soignant utilisant ces médicaments.

Par ailleurs, l'ANSM a autorisé à titre exceptionnel l'utilisation de traitements alternatifs, notamment de médicaments à usage vétérinaire. Le 3 avril 2020, l'Agence publiait une liste des spécialités vétérinaires pouvant être utilisées chez l'homme dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire et exclusivement en cas de rupture de stock des autres spécialités.

Puis, devant l'accroissement de la demande et la disparité des besoins sur le territoire, l'État a décidé, du 27 avril au 31 juillet 2020, d'assurer la distribution exclusive aux hôpitaux de cinq médicaments essentiels à la réanimation : deux hypnotiques (midazolam, propofol) et trois curares (atracurium, cisatracurium, rocuronium) à partir des stocks qu'il avait acquis. L'ANSM a participé à ce dispositif en mettant en place une cellule Régulation.

L'État a pu également acquérir des matières premières et des CHU volontaires, accompagnés par l'ANSM, ont pu tester le fait de préparer certains des médicaments de réanimation en cas de ruptures de stock.

À partir du 1<sup>er</sup> août 2020, la distribution des cinq molécules par les laboratoires a pu reprendre selon le circuit habituel. Toutefois, l'ANSM a maintenu un suivi très régulier des stocks avec les laboratoires et a pu intervenir efficacement depuis, dès l'apparition de risques de ruptures.

## Réguler l'accès aux médicaments indispensables pour les autres maladies

L'ANSM a participé en parallèle à la régulation de l'accès aux traitements indispensables aux autres maladies.

Face à la consommation en hausse de paracétamol utilisé pour lutter contre les fièvres et les douleurs caractéristiques des formes légères de la COVID-19, l'arrêté ministériel du 17 mars 2020 a encadré les conditions de délivrance de ces médicaments dans les officines et suspendu leur vente sur Internet. L'ANSM a ainsi alerté sur la nécessité de ne pas prescrire, ni délivrer et stocker inutilement les médicaments à base de paracétamol et le 18 mars, elle a demandé aux pharmaciens d'officine de ne délivrer qu'une seule boîte aux patients ne présentant aucun symptôme.

Pour les patients atteints de maladies chroniques comme le lupus, le VIH ou la polyarthrite rhumatoïde, l'ANSM est également intervenue pour sécuriser l'accès à leur traitement. L'Agence a ainsi restreint l'utilisation du Plaquénil, du Kaletra et de son générique (lopinavir/ritonavir) et a demandé aux pharmaciens de ne délivrer ces médicaments que sur prescription médicale et dans leurs indications habituelles. Pour la prise en charge de la COVID-19, elle a limité l'utilisation de ces médicaments à l'hôpital et sous surveillance médicale. Conformément à l'avis du Haut Conseil de la santé publique, elle a précisé qu'ils ne pouvaient être utilisés qu'à titre exceptionnel et dans le cadre d'une prescription et d'une hospitalisation.

## FOCUS

### La cellule Régulation

#### Objectif

Mettre à disposition de chaque établissement de santé, qu'il soit en métropole ou en Outre-mer, les traitements nécessaires – et au juste niveau – à la prise en charge des patients en réanimation et en soins palliatifs.

#### Composition de la cellule

- ◆ la directrice et le directeur adjoints de l'inspection, responsables de la cellule ;
- ◆ un officier de liaison ANSM au Centre de crise du ministère chargé de la Santé ;
- ◆ deux chefs de pôle de la direction de l'inspection ;
- ◆ l'équipe Défaut qualité et ruptures de stocks (DQRS) et un renfort d'inspecteurs spécialisés dans l'inspection des établissements pharmaceutiques ;
- ◆ 3 experts statisticiens de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES).

Pour effectuer sa mission, la cellule Régulation a œuvré en lien permanent avec :

- ◆ le Centre de crise sanitaire du ministère ;
- ◆ le Pôle achats du ministère ;

- ◆ Santé Publique France ;
- ◆ la Direction générale de la santé (DGS) ;
- ◆ la Direction générale de l'offre de soins (DGOS).

#### Organisation

De manière à pouvoir doter les établissements de santé des traitements nécessaires, l'État a dû effectuer des achats pour constituer des stocks. Dans le cadre de ces achats, l'ANSM est intervenue à plusieurs niveaux :

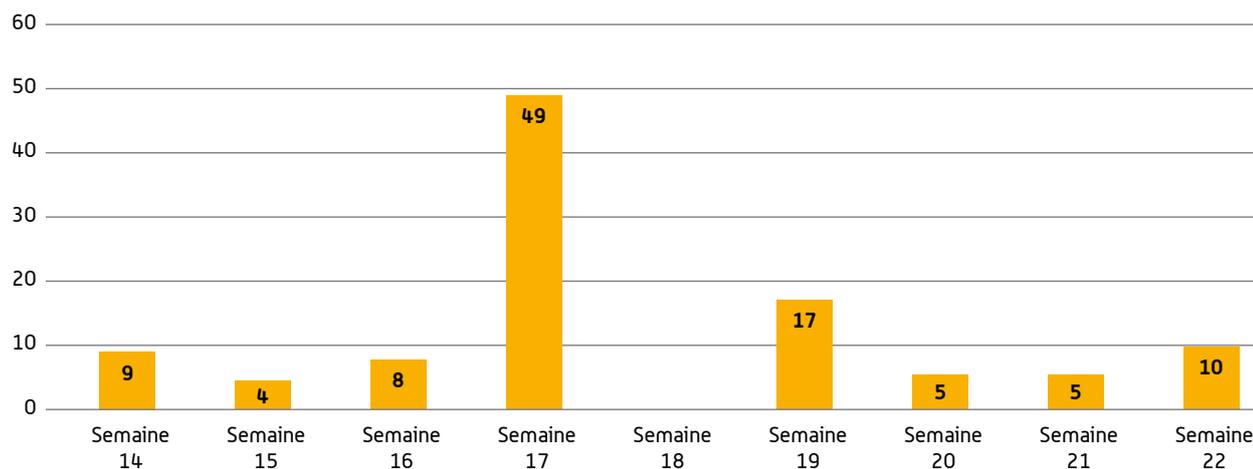
- ◆ en identifiant les besoins, en concertation avec le pôle achats du ministère chargé de la Santé ;
- ◆ en évaluant ensuite la qualité des dossiers soumis dans le cadre de ces achats ;
- ◆ en vérifiant la sécurité et la qualité des médicaments importés et mis à disposition des patients ;
- ◆ et en établissant de manière hebdomadaire les plans de dotation des hôpitaux en médicaments de réanimation sur la base notamment du nombre de patients hospitalisés en réanimation (COVID et non COVID) et des stocks de médicaments déclarés détenus par chaque hôpital et du stock État.

## Procédure dérogatoire à la sérialisation : mesure de simplification

Dans le cadre de la gestion de la pandémie de COVID 19, l'ANSM a établi une procédure dérogatoire à la sérialisation (absence d'identifiant unique sur la boîte de médicament) avec le support de FRANCE-MVO<sup>[1]</sup> pour permettre

aux industriels d'accélérer la mise sur le marché des lots de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et des médicaments destinés au traitement de la COVID 19. Ainsi, 107 dérogations ont été acceptées.

NOMBRE DE LOTS NON SÉRIALISÉS - DÉROGATION - COVID-19 - ANNÉE 2020



## Garantir l'accès aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et gérer la pénurie

Comme pour les médicaments, l'approvisionnement des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) a été impacté par la fermeture des usines en Chine. Certains DM et DMDIV ont ainsi fait l'objet de fortes tensions d'approvisionnement et, dans certains cas, de ruptures de stock. L'ANSM a effectué un suivi particulier sur de nombreuses gammes de produits.

Afin d'anticiper les tensions et pénuries et trouver des alternatives ou de nouvelles filières d'approvisionnement pour garantir la couverture des besoins, l'Agence a :

- ◆ apporté son expertise, notamment en identifiant les fabricants et distributeurs des dispositifs en tension pour estimer leurs stocks sur tout le matériel de réanimation ;
- ◆ autorisé des mises sur le marché en France de dispositifs indispensables dans un cadre dérogatoire au marquage CE ;
- ◆ émis des avis scientifiques sur certains dispositifs et leur réutilisation ;
- ◆ accompagné les acteurs proposant des solutions alternatives ou innovantes pour faire face à la pénurie de certains dispositifs médicaux.

L'Agence a interagi au quotidien avec Santé publique France, la Direction générale des entreprises (DGE), le Centre de crise sanitaire du ministère des Solidarités et de la Santé (CCS) ainsi qu'avec les sociétés savantes telles que la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), la Société française des sciences de la stérilisation (SF2S) ou encore la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Des échanges ont également eu lieu au niveau européen entre autorités compétentes.

### Apporter son expertise

L'ANSM est intervenue à différents niveaux dans la gestion des difficultés d'approvisionnement et une organisation spécifique, en lien avec le ministère des Solidarités et de la Santé, a été mise en place. Ainsi, les missions de l'Agence ont été de :

- ◆ **réaliser un suivi proactif des stocks des fabricants et de leurs approvisionnements.**

Lors du pic de l'épidémie, près d'une quarantaine de catégories de dispositifs, notamment ceux utilisés en réanimation, ont fait l'objet d'un suivi. Il s'agit par exemple des masques chirurgicaux, des blouses, des gants, de

[1] France Medicines Verification Organisation

l'ensemble des produits indispensables aux services de réanimation pour la prise en charge de patients atteints de la COVID-19 (respirateurs et accessoires, ventilateurs, sondes d'intubation, pousse-seringues, systèmes d'assistance respiratoire externe, dispositifs d'oxygénothérapie, de perfusion, moniteurs), mais aussi des tests de diagnostic *in vitro* et des dispositifs de prélèvement utilisés avec ces tests de diagnostic *in vitro*.

◆ **Aider à l'identification et à la vérification de fournisseurs alternatifs de matériels.**

Par exemple, lors de la première vague de l'épidémie, plus de 400 demandes ont été instruites pour identifier des fournisseurs de masques.

◆ **Vérifier la conformité de dispositifs à la demande des services de l'État.**

L'ANSM a répondu aux demandes spécifiques des acheteurs mais aussi des douanes, pour s'assurer de la conformité du matériel entrant sur le territoire français, notamment aux exigences réglementaires de base. À titre d'exemple, de nombreux tests de diagnostic *in vitro* nécessaires dans le cadre de l'épidémie ont fait l'objet d'une évaluation par l'ANSM : 178 dossiers de réactifs d'amplification de l'ARN du SARS-CoV-2, 163 dossiers de tests sérologiques, 86 dossiers de tests automatisés sérologiques, 8 dossiers de tests automatisés antigéniques et 220 dossiers de tests antigéniques.

◆ **Apporter une expertise scientifique**, notamment dans l'analyse de normes "produits" pouvant être utilisées par les fabricants et des laboratoires de contrôles pour démontrer la sécurité d'utilisation des produits.

◆ **Assurer la surveillance des produits et l'évaluation des signalements de vigilance<sup>[2]</sup>.**

Le système de matériovigilance et de réactovigilance est resté parfaitement opérationnel pour exercer une surveillance des performances des dispositifs mis sur le marché français.

◆ **Coopérer avec les autres autorités sanitaires internationales**

De nombreux échanges ont eu lieu au niveau européen afin de suivre les actions nationales des différents États membres, partager les dérogations acceptées sur certains dispositifs et contribuer à la rédaction de recommandations et de guides européens. À titre d'exemple, dans le domaine des dispositifs de diagnostic *in vitro*, 15 réunions du groupe de travail IVD ont eu lieu dédiées à la COVID-19.

◆ **Répondre aux questions des citoyens et opérateurs**

Dans le cadre du premier pic de l'épidémie, 800 à 1000 questions réceptionnées par l'ANSM dans le domaine des DM et DMDIV ont été traitées par semaine.

### Permettre une dérogation au marquage CE

Afin de permettre la mise sur le marché de DM et DMDIV essentiels mais non couverts par un certificat de conformité CE, l'ANSM a octroyé aux fabricants, sous certaines conditions, des dérogations au marquage CE. L'Agence a pu ainsi assurer la disponibilité par exemple d'écouvillons dits "classiques" indispensables pour réaliser les prélèvements nasopharyngés ou encore pallier la pénurie de masques en œuvrant à la reconnaissance de certains référentiels non européens.

Dès le mois de mars 2020, un processus temporaire adapté au contexte de la COVID-19 a ainsi été mis en œuvre. L'objectif était de faciliter l'utilisation de DM alternatifs, tout en préservant la sécurité des patients.

Ainsi, il était attendu des fabricants que des données attestant de la conformité soient transmises ou que des tests soient menés, avant utilisation et en situation de soins, afin de démontrer que la performance et la sécurité de leurs produits étaient compatibles avec le besoin identifié. Une fois ces données transmises à l'ANSM, elles étaient évaluées et l'utilisation du dispositif autorisée de façon dérogatoire dans des délais très rapides, pour répondre à l'urgence sanitaire.

## FOCUS

### Le groupe contact

Pour assurer la fluidité de la circulation des informations et ainsi l'efficacité de la gestion des situations de tensions et de pénuries, un groupe informel, dit "groupe contact", a été mis en place.

#### Objectif

- ◆ Recueillir, diffuser et rendre transparente toute information concernant les difficultés rencontrées dans la disponibilité des produits et les potentielles tensions d'approvisionnement ou ruptures de stock de DM et DMDIV.
- ◆ Proposer des moyens permettant d'éviter ou de gérer ces situations critiques : répartition, contingentement, recherches d'alternatives, etc.

#### Composition

- ◆ ANSM
- ◆ Des représentants des industriels
- ◆ Des acheteurs de l'État
- ◆ Des utilisateurs

Ce "groupe contact" s'est réuni de façon hebdomadaire, par conférences téléphoniques, de mars à juin 2020. Il a été réactivé en octobre 2020, face à la recrudescence de l'épidémie et des tensions sur certains produits.

[2] Lire aussi "Favoriser le bon usage des produits de santé et surveiller les traitements en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance", page 183.



### Prévenir la pénurie de solutions hydro-alcooliques

L'ANSM, s'appuyant sur le protocole de l'OMS, a permis la mise à disposition d'une formulation simple de solution hydro-alcoolique qui a pu être reprise par des milliers d'officines et d'établissements de santé pour fabriquer leurs solutions pendant la première vague.

### Émettre des avis scientifiques sur certains dispositifs et leur réutilisation

En s'appuyant sur son réseau d'experts indépendants, l'ANSM a rendu des avis scientifiques sur certains dispositifs et leurs alternatives parfois innovantes.

L'ANSM a exceptionnellement produit un avis pour définir les caractéristiques des masques en tissu à usage non sanitaire selon lesquelles une réutilisation était possible. Cette réutilisation permettait de réserver l'utilisation des masques ayant le statut de dispositif médical ou d'équipement de protection individuel (EPI) aux personnels de santé en contact avec les patients.

Des avis ont également été rendus pour d'autres produits n'étant pas dans le périmètre de l'Agence tels que des équipements de protection individuelle ou encore les solutions hydro alcooliques. L'ANSM a également réuni à différentes reprises des comités d'experts pour étudier la possibilité de retraitement des dispositifs médicaux à usage unique.

Ainsi, le 30 mars, un groupe d'experts est réuni à propos de la réutilisation éventuelle des consommables de ventilation à usage unique, après retraitement spécifique. Ce groupe

a conclu à l'impossibilité de retraiter des circuits externes des respirateurs utilisés en réanimation et de désinfecter ou réutiliser du matériel tel que des masques à oxygène, des tubulures à oxygènes ou des systèmes d'aspiration.

Le 14 avril 2020, un autre groupe a été réuni pour réfléchir à la mise en œuvre, à titre dérogatoire, du retraitement des lames de laryngoscope à usage unique afin de pallier à des difficultés d'approvisionnement. Cette consultation a permis de proposer une procédure sécurisée pour la réutilisation de ces dispositifs médicaux à usage unique dans le contexte de l'épidémie de COVID 19.

### Accompagner les innovations

De très nombreuses initiatives ont été lancées par le secteur industriel, par des associations ou encore par des services de soins afin de proposer des alternatives aux dispositifs indispensables dans le cadre de l'épidémie de la COVID-19. Ces projets, pour certains innovants, ont permis de compléter les sources traditionnelles d'approvisionnement et d'assurer la continuité des soins.

L'ANSM a mis en place une structure afin d'accompagner ces acteurs sur les orientations stratégiques prises, les

contraintes techniques à prendre en considération, les normes à appliquer, les essais correspondants à réaliser mais aussi sur des aspects réglementaires.

Ces projets ont porté sur le développement et la fabrication de dispositifs en tension comme par exemple les masques chirurgicaux, les écouvillons pour prélèvement dans le cadre de tests de diagnostic *in vitro*, du matériel de réanimation tel que des filtres respiratoires, des insufflateurs, des respirateurs, des masques VNI ou encore des pousse-seringues.

L'ANSM a également été sollicitée sur des produits n'étant pas dans son champ de compétence comme les masques grand public et des équipements de protection individuelle.

Ces accompagnements ont été menés en lien étroit avec les services de la Direction Générale des entreprises (DGE)

et avec le support de personnels soignants amenés à utiliser le dispositif médical concerné, afin de s'assurer de son efficacité et de la sécurité des patients.

Une partie de ces acteurs n'étant pas spécialisée dans le domaine de la santé, une expertise scientifique et réglementaire a pu être proposée ou un accompagnement dans le cadre de la mise en œuvre d'essais cliniques.

Ces initiatives industrielles ont ainsi permis la fabrication d'un certain nombre de dispositifs, qui pour certains ont pu faire l'objet d'une utilisation dans un cadre dérogatoire, après réalisation des tests de performance et de sécurité nécessaires et indispensables.

Près de **70 projets** ont fait l'objet d'un accompagnement.

## FOCUS

### Encadrement de l'impression 3D utilisée en établissements de soins

Un travail spécifique a été mené notamment avec des services de soins sur l'utilisation de l'impression 3D au sein des établissements hospitaliers pour la fabrication de dispositifs médicaux.

Le 10 avril 2020, l'ANSM a mis à disposition sur son site internet une fiche d'encadrement sur l'utilisation de l'impression 3D pour la fabrication de dispositifs médicaux

dans le cadre de la crise de la COVID-19. Cette fiche donne des lignes directrices pour accompagner la mise en œuvre de tels procédés de fabrication innovants dans un cadre de crise sanitaire pouvant conduire à des ruptures d'approvisionnement et ce, en dehors du cadre habituellement défini par la réglementation relative aux dispositifs médicaux.

