

ENTRANT
20150121 00.125

W e u r h o



ANSM
143-147, boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex

A l'attention de Monsieur le Directeur Général

Lettre remise contre décharge
SG/NH - 01-15

Boulogne-Billancourt, le 20 janvier 2015

**Objet : NL 30009 – CIS 6 039 164 6 – Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion –
Recommandation temporaire d'utilisation**

Monsieur le Directeur Général,

Nous faisons suite à votre demande d'information, datée du 21 octobre 2014 et réceptionnée le 23 octobre 2014 en nos locaux, concernant notre spécialité **Avastin® (bevacizumab)** dans un usage hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de Dégénérescence maculaire liée à l'âge, dans sa forme néovasculaire (DMLA).

Par ce courrier, vous indiquez votre intention, sur saisine du Ministère de la Santé, d'évaluer l'utilisation d'Avastin® dans cette situation, au vu de plusieurs publications rapportant une expérience clinique. Vous nous demandez en conséquence, et en application des textes relatifs aux Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU), de vous transmettre toutes les informations dont nous disposons relatives à cette utilisation.

Nous tenons à rappeler que nous collaborons avec l'ANSM depuis 2008 sur le sujet, en répondant à vos demandes successives, rappelées dans la chronologie jointe en annexe 1.

Les éléments que nous avons portés à votre connaissance dans le cadre de ces échanges n'ont pas permis à l'ANSM de conclure à une évaluation du bénéfice-risque favorable d'Avastin® dans la DMLA¹.

¹ Cf. Point d'information du 10 septembre 2009 (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information>) : « Le bénéfice d'Avastin® en ophtalmologie n'est pas clairement démontré à ce jour » ; « Les données de sécurité d'emploi d'Avastin® en ophtalmologie sont encore limitées », et cf le compte-rendu de la commission d'évaluation initiale du bénéfice et des risques des produits de santé du 15 mai 2014 sur l'absence de conclusion.

Roche

SAS
Capital Social de 38 168 895,55 €
SIREN 552 012 031
RCS Nanterre

Direction des Affaires Réglementaires
30, cours de l'Île Seguin
92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. +33 1 47 61 47 88
Fax +33 1 47 61 77 66
e-mail :
sylvie.goulemot@roche.com

Malgré ces nombreux échanges, nous comprenons que vous souhaitez aujourd'hui obtenir à nouveau communication de l'ensemble des données transmises, et envisagez de procéder à une nouvelle évaluation de la sécurité et de l'efficacité de cette utilisation.

Vous nous permettez de rappeler que la position de Roche reste inchangée à ce sujet.

En l'état de :

- la forme pharmaceutique et la formulation d'Avastin* ;
- la disponibilité sur le marché de deux autres spécialités (Lucentis, Eylea) formellement autorisées dans cette indication ;
- l'insuffisance de données de sécurité mentionnées ci-dessous, contrastant avec les plans de gestion des risques encadrant l'utilisation de ces spécialités dûment autorisées ;
- la mise en garde figurant dans le résumé des caractéristiques du produit relatif à Avastin* ;
- les incertitudes et insuffisances liées à la mise en œuvre des RTU, en particulier les difficultés de suivi des patients que Roche a pu partager avec l'ANSM dans le cadre d'autres dossiers² ;

Roche réitère de manière solennelle que l'utilisation d'Avastin* n'est pas appropriée dans le traitement de la DMLA.

Dans le prolongement de nos précédents échanges sur le sujet, et dans toute la mesure du possible, nous tenons néanmoins à répondre ci-dessous à l'ensemble des points mentionnés dans votre courrier précité, étant toutefois précisé que, compte tenu de ce qui précède, Roche ne saurait voir sa responsabilité engagée, à quelque titre que ce soit, du fait d'une utilisation d'Avastin* en traitement de la DMLA, si l'ANSM devait malgré tout conclure à l'opportunité d'adopter une RTU pour cette utilisation. **Les éléments ci-dessous sont donc transmis à l'ANSM sous les réserves qui précèdent, à charge pour l'ANSM d'édicter et de mettre en œuvre, bien entendu alors sous sa seule responsabilité, une éventuelle RTU.**

² Cf. courrier de Roche à l'ANSM du 20 décembre 2013 relatif à la RTU de RoActemra.

Sous cette réserve, nous répondons ci-après point par point à vos nouvelles demandes :

1°. Données relatives à l'efficacité et la sécurité d'Avastin dans cette utilisation*

Nous vous avons déjà adressé les éléments en notre possession depuis le début de nos échanges sur ce dossier en 2008. Nous joignons à la présente le récapitulatif de ces éléments (Annexe 1), ainsi que les nouvelles données bibliographiques dont nous disposons sur ce sujet (Annexe 2).

Nous vous confirmons que Roche n'a pas conduit d'étude visant à évaluer l'utilisation d'Avastin* dans la DMLA.

2°. Le cas échéant, les titres et objectifs des recherches biomédicales en cours et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France

Aucune recherche biomédicale promue ou soutenue par Roche n'est en cours ou programmée.

3°. Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France

Roche n'étant exploitant d'aucune spécialité indiquée en DMLA ni -actuellement- d'aucun traitement en ophtalmologie, il nous est particulièrement difficile de réaliser une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France par l'utilisation susvisée.

Sur la base des informations disponibles, relatives aux spécialités dûment autorisées dans cette indication, nous vous invitons à vous référer aux différents avis de la commission de transparence disponibles à ce jour :

- Eylea, avis de transparence daté du 3 avril 2013
- Lucentis, avis de transparence daté du 28 mars 2007.

4°. Projet de protocole de suivi des patients précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans l'indication considérée ou dans les conditions d'utilisation envisagées ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation de la spécialité

Sur la base des éléments dont nous disposons relatifs aux données pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacologiques et cliniques antérieures, nous ne pouvons que constater qu'il nous est impossible de vous proposer un projet de protocole et ceci pour plusieurs raisons tenant aux différentes rubriques devant être renseignées dans un protocole :

a. Sur le plan de la qualité pharmaceutique :

La forme pharmaceutique actuelle d'Avastin® n'est pas adaptée à une administration intravitréenne puisque Avastin® est disponible en solution à diluer pour perfusion. Cette solution ne contient pas de conservateur et un reconditionnement de cette forme en une autre forme pharmaceutique comporte notamment un risque de contamination bactérienne en l'absence de conservateur.

En outre, nous ne disposons pas de données de stabilité quant à une préparation en seringue pré-remplie pour une administration intravitréenne, autres que les conclusions de l'Afssaps en 2009, selon lesquelles il existe une sensibilité du produit à la lumière et à la congélation.

Il a également été constaté une formation d'agrégats partiellement réversibles lorsque la solution d'Avastin® est soumise à un stress mécanique (agitation). Il n'a pas été observé d'altérations importantes à 20°C mais la conservation d'Avastin® pendant plusieurs jours à 37°C a conduit à une augmentation progressive des agrégats.

Pour le reste, il apparaît que la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'Afssaps aurait réalisé courant 2009 des études de stabilité de la solution notamment lorsque celle-ci est reconditionnée en seringue³. **Seule l'ANSM est donc en mesure de se prononcer sur cet aspect de stabilité.** Pour notre part, des études de développement d'un reconditionnement adapté, aux doses requises (que nous ne connaissons pas) - et que nous ne sommes pas en mesure de réaliser -, nous paraissent indispensables.

³ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information>

b. Sur le plan des données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité des patients :

Nous ne disposons d'aucune expérience dans le domaine de l'ophtalmologie et du traitement de la DMLA pour définir de manière appropriée le suivi à mettre en place. En effet, le profil de sécurité et d'efficacité dont nous disposons est issu de l'expérience acquise dans le cadre d'administration intraveineuse, dans diverses pathologies néoplasiques et par conséquent sur **des populations cibles différentes de celle concernée par la DMLA en termes d'âge, de comorbidités et de traitements concomitants.**

Par ailleurs, bien que le RCP d'Avastin* apporte des informations concernant la tolérance d'Avastin* lors d'injection intravitréenne, ces informations ne sont issues que d'une expérience limitée et ne nous semblent pas représenter un prérequis suffisant pour donner des recommandations pertinentes et venir au support de l'argumentaire requis en annexe II du protocole. Les données cliniques existantes ne nous semblent en effet pas suffisantes, au regard des critères d'études communément admis, pour fournir la justification des risques et inconvénients prévisibles par rapport aux avantages prévus pour les patients.

S'agissant de la posologie, en l'absence d'étude clinique réalisée par Roche, nous ne sommes pas en mesure de formuler une recommandation sur la dose adéquate. En se fondant sur les données actuellement disponibles, après administration intra-vitréenne, nous notons que **les concentrations plasmatiques d'Avastin* sont supérieures notamment à celles de Lucentis⁴.**

S'agissant des conditions de prescription et de délivrance, nous rappelons qu'Avastin* est un médicament de **réserve hospitalière** incompatible avec une utilisation par des ophtalmologues en ville.

⁴ GUEHO S., RICHARD N. Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA et autres rétinopathies. 2014.
<http://ansm.sante.fr/content/download/59801/769837/version/1/file/Anti-VEGF-traitementDMLA.pdf>

Concernant plus particulièrement les modalités pratiques de suivi des patients et la gestion des risques, nous notons que l'octroi des AMM des spécialités actuellement disponibles dans l'indication ciblée par la RTU a été conditionné par la mise en œuvre d'un plan de gestion de risques (PGR) approuvé par les autorités de santé. Ces PGR comportent notamment la mise en place d'un plan de minimisation des risques (PMR) consistant en un matériel éducatif (sous forme de brochure et de CD audio) devant être remis aux professionnels de santé susceptibles de prescrire et d'administrer ces spécialités, ainsi qu'aux patients. Nous sommes dans l'impossibilité de créer l'équivalent de ces matériels pour l'utilisation d'Avastin®, comme de les remettre aux professionnels de santé et gérer les risques associés, ne disposant d'aucun réseau en ophtalmologie. A cet égard, il convient de préciser que la faculté offerte par la loi d'avoir recours à un sous-traitant pour effectuer ce suivi est indifférente, dans la mesure où il incomberait nécessairement à Roche de contrôler l'activité de ce sous-traitant, ce qui s'avère impossible en l'absence de l'expertise ci-dessus.

En toute hypothèse, le régime de la RTU ne prévoyant pas la mise en place de telles mesures, il ne permettrait donc pas à notre sens d'administrer Avastin® dans cette indication dans des conditions permettant d'assurer le même niveau de sécurité des patients que celui organisé pour l'utilisation des spécialités et formes spécialement autorisées pour le traitement de la DMLA.

- 5°. *Lorsque l'indication ou les conditions d'utilisation de la spécialité pharmaceutique concernée sont autorisées dans un autre Etat, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance ou les documents équivalents*

L'indication DMLA n'est pas autorisée dans un autre Etat. Vous trouverez néanmoins ci-joint une analyse cumulative des données de tolérance de l'utilisation intravitreuse hors-AMM issue du dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PBRER n°1053839) (Annexe 3).

- 6°. *Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité prises par l'autorité compétente d'un autre Etat*

L'indication visée n'est autorisée dans aucun autre Etat et n'a pas fait l'objet d'une quelconque demande d'avis scientifique.

- 7°. *Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication ou ces conditions d'utilisation par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre Etat*

Non applicable – cf. ci-dessus.


8°. *Le cas échéant, l'intention du titulaire de déposer une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché en vue de l'extension des indications thérapeutiques ou de modification des conditions d'utilisation de la spécialité à la suite de la recommandation temporaire d'utilisation et le calendrier envisagé*

Au vu de ce qui précède, nous vous confirmons que les conditions ne sont pas réunies pour que nous envisagions de soumettre auprès de l'EMA une demande d'extension d'indication dans l'utilisation susvisée.

Compte tenu de la singularité de ce dossier, nous nous tenons à la disposition de l'Agence pour toute réunion ou échange que vous pourriez souhaiter avoir sur le sujet.

Enfin, dans le prolongement de la démarche de transparence et de communication telle que décrite dans votre courrier du 4 décembre 2014, dont nous prenons acte, nous vous remercions par avance de bien vouloir procéder à la publication de la présente réponse à votre demande en date du 21 octobre 2014 ayant elle-même été publiée sur le site internet de l'ANSM.

Nous vous souhaitons bonne réception de ces informations, et vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur Général, l'expression de nos salutations distinguées.



Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N°116201 – Section B

PJ :

Annexe 1 : chronologie des échanges ANSM/Roche sur le dossier Avastin/DMLA

Annexe 2 : nouvelles données bibliographiques

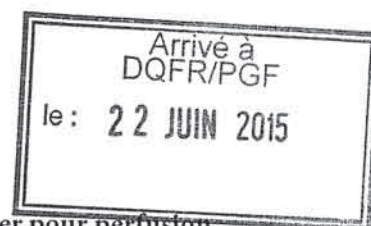
Annexe 3 : analyse cumulative des données de tolérance de l'utilisation intravitréenne hors-AMM issue du dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PBRER n°1053839)



ANSM
DQFR – PGF Code enveloppe : 500
143-147, boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex

*A l'attention de Monsieur le Directeur
Général*

Par porteur



Boulogne, le 22 juin 2015

V/Réf : LAR n° A 077 272 3280 6

**Objet : NL 30009 – CIS 6 039 164 6 – Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Projet de Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)**

Monsieur le Directeur Général,

Nous faisons suite à notre réunion du 17 juin dernier en vos locaux ainsi qu'à votre courrier du 22 avril relatif à votre projet de décision et de protocole fixant les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions d'utilisation de notre médicament Avastin® dans le cadre d'une RTU pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (DMLA).

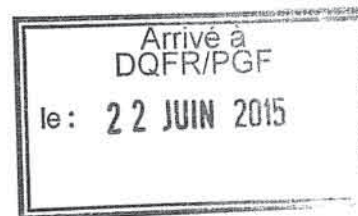
Nous vous avons indiqué dans notre courrier du 20 janvier dernier ainsi qu'au cours de notre réunion du 17 juin -et notre position reste inchangée à cet égard- notre opposition à la mise en place d'une telle RTU, tant sur un plan juridique que sur le plan scientifique, et en particulier notre refus d'assumer, dans de telles conditions, la responsabilité mise à notre charge pour le suivi d'un usage que nous ne recommandons pas et pour lequel nous ne sommes pas en mesure de proposer un protocole de suivi adapté.

Roche

S.A.S
Capital social : 38 168 895 ,55 €
SIREN 552 012 031
RCS Nanterre

Direction des Affaires
Réglementaires
30, cours de l'Île Seguin
92650 Boulogne-Billancourt
Cedex

Tél. +01-47-61-47-88
sylvie.goulemot@roche.com



Nous nous permettons de rappeler qu'en l'état de :

- la forme pharmaceutique et la formulation d'Avastin® ;
- l'absence d'intérêt de santé publique, notamment en présence sur le marché d'alternatives thérapeutiques formellement autorisées dans cette indication, et plus particulièrement deux autres spécialités anti VEGF (Lucentis, Eylea);
- les modalités de prescription, de reconstitution et d'administration préconisées par l'ANSM pour un usage dans l'indication DMLA humide dont nous n'avons aucune expérience et qui conduisent à notre sens à une modification de la forme autorisée et à la création d'une nouvelle spécialité ;
- l'absence de données de sécurité mentionnées ci-dessous, contrastant avec les plans de gestion des risques encadrant l'utilisation des spécialités dûment autorisées dans cette indication ;
- la mise en garde, relative à l'utilisation intravitréenne non autorisée d'Avastin®, figurant dans son résumé des caractéristiques du produit et son AMM européenne ;
- les incertitudes et insuffisances liées à la mise en œuvre des RTU, en particulier les difficultés de suivi des patients que Roche a pu partager avec l'ANSM dans le cadre d'autres dossiers¹ ;
- le dispositif RTU actuel que nous estimons non conforme au droit français et européen et portant une atteinte indue aux droits et libertés de l'entreprise.

Roche réitère que :

- L'utilisation d'Avastin® telle que proposée dans la RTU n'est pas appropriée dans le traitement de la DMLA ;
- Nous ne pouvons assurer le suivi d'une telle RTU et ne pouvons qu'apporter des commentaires au protocole proposé par l'ANSM.
- Si l'ANSM devait malgré tout conclure à l'opportunité d'adopter une RTU pour cette utilisation, Roche ne saurait en tout état de cause voir sa responsabilité engagée à quelque titre que ce soit pour un usage d'Avastin® dans une forme nouvelle pour le traitement de la DMLA contraire à son AMM européenne et aux mises en garde figurant dans son RCP.
- Roche ne s'opposerait pas à une éventuelle RTU dès lors que l'ANSM l'édicterait et la mettrait en œuvre sous sa seule responsabilité, et sans l'intervention de Roche, en mettant le cas échéant la charge de l'exploitation de cette nouvelle forme et nouvelle indication ainsi que le suivi de la RTU à un tiers tels une pharmacie hospitalière habilitée ou un des promoteurs français des essais ayant porté sur Avastin® dans la DMLA.

¹ Cf. courrier de Roche à l'ANSM du 20 décembre 2013 relatif à la RTU de RoActemra.



Sous ces réserves et dans le prolongement de nos précédents échanges sur le sujet, nous reprenons ci-dessous nos commentaires majeurs sur les documents soumis par l'ANSM à notre avis :

I. Projet de décision de RTU

Article 2, 3 et 4

Roche ne peut assumer la responsabilité de la mise en place d'un usage d'Avastin® dans une indication qu'elle ne recommande pas, usage nécessitant des manipulations de sa forme pharmaceutique en vue de la création d'une forme nouvelle pouvant altérer la forme initiale.

Il en est de même pour l'information que Roche devrait communiquer auprès de professionnels de santé qui seraient habilités à reconditionner Avastin® et prescrire cette nouvelle spécialité reconditionnée en ophtalmologie.

II. Projet de Protocole de suivi proposé par l'ANSM

1°. *Préambule : Recommandation Temporaire d'Utilisation*

Généralités

Les généralités font part « **d'un besoin thérapeutique** » justifiant la mise en place de la RTU.

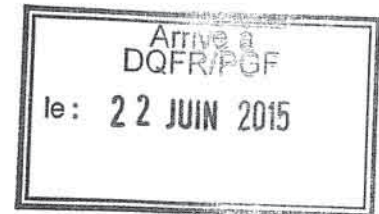
Nous tenons à signaler qu'en présence de plusieurs alternatives thérapeutiques dûment autorisées et disponibles pour le traitement de la DMLA, aucun besoin thérapeutique ni intérêt de santé publique ne justifie cette RTU.

La RTU Avastin

La partie « engagement du médecin » ne rappelle pas que « le prescripteur doit juger **indispensable** le recours à cette spécialité **pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient** », et qu'il doit « motiver sa prescription dans le dossier médical du patient ».

La partie « engagement des pharmaciens », doit préciser que les instructions de préparation pour un usage dans la DMLA sont celles de l'ANSM et sont données sous la seule responsabilité de l'ANSM.

Roche ne donne aucune instruction de préparation d'Avastin® pour le traitement de la DMLA, au contraire Roche déconseille cette préparation conduisant à une nouvelle forme qu'elle n'a pas développée.



Le projet de protocole de suivi

Nous vous avons fait part de toutes les réserves de mise en œuvre du protocole de suivi pour une nouvelle forme qui modifie substantiellement notre spécialité et pour une indication que nous ne recommandons pas.

Le Protocole de reconstitution ayant été établi par l'ANSM et les premiers essais menés par des tierces parties nous ne pouvons proposer des données à suivre en matière d'efficacité. Le protocole de suivi devrait être mis en place par l'exploitant de cette nouvelle forme, en l'occurrence l'ANSM, les pharmacies hospitalières qui seront habilitées par l'ANSM à fabriquer cette nouvelle forme et transformer notre spécialité ou un des promoteurs français des essais ayant porté sur Avastin® dans la DMLA.

2°. Avastin® et son autorisation de mise sur le marché

Il convient de préciser que l'AMM européenne d'Avastin® dans son paragraphe « mise en garde et précautions d'emploi » de son RCP stipule clairement : « *Utilisation intra-vitréenne : Avastin® n'est pas formulé pour une utilisation intra-vitréenne* »

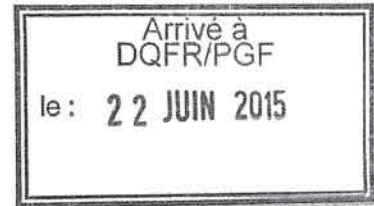
3°. Avastin® dans la DMLA – modalités pratiques de prescription, de délivrance, d'administration et de suivi des patients

Sur la base des éléments dont nous disposons relatifs aux données pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacologiques et cliniques antérieures, nous vous rappelons que nous ne sommes pas en mesure de faire des commentaires sur les modalités pratiques recommandées par l'ANSM, ni par conséquent recommander des modalités de prescription, de délivrance, d'administration et de suivi des patients. En l'espèce, nous vous rappelons que la forme pharmaceutique actuelle de l'Avastin® n'est pas adaptée à une administration intravitréenne. Un reconditionnement de cette forme en une autre forme pharmaceutique comporte, entre autres, un risque de contamination bactérienne, notamment du fait de l'absence de conservateur dans la solution actuelle d'Avastin®. Nous ne disposons pas de données de stabilité quant à une préparation en seringue pré-remplie pour une administration intravitréenne. **Seule l'ANSM pourrait être en mesure de se prononcer sur cet aspect de stabilité si elle dispose de données d'études sur ce sujet.**

L'ANSM émet elle-même des réserves sur ce point en stipulant qu'il est « *difficile de déterminer de façon certaine la sécurité d'emploi de l'Avastin® administré en IVT* »^{2 3}.

² Compte rendu de la séance du 19 mars 2015 – Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé n°16 – 23 avril 2015 p.14

³ Projet de protocole de suivi des patients v. 21/4/15- Annexe 1 Argumentaire ANSM point 4 : Synthèse p 24



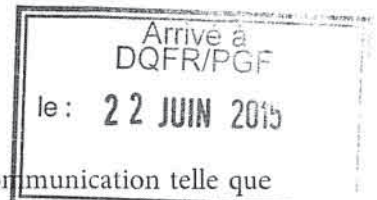
4°. *Modalités de suivi des patients*

Nous le rappelons : les modalités de prescription, de reconstitution et d'administration préconisées par l'ANSM pour un usage dans l'indication DMLA conduisent à notre sens à une modification de notre forme autorisée et à la création d'une nouvelle spécialité. Nous ne pouvons en assumer ni l'exploitation, ni un suivi approprié au-delà de nos obligations de suivi des données de pharmacovigilance que Roche assume d'ores et déjà et continuera à assumer en cas d'usage hors AMM d'Avastin® dans la DMLA, le cas échéant sous l'empire d'une RTU et ce, conformément à nos obligations réglementaires et nos engagements pris dans le cadre du plan de gestion des risques européen d'Avastin®.

Ainsi que nous vous en avons fait part, nous nous demandons dans quelle mesure une pharmacie habilitée ou les promoteurs français des études sur Avastin® dans la DMLA ne pourraient être désignés par vos soins exploitants de cette nouvelle spécialité et réaliser sous leur responsabilité le suivi approprié de cette RTU ? Nous ne nous opposerions pas à une telle exploitation dans le cadre de la RTU dans la mesure où aucune obligation ne serait mise ainsi à la charge de Roche.

Ainsi, au vu des nombreuses réserves que nous avons toujours exprimées quant à la sécurité et l'intérêt d'une telle RTU en matière de santé publique, nous vous confirmons que :

- **Nous sommes formellement opposés à une décision de mise en place avec la participation de Roche d'une RTU pour Avastin® dans la DMLA**
- **Nous ne pouvons proposer un protocole de suivi pour une indication et une forme que nous ne recommandons pas, au vu de la responsabilité qui est celle de notre laboratoire exploitant une spécialité.**
- **Nous ne saurions encourir une quelconque responsabilité au titre d'une telle RTU.**
- **Roche ne s'opposerait pas à une éventuelle RTU dès lors que l'ANSM édicterait et mettrait en œuvre cette RTU sous sa seule responsabilité, sans intervention de Roche ni aucune nouvelle obligation mise à sa charge.**



Enfin, dans le prolongement de la démarche de transparence et de communication telle que décrite dans votre courrier du 4 décembre 2014, **nous vous remercions par avance de bien vouloir procéder à la publication sur votre site internet de nos précédents courriers en réponse à vos différentes demandes ainsi que de la présente réponse dans son intégralité.**

Nous vous souhaitons bonne réception de ces informations, et vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur Général, l'expression de nos salutations distinguées.

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N°116201 – Section B

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Goulemot".

Stéphane Loze
Président

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Loze".