

A l'attention de Mr Franz Humer
Président Directeur Général des laboratoires Roche

Copies à : Eric Abadie, président du CHMP de l'EMA
Jean Marimbert, Directeur de l'Afssaps

Paris, le 10 juillet 2007

Monsieur le Président Directeur Général,

En tant que groupe interassociatif réunissant huit associations françaises de lutte contre le VIH/sida (Act Up-Paris, Actions Traitements, AIDES, Arcat, Dessine Moi Un Mouton, Nova Dona, Sida Info Service, Sol En Si), le TRT-5 a pour objectif de faire valoir les besoins et les droits des personnes infectées par le VIH auprès des acteurs de la recherche et du soin, des institutions et de l'industrie pharmaceutique.

A ce titre, la récente découverte, en Europe et en France, de la contamination de lots de Viracept® par une substance génotoxique, potentiellement carcinogène et mutagène chez l'être humain, l'éthylmésylate (EMS), nous pose un certain nombre de questions.

Jusqu'à présent, les informations émises par Roche sur cette contamination se distinguent par leur lenteur et leur imprécision. En outre, nous n'observons aucune mesure concrète déployée par votre laboratoire pour remédier au préjudice subi par les patients ayant reçu, ou recevant encore, ce traitement. Tout cela accroît notre inquiétude pour ces personnes, et laisse planer un doute intolérable sur la fabrication de l'ensemble de vos produits.

En tant que fabricant, responsable et détenteur des droits de Viracept® en Europe et dans plusieurs autres régions du monde, nous souhaitons que vous apportiez à nos questions (détaillées dans l'annexe que nous vous prions de considérer comme partie intégrante de ce courrier) des réponses précises.

TRT 5

TRT-5 [GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENT & RECHERCHE THERAPEUTIQUE]
TOUR ESSOR, 14_ RUE SCANDICCI_ 93508 PANTIN CEDEX FRANCE_ www.trt-5.org

COORDINATION DU TRT-5 :
DOMINIQUE BLANC T. 01 41 83 46 11_ F. 01 41 83 46 19_ E-MAIL : blanc@trt-5.org & CORINNE TAERON T. 01 44 93 29 21_ E-MAIL : taeron@trt-5.org

ACTIONS TRAITEMENTS_ T. 01 43 67 66 00 : EUGENE RAYESS, FRANK RODENBOURG
ACT UP_ T. 01 49 29 44 75 : †NATHALIE DAGRON, FRANÇOIS BERDOUGO, HUGUES FISCHER, FABIEN GIRAudeau, GUY MOLINIER, FABRICE PILORGE, MARYVONNE MOLINA
AIDES_ T. 01 41 83 46 46 : FRANCK BARBIER, EMMANUEL COOK, BRUNO SPIRE, AURELIE VERNY
ARCAT_ T. 01 44 93 29 29 : †MICHELE AILLOT, CORINNE TAERON, MARIANNE L'HENAFF, MIGUEL DE MELO
DESSINE MOI UN MOUTON_ T. 01 40 28 01 01 : GEORGES POINT
NOVA DONA_ T. 01 43 95 81 75 : CHRISTIAN HUCHET
SIDA INFO SERVICE_ T. 01 44 93 16 44 : MAREK KORZEC, ANNIE LE PALEC, JEAN-MICHEL VIMOND
SOL EN SI_ T. 01 48 31 13 50 : CAROLINE GASIGLIA

La présence résiduelle de l'EMS dans le procédé de fabrication de Viracept® était connue. L'utilisation des alkyl mesylates semble d'ailleurs commune à la fabrication de nombreux médicaments. Or, selon nos informations, l'alerte a été déclenchée non pas suite à la découverte du problème par vos services de contrôle, mais par des patients gênés par l'odeur de leur médicament, ou ayant eu des nausées... Comment expliquer qu'il n'y ait pas, dans vos usines, de surveillance stricte de la présence d'EMS dans les lots, et du risque, réel et connu, de dépassement des doses autorisées ? Quels ont été les contrôles effectués lors des différentes autorisations d'utilisation du Viracept® ? Cette question concerne tous les produits entrant dans le procédé de fabrication du médicament : devons-nous comprendre que vous testez uniquement la présence du principe actif et des excipients des lots à libérer ?

Selon nos informations (1), si le problème semble avoir pris une importance particulière à compter de mars 2007, il pourrait remonter à une période largement antérieure. Nous sommes stupéfaits de constater que, bien que le rappel des lots soit effectif depuis plus d'un mois, vos services ne sont pas en capacité de donner toutes les précisions sur l'étendue de cette contamination.

A l'heure actuelle, vous nous dites que le risque lié à cette contamination est impossible à déterminer. Des études complémentaires sont en cours ; nous apprenons également qu'un suivi des patients serait organisé. En cas de risque avéré ou suspecté, quels sont les engagements de Roche vis-à-vis des personnes concernées ?

Par ailleurs, il apparaît qu'en France, et sans doute dans d'autres pays d'Europe, certains patients ne pourront changer facilement de molécule. Il eût été sensé de proposer une mise à disposition de nelfinavir provenant d'un autre fabricant (Pfizer ou Cipla) : comment expliquer que des accords n'aient pas déjà été conclus avec ces compagnies ? Lorsque nous interrogeons vos services, nous n'obtenons que des réponses vagues : quels efforts avez-vous déployés pour permettre des importations ?

En dernier lieu, des échos inquiétants nous parviennent de plusieurs pays d'Afrique. L'information y est diffusée a minima, lorsqu'elle l'est... Le rappel des personnes prenant Viracept® n'est tout simplement pas fait dans de nombreux endroits. Des témoignages concordants révèlent que le changement de médicament n'a souvent lieu qu'à l'occasion du renouvellement mensuel du traitement ; la substitution du Viracept® proposée porte sur des molécules parfois indisponibles ou inadaptées. En outre, cette substitution improvisée désorganise des stocks de médicaments déjà limités, et prive d'autres patients de traitements. Des patients se trouvent en situation potentielle d'échec thérapeutique, ou simplement sans traitement, alors qu'ils en ont un cruel besoin. Malgré le fait que ce continent souffre déjà de manière insupportable du manque de traitements et de soins, il semble qu'aucune logistique de soutien pour faciliter le rappel, et en gérer les conséquences (mise à disposition gratuite d'antirétroviraux de remplacement), n'a été impulsée, ou même assumée matériellement par votre laboratoire. Quels sont donc les engagements de Roche vis-à-vis de tous les patients vivant dans les pays pauvres, gravement pénalisés par votre faute ?

Monsieur le Président Directeur Général, nous vous demandons instamment de prendre la mesure de votre responsabilité, de faire enfin un travail d'information correct sur les problèmes rencontrés. Nous vous demandons d'assurer, à tous les patients victimes de l'incurie de vos services, les mesures nécessaires à leur prise en charge, à leur suivi sur le long cours, ainsi qu'à la compensation des dommages subis. Nous saurons tirer les conclusions d'une insuffisance de considération et de mobilisation de votre part.

Dans l'attente de votre réponse à ce courrier,

Cordialement,
Pour le TRT-5 et ses associations membres,

Bruno Spire, président de AIDES



Anne Guérin, directrice d'Arcat

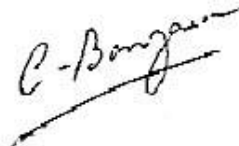
Jean-Marc Bithoun, président d'Actions Traitements



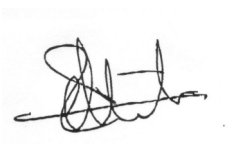
Emmanuel Château et Hugues Fisher, co-présidents d'Act Up-Paris



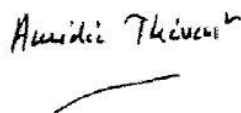
Claire Bougaran, présidente de Dessine Moi Un Mouton



Vanessa Dubus-Bonnet, présidente de Sol En Si



Amédée Thévenet, président de Sida Info Service



Corinne Taéron (2), pour le TRT-5



(1) <http://www.emea.europa.eu>

(2) Correspondance à : Corinne Taéron, 94-102 rue de Buzenval 75020 PARIS

ANNEXE : liste détaillée des questions

Quant à la contamination et aux contrôles de qualité :

- Quelles sont les procédures habituelles de contrôle de qualité de fabrication dans vos usines ?
- La détection de défauts organoleptiques tels que l'odeur, l'aspect, la couleur ne sont-ils pas prévus avant libération des lots ?
- Avez-vous établi la liste des lots contaminés ? Quelles sont leurs dates de sortie d'usine, leurs numéros ? Quelle proportion de lots représentent-ils sur le total de votre production ?
- Quelles sont les doses d'EMS trouvées lors du contrôle dans les différents lots incriminés (dose maximale par comprimé / dose moyenne par comprimé d'un même flacon de traitement mensuel) ?
- Etes-vous en mesure d'établir la traçabilité des lots contaminés ?
- Quid de l'Invirase® : le procédé de fabrication inclut-il également des alkyl mesylates ? Si oui, quels contrôles avez-vous effectués ? Risque-t-on la même contamination ?
- La présence de l'EMS est tolérée à moins d'1 ppm dans votre procédé de fabrication. En avez-vous précisé la présence et la quantité lors du dépôt des demandes d'ATU et d'AMM ? A quand remonte la dernière définition de présence et de quantité, réalisée lors des tests qualité de routine avant libération des lots de Viracept® ? Combien de recherches de contamination par des doses non conformes d'EMS, et à quelles fréquences, ont été prévues par vos normes de fabrication ? Combien d'entre elles ont-elles été réalisées ? S'agit-il de contrôles sur dossiers, ou des analyses de lots ont-elles été effectuées ? A quelle fréquence ? A quelles dates ?

Quant à l'EMS :

- Certains communiqués mentionnent des effets carcinogènes, mutagènes et tératogènes. Qu'en est-il ?
- Des études ont été effectuées sur le rat. Pouvez-vous nous indiquer la nature des études réalisées avec précision (dose absorbée, modalités d'administration, nombre d'animaux concernés, etc.) ? Quels sont précisément les effets observés ? Quelles sont leurs fréquences ? Les effets mentionnés sont-ils liés à l'EMS seul ou à une synergie avec d'autres molécules ? A la suite de combien d'administrations apparaissent-ils ? Ces effets sont-ils dose-dépendants ?
- Combien d'études et sur quels types d'animaux, incluant des femelles gestantes, des nouveaux-nés et des jeunes allez-vous lancer, et quand comptez-vous rendre disponibles les résultats ?
- Que savez-vous de la stabilité de l'EMS ? Les quantités retrouvées lors des analyses ultérieures correspondent-elles aux quantités absorbées par les patients ?

Quant à vos engagements vis-à-vis des patients :

- Une déclaration en date du 22 juin dernier, de Mr William Burns, évoque un suivi des patients qui ont pris ce traitement. Pouvez-vous nous préciser la façon dont vous pourrez tenir registre de ces personnes, ainsi que la nature du suivi dont elles bénéficieront ? Quels sont vos engagements vis-à-vis de ces personnes ?
- Concernant des personnes ne pouvant, pour diverses raisons, utiliser d'autre inhibiteur de protéase que le nelfinavir, envisagez-vous la possibilité de fournir gratuitement ce traitement de fabrication Pfizer ou Cipla ?

- Quelles sont vos intentions concernant l'éventuelle reprise de production de Viracept® dans vos usines ?
- Dans les pays du Sud, et notamment en Afrique, quelles dispositions envisagez-vous de prendre pour que les personnes soient correctement informées et puissent bénéficier gratuitement d'un réel changement adapté de molécules le plus vite possible ?
- Quelles compensations avez-vous prévues pour les personnes victimes ?