

N/Réf.

45mg CIS 6 050 508 5

60mg CIS 6 794 110 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

SOTATERCEPT MSD FRANCE 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable

SOTATERCEPT MSD FRANCE 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le **15 novembre 2023**, complétée les 28 novembre 2023, 20 décembre 2023, 19 janvier 2024, 09 février 2024 et le 1^{er} mars 2024

Nom du demandeur : **MSD France**

Dénomination des médicaments :

SOTATERCEPT MSD FRANCE 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable

SOTATERCEPT MSD FRANCE 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

DCI/nom de code : **sotatercept**

Indication thérapeutique revendiquée :

« Sotatercept est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement de référence de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue parentéral de la prostacycline.

L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par la prise de médicament ou une toxine, ou associée à une cardiopathie congénitale avec shunts réparés (voir rubrique 5.1). »

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments SOTATERCEPT MSD FRANCE, poudre et solvant pour solution injectable dans l'indication thérapeutique :

*« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire * (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale.*

** L'efficacité a été montrée chez des patients présentant une HTAP incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou des toxiques, ou associée à une cardiopathie congénitale corrigée»*

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans l'indication thérapeutique revendiquée.

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce (AP) est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée est en cours d'évaluation auprès de l'agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication « *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle OMS II ou III, recevant un traitement de référence de l'HTAP dans le but d'améliorer la capacité à l'effort, l'état clinique et la classe fonctionnelle OMS et retarder la progression de la maladie en réduisant le risque de décès et d'hospitalisation* ».

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre de plusieurs essais cliniques. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce (AP) est identique à celle du produit utilisé dans les essais cliniques hormis quelques éléments mineurs pour lesquels le demandeur a fourni des données suffisantes. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'AP revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques. Le dossier versé fait référence à celui faisant l'objet de la demande d'AMM européenne. Dans ce contexte, les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre de l'AP.

- Au plan clinique :

Mécanisme d'action :

Le sotatercept est une protéine de fusion homodimérique recombinante du récepteur de l'activine de type IIA-Fc (ActRIIA-Fc), qui agit comme un piège à ligands séquestrant l'excès d'activine A, existant chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), ainsi que d'autres ligands d'ActRIIA. Ce nouveau mode d'action exercé par sotatercept a pour effet d'inhiber cette voie de signalisation afin de rétablir l'équilibre entre la signalisation pro-proliférative (médiée par ActRIIA/Smad2/3) et antiproliférative (médiée par BMPRII/Smad1/5/8), pour moduler la prolifération des cellules vasculaires qui provoque le remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire à l'origine de l'HTAP. Ce nouveau mode d'action le différencie des traitements vasodilatateurs indiqués dans le traitement de l'HTAP.

Données cliniques :

L'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'AP est plus restreinte que celle revendiquée dans le cadre de la demande d'AMM.

Les données cliniques fournies à l'appui de la demande d'AP font principalement référence :

- aux études cliniques achevées PULSAR, SPECTRA, STELLAR (étude pivot) conduites chez des adultes atteints d'HTAP
- aux données de sécurité recueillies jusqu'à la date du 8 novembre 2023 issues de l'analyse groupée des études PULSAR, SPECTRA, STELLAR et de leur étude d'extension en cours SOTERIA.

a. Données d'efficacité :

Etudes de phase 2 :

PULSAR (2017-004738-27) : étude de phase 2, multicentrique, internationale, randomisée, en 3 groupes parallèles (1 :1 :1), en double aveugle, comparant chez un total de 106 adultes atteints d'HTAP en classe fonctionnelle (I,II, et III), les doses de 0,3 mg/kg (n=42) et 0,7 mg/kg (n=32) en injection sous cutanée toutes les 3 semaines contre placebo (n= 32), pendant 24 semaines suivies d'une phase d'extension de 30 mois en ouvert pendant laquelle les patients poursuivaient tous un traitement par sotatercept aux doses de 0,3 mg/kg ou 0,7 mg/kg en injection sous cutanée toutes les 3 semaines.

Les observations dans cette étude en termes d'effets sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et la fonction ventriculaire droite ont permis d'estimer une probabilité plus élevée d'atteindre une réponse cliniquement significative avec la dose de maintenance de 0,7 mg/kg par rapport à la dose de 0,3 mg/kg. Les analyses sur la possible survenue d'augmentation de l'hémoglobine, de thrombopénie et de téléangiectasies en lien avec le traitement ont conduit à retenir le schéma posologique d'une dose initiale de 0,3mg/kg suivie 3 semaines plus tard d'une injection de 7 mg/kg maintenue pour le reste du traitement avec des recommandations d'adaptation posologique en cas de survenue de ces effets indésirables.

SPECTRA (NCT03738150) : étude de phase 2b multicentrique aux USA, en ouvert, simple bras, évaluant l'effet de sotatercept chez 21 adultes atteints d'HTAP (groupe 1) en classe fonctionnelle de l'OMS III et suivant un traitement à la dose initiale de 0,3 mg/kg suivi d'une dose cible de 0,7 mg/kg en sous cutané toutes les 3 semaines. Cette étude a montré un effet significatif sur la capacité à l'exercice mesurée par la consommation maximale d'oxygène VO₂ max à 24 semaines (critère principal), le test de marche à 6 minutes et les paramètres hémodynamiques pulmonaires.

Etude pivot de phase 3 : STELLAR (NCT04576988) conduite du 25 janvier 2021 au 26 décembre 2022 (dernière visite). Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique internationale, randomisée (1:1), en 2 groupes parallèles, contrôlée contre placebo, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité du sotatercept chez des adultes présentant une HTAP du groupe 1 de la classification (à l'exclusion des HTAP associées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à l'hypertension portale, à la schistosomiase et la maladie veino-occlusive) en classe fonctionnelle OMS II et III et recevant un traitement standard de l'HTAP stable depuis au moins 3 mois.

L'HTAP à l'inclusion était définie par des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) ≥ 5 UW et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ou une pression télédiastolique ventriculaire gauche ≤ 15 mmHg avec une distance de marche au test de marche de 6 minutes (TM6) ≥ 150 et ≤ 500 mètres.

Un total de 323 adultes (256 (79.3%) femme, 67 (20.7%) homme) ont été randomisés soit 163 dans le groupe sotatercept et 160 dans le groupe placebo avec une stratification sur la classe fonctionnelle (II ou III) et sur le traitement de l'HTAP : monothérapie, bithérapie ou trithérapie (sans tenir compte de la présence ou non d'un analogue de la prostacycline parentérale).

Les médicaments de l'HTAP comprenaient un agoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs), un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, et/ou un analogue de la prostacycline (PGI₂) par voie intraveineuse ou sous cutanée. Treize patients (4%) étaient sous monothérapie, 112 (34,7%) sous bithérapie et 198 (61,3%) sous trithérapie parmi lesquels 109 (33,7%) recevaient une trithérapie incluant un analogue parentéral de la prostacycline (placebo n=56 ; sotatercept n= 53) correspondant à la population de l'indication revendiquée dans la demande d'accès précoce.

Dans la population globale de l'étude, les étiologies de l'HTAP les plus représentées étaient l'HTAP idiopathique 189 (58,5%), héritable 59 (18,3%) et associée à une connectivité 48 (14,9%). Les patients avec une HTAP induite par les médicaments ou toxiques et ceux avec une HTAP associées à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé étaient en plus faible effectif ; respectivement de 11 (3,4%) et 16 (5,0%) patients. Dans le sous-groupe des 109 patients recevant une trithérapie comprenant un analogue de la prostacycline par voie parentérale, les étiologies étaient réparties en idiopathique : n= 73 (67,0%), héritable n= 23 (21,1%), associée à une connectivité : n= 9 (8,3%) et associées à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé : n= 4 (3,7%). Aucun patient ne présentait une HTAP associée à un médicament ou un toxique.

La dose initiale de sotatercept était de 0.3 mg/kg suivi 3 semaines plus tard d'une injection à la dose de 7 mg/kg renouvelée toutes les 3 semaines (dose cible) sauf si ajustement de la dose. La première phase de 24 semaines était suivie d'une seconde période de traitement à long terme maintenant le double aveugle et pouvant durer jusqu'à 72 semaines ou jusqu'à ce que le dernier patient ait complété la période de 24 semaines.

Les données d'efficacité présentées à l'appui de cette demande reposent sur les résultats de l'analyse principale de la première période de 24 semaines (date d'extraction des données 26 août 2022) et de la seconde période avec un suivi de plus de 3 mois supplémentaires (date d'extraction des données/fin d'étude le 6 décembre 2022) correspondant à un suivi médian de 42 semaines dans la population globale de l'étude et de 45,9 semaines dans le sous-groupe des patients en trithérapie incluant un analogue de la prostacycline par voie parentérale.

Résultats dans la population globale de l'étude :

Amélioration de la capacité fonctionnelle après 24 semaines de traitement :

- augmentation de la distance médiane parcourue au TM6 de +40,8 mètres (IC95% [27,5 ; 54,1], Hodges–Lehmann ; p<0,001] par rapport à l'inclusion.

- amélioration de la classe fonctionnelle par rapport à l'inclusion qui a été observée chez 29 % des patients sous sotatercept contre 13,8 % sous placebo ($p<0,001$) avec deux fois plus de patients améliorant leur classe fonctionnelle de III à II (12,2% vs 24,5%) et de II à I (2,0% vs 5,0%) dans le groupe sotatercept par rapport au placebo.

Amélioration des paramètres hémodynamiques et des biomarqueurs après 24 semaines de traitement :

- diminution médiane des RVP par rapport à l'inclusion de -234,6 dynes*sec/cm⁵ (IC à 95 % : -288,4, -180,8 ; Hodges-Lehmann ; $p<0,001$),
- diminution médiane du taux de NT-proBNP par rapport à l'inclusion de -441,6 pg/mL (IC95% [-573,54 ; -309,61], Hodges-Lehmann ; $p<0,001$) cliniquement pertinente.

Le risque de morbi-mortalité (survenue d'un premier évènement : décès ou aggravation clinique de l'HTAP (définie par : débuter un traitement de secours par un traitement de référence de l'HTAP approuvé ou nécessité d'augmenter la dose de la perfusion de prostacycline de 10 % ou plus, détérioration de l'HTAP, hospitalisation liée à l'HTAP, l'inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation)) était réduit de 82% (HR : 0,183, IC95% [0,089 ; 0,378], $p<0,001$) par rapport au placebo après un suivi médian de 32,7 semaines (collection des données le 26 août 2022) et de 77 % (HR : 0,23 ; IC95% [0,12 ; 0,44], $p<0,005$) après un suivi médian de 42,0 semaines avec 6 décès dans le groupe placebo et 2 dans le groupe sotatercept (données collectées le 6 décembre 2022).

Résultats dans la population de l'indication revendiquée chez les patients recevant une trithérapie incluant un analogue de la prostacycline:

Amélioration de la capacité fonctionnelle après 24 semaines de traitement :

- augmentation de la distance médiane parcourue au TM6 de +42,8 mètres, IC95% [21,18 ; 64,45], $p<0,001$ (Hodges-Lehmann),
- une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS par rapport à l'inclusion a été observée chez 32,1% des patients sous Sotatercept contre 10,7 % sous placebo ($p<0,012$) avec environ trois fois plus de patients améliorant leur classe fonctionnelle de III à II (9,8% vs 26,9%) et de II à I (2,0% vs 5,8%) à la semaine 24.

Amélioration des paramètres hémodynamiques et des biomarqueurs après 24 semaines de traitement :

- diminution significative des RVP était également observé avec une variation médiane des RVP de -271,6 dynes*sec/cm⁵, (IC95% [-366,35 ; -176,84], $p<0,001$),
- diminution médiane du taux de NT-proBNP de -396,0 pg/mL (IC95% [-635,65 ; -156,36], $p<0,001$),

Le risque de morbi-mortalité (survenue du premier évènement : aggravation clinique de l'HTAP ou décès), était réduit de 85% (HR : 0,149, IC95% [0,043 ; 0,514], $p<0,001$) par rapport au placebo après un suivi médian de 37,3 semaines (données collectées le 26 août 2022) et après un suivi médian de 45,9 semaines (HR : 0,149, IC95% [0,043 ; 0,516], $p<0,001$) avec aucun décès rapporté dans le groupe sotatercept contre 3 décès dans le groupe placebo (arrêt cardiaque et insuffisance ventriculaire droite) au vu des collectées le 6 décembre 2022.

Echelle de qualité de vie : PAH-SYMPACT

A la semaine 24, le score de qualité de vie spécifique de l'HTAP, a montré des améliorations statistiques avec le sotatercept par rapport au placebo dans les domaines « Impacts physiques » et « Symptômes cardiopulmonaires » mais pas pour le domaine « Impacts cognitifs et émotionnels ». Les seuils de significativité clinique de ce score n'étant à ce jour pas validé, la signification clinique des résultats sur ce score n'est pas établie.

Les résultats des études cliniques en cours dans l'HTAP chez l'adulte ZENITH, HYPERION et chez les enfants et adolescents MOONBEAN, ne sont, à ce jour, pas disponibles.

b. Donnée de sécurité

Le dossier comprend la revue des données de sécurité cumulées à partir des études achevées PULSAR, SPECTRA, STELLAR et celles collectées dans l'étude SOTERIA en cours qui est une étude d'extension en ouvert dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance à long terme de sotatercept associé aux traitements standards de l'HTAP chez les patients ayant initialement participé aux études de phase 2 et 3 PULSAR, SPECTRA et STELLAR. La durée de traitement dans cette étude est prévue jusqu'en septembre 2027. A la date du 8 novembre 2023 (soit 11 mois de suivi après la fin de l'étude STELLAR), cette revue inclue un total de 431 patients correspondant à une exposition de 923.7 patient/année soit une durée médiane d'exposition était de 657 jours (environ 94 semaines) avec 343 patients ayant atteint au moins 52 semaines d'exposition.

Dans l'étude pivot STELLAR, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées (24,5 %), épistaxis (22,1 %), télangiectasies (16,6 %), diarrhée (15,3 %), sensations vertigineuses (14,7 %), rash cutané (12,2%), thrombocytopénie (10,4%) augmentation de l'hémoglobine (8,6%), augmentation de la pression artérielle (4,3%) et réactions

au point d'injection (3,1%). Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : thrombocytopénie (<1 %) et épistaxis (<1 %).

Parmi les cas d'augmentation de l'hémoglobine, des taux de plus de >1,24 mmol/L (> 2 g/dL) au-dessus de la LSN ont été rapportés chez 15,3 % des patients traités par le sotatercept. L'augmentation du taux d'hémoglobine était gérée par des adaptations posologiques.

Des réductions sévères du nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L (< 50 000/mm³) ont été observées chez 2,5 % des patients traités par le sotatercept. La thrombocytopénie est survenue plus fréquemment chez les patients recevant également une perfusion de prostacycline. Des recommandations d'ajustement de la posologie étaient prévues en cas de thrombopénies < 50 x 10⁹/L (< 50 000/mm³).

Les épistaxis étaient pour la plupart non graves n'entraînant pas l'arrêt du traitement. Cependant, des saignements graves (incluant des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes) ont été observés chez 7.0% des patients sur le suivi à long terme. Les patients présentant des saignements graves étaient plus susceptibles d'être sous traitement de fond à base de prostacycline et/ou d'agents antithrombotiques ou d'avoir un faible nombre de plaquettes.

Les arrêts de traitement dus à une télangiectasie étaient de 1% dans le groupe sotatercept.

Les augmentations de la pression artérielle observées étaient modérée (en moyenne +2,2 mm Hg pour la pression systolique et par rapport à l'inclusion et +4,9 mm Hg pour la pression diastolique en 24 semaines) et n'ont pas entraîné de modification du traitement.

La majorité des participants traités dans l'étude STELLAR ont bien toléré le schéma posologique et n'ont nécessité ni report de dose (92,6 %) ni réduction de dose (93,9 %). L'incidence globale des arrêts de traitement dus à un effet indésirable était de 4 % dans le groupe sotatercept et de 7 % dans le groupe placebo.

Hormis une incidence accrue de saignements (épistaxis), le suivi à long terme (à partir des données disponibles jusqu'au 8 novembre 2023 a montré un profil de risque globalement similaire à celui observé dans l'étude pivot STELLAR.

c. Discussion :

L'analyse d'efficacité chez les patients atteints d'HTAP et recevant une trithérapie incluant un analogue de la prostacycline par voie parentérale, correspondant à l'indication revendiquée par le laboratoire pour répondre aux critères de l'AP, a montré un bénéfice du sotatercept 0,7 mg/kg en injection sous cutanée toutes les 3 semaines, sur la capacité fonctionnelle mesurée par la test de marche à 6 minutes après 24 semaines de traitement avec une augmentation médiane de la distance de marche +42,8 mètres, IC95% [21,18 ; 64,45], p<0,001 (Hodges-Lehmann), supérieure au seuil de différence considéré et validée comme cliniquement pertinent de +33 mètres. Il a également été mis en évidence une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS et une diminution du biomarqueur circulant d'insuffisance cardiaque NT-proBNP qui, avec le test de marche de 6 minutes, sont des indicateurs établis par consensus européen comme les facteurs les plus prédictifs du niveau de risque de la maladie et donc du pronostic de l'HTAP.

Les résultats ont également montré une amélioration des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et de la dysfonction ventriculaire droite et un impact significatif du traitement sur l'évolution de la maladie avec une diminution significative du risque de morbi-mortalité en termes de survenue d'un événement d'aggravation clinique ou de décès sur un suivi médian de 45,9 semaines.

L'analyse dans la sous-population correspondant à l'indication de l'accès précoce n'était pas préspecifiée dans l'étude STELLAR. Néanmoins, les effectifs et les caractéristiques de ce sous-groupe à l'inclusion apparaissent équilibrés entre le groupe sotatercept et le groupe placebo (60 versus 63) ; ce qui permet de retenir les résultats de cette analyse.

Dans le sous-groupe des patients en trithérapie incluant un analogue de la prostacycline de l'étude STELLAR, les HTAP familiales et héréditaires étaient prédominantes. Le nombre de patients traités par sotatercept ayant une HTAP associée à une connectivite (n=6) ou à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé (n=1) était relativement faible et aucun patient ne présentait une HTAP associée à la prise d'un médicament ou de toxique. Néanmoins, les effets observés dans ses trois étiologies dans l'analyse conduite sur la population globale de l'étude STELLAR permettent de considérer que sotatercept apporte un bénéfice dans ces 3 étiologies dans le cadre de l'indication de l'accès précoce.

Le schéma posologique et les modalités de surveillance pour un ajustement posologique tout au long du traitement en cas d'augmentation de l'hémoglobine, de thrombopénie ou de télangiectasies tels que préconisés dans le RCP sont ceux du protocole de l'étude pivot STELLAR dans laquelle le profil de sécurité du traitement par le sotatercept est jugé acceptable

avec une incidence d'arrêts de traitement dus à un effet indésirable de 4 % dans le groupe sotatercept et de 7 % dans le groupe placebo.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament SOTATERCEPT MSD France, poudre et solvant pour solution injectable dans l'indication thérapeutique :

« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ».*

**L'efficacité a été montrée chez des patients présentant une HTAP incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou des toxiques, ou associée à une cardiopathie congénitale corrigée. »*

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints.

- Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition de lots initialement destinés aux essais cliniques, non ré-étiquetés, et accompagnés d'une notice collée sur le conditionnement extérieur, jusqu'à la mise à disposition des médicaments avec un étiquetage et une notice conformes à leur AMM (dans un délai de 3 mois à compter de la délivrance de cette AMM).