

Compte-rendu

Direction : Direction Règlementation et Déontologie
Personnes en charge : Carole Le Saulnier

Comité scientifique temporaire « Conditions de mise en œuvre de la substitution des médicaments biologiques similaires »

Séance du 23 octobre 2024 – 9h00-13h00 en visioconférence

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Follitropine alfa	Audition et discussion
2	Epoétine	Audition et discussion

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
ABRAMOVICI Francis		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AMOUREUX Thierry		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ASLANGUL Elisabeth		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMAINE Cécile		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEAU-BRISSONNIERE Olivier		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET SALVETAT Isabelle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JOUVE Sonia		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALQUIN-PAVAN Evelyne		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MAZENS Yann		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MILLET Denis		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLYMPIE Alain		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POURRAT Xavier		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VACHER Danielle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ZERAH Lorène		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELAISCH-ALLART Joëlle	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROBIN Geoffroy	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMOTHE Bruno	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONNAN Loïk	Auditionnés	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
LE SAULNIER Carole	Directrice Réglementation et Déontologie (DRD)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREAU Alexandre	Directeur représentant français au CHMP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAVALIER Julie	Cheffe du pôle réglementaire - DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBRUL Juliette	Évaluatrice réglementaire - DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIKITA Blandine	Évaluatrice réglementaire - DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YOLDJIAN Isabelle	Directrice Direction médicale Médicaments 1 (DMM1)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENLAZAR Anissa	Cheffe de pôle – DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle – DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur pharmacovigilance – DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CASALEGNO Umberto	Évaluateur clinique – DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Alain	Directeur adjoint des métiers scientifiques (DMS)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

En préambule, il est précisé qu'un point a été fait sur les DPI. Selon les sujets abordés durant cette séance, certains membres du CST ne pourront pas participer aux discussions et délibérations en raison de leurs liens d'intérêts avec les laboratoires concernés.

Le quorum étant atteint (10 membres sont présents et 4 absents excusés), il est procédé à l'ouverture de la séance.

Les situations de conflit d'intérêts suivantes sont signalées :

Dossier	Nom Prénom	Si lien niveau 2
Epoétine	OLYMPIE Alain	Sorti <input checked="" type="checkbox"/>
		Absent <input type="checkbox"/>
		Présent <input type="checkbox"/>

Epoétine	POURRAT Xavier	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Epoétine	ZERAH Lorène	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Examen du groupe biologique similaire follitropine alfa

- Suite des auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant au groupe biologique similaire follitropine alfa

4. Audition du Conseil national professionnel de Gynécologie Obstétrique et Médicale

Le représentant du CNP de Gynécologie Obstétrique et Médicale précise qu'il n'estime pas qu'il y ait une différence d'efficacité entre la spécialité de référence de follitropine alfa et ses biosimilaires. Il précise que deux études notamment ont été réalisées s'agissant de leur efficacité :

- l'étude REOLA, étude rétrospective comparant en vie réelle les spécialités GONAL-F et BEMFOLA, qui montrerait une efficacité équivalente entre les deux spécialités,
- une seconde étude, financée par le laboratoire Merck (laboratoire qui commercialise GONAL-F) et basée sur données de santé du Système National des Données de Santé (SNDS), qui montrerait que la spécialité de référence GONAL-F serait légèrement plus efficace que le biosimilaire.

En revanche, les professionnels de santé sont préoccupés par les différences entre dispositifs d'administration. En effet, actuellement, tout est mis en place lors de la prescription initiale pour autonomiser au maximum la patiente à l'égard de son traitement. A cette fin, l'éducation thérapeutique est réalisée par le médecin et/ou la sage-femme dans le cadre de la consultation d'initiation du protocole, temps au cours duquel une démonstration d'utilisation du dispositif prescrit est notamment réalisée.

En cas de substitution, le pharmacien aura la possibilité de délivrer des spécialités différentes présentant des dispositifs d'administration très différents entre eux en

termes d'utilisation et de manipulation. Dès lors, il incombera au pharmacien de réaliser cette éducation thérapeutique (très chronophage) pour chaque patient au comptoir.

De plus, il est souligné que les programmes de stimulation ovarienne peuvent être prolongés pour certaines patientes ; aussi, il n'est pas souhaitable de changer de dispositif d'administration en cours de protocole.

En conclusion, il est rappelé que le plus important pour les médecins est de ne pas changer de stylo en cours de protocole car ils sont différents dans leur fonctionnement et dans les quantités administrées.

➤ **Discussion**

Dans le cadre d'une stimulation ovarienne, la follitropine alfa est prescrite pour une durée d'environ 10 à 15 jours et est renouvelée si nécessaire en fonction des besoins. Une modulation des doses est possible en cours de protocole selon les dosages hormonaux réalisés. Les injections sont quotidiennes par voie sous-cutanée et sont en majorité des auto-injections (c'est-à-dire réalisées par la patiente elle-même).

En cas d'erreur de dose de follitropine alfa, des risques d'hyperstimulation et d'échec sont possibles. De telles erreurs sont déjà constatées actuellement. Les professionnels de santé passent beaucoup de temps à expliquer à la patiente en début de protocole les aspects pratiques de son traitement en vue de son autonomisation sur l'auto-administration de celui-ci.

Les stylos de follitropine alfa disponibles à ce jour en France ont des modes d'utilisation très différents :

- le stylo GONAL-F est un stylo multi-doses dont la posologie peut être adaptée par paliers de 12,5 UI,
- le stylo BEMFOLA est un stylo à usage unique disponible sous différents dosages,
- le stylo OVALEAP est réutilisable et doit être rechargé avec les cartouches correspondantes. C'est le seul stylo à fonctionner à l'aide de cartouches.

Il existe des tutoriels disponibles sur différents supports (vidéos didactiques) et des réunions d'information ont lieu avec des sages-femmes sur l'importance du bon respect des doses prescrites et de la possibilité que les doses puissent être modulées. Néanmoins et malgré l'ensemble de ces informations mis à disposition des patientes, de nombreuses erreurs de doses sont d'ores et déjà signalées.

Il est souligné que chaque centre et plus généralement les sages-femmes et les médecins concernés disposent de stylos factices pour montrer aux patientes comment utiliser le médicament qui leur a été prescrit. Dans la mesure où les doses peuvent être modulées en cours de cycle, la patiente doit être à l'aise avec son médicament.

En cas de substitution par les pharmaciens, ces mêmes stylos factices devront être fournis aux pharmaciens et aux patients.

Des consultations supplémentaires sont également possibles auprès d'une sage-femme pour faire le point sur l'administration du produit.

Il est rappelé que l'accompagnement des femmes dans ce type de protocole est central et nécessite beaucoup de temps. L'objectif est l'autonomisation de la patiente et il n'est pas question de revenir en arrière en entraînant le recours à des soins infirmiers pour l'administration de ces traitements.

Les biosimilaires sont déjà largement prescrits par les médecins, de façon variable et en fonction des situations, sans s'attacher exclusivement à une spécialité particulière.

En cas de substitution, des documents de bon usage devront être fournis aux pharmaciens. L'apprentissage de l'utilisation du dispositif d'administration par le patient devra être réalisé par le pharmacien. Il devra prendre le temps d'échanger avec sa patiente sur ce dispositif d'administration et la rassurer. Il est rappelé qu'il est essentiel que le pharmacien d'officine soit lui-même formé à l'utilisation des dispositifs d'administration qu'il va dispenser.

Il est rappelé que le pharmacien doit assurer, le cas échéant, une bonne interface avec l'infirmier comme pour toute dispensation qui n'est pas faite directement au patient concerné. D'une manière générale, les interfaces entre professionnels de santé de 1ère ligne (médecins, pharmaciens et infirmiers) sont primordiales.

Il est rappelé que les biosimilaires autorisés sur le marché européen ont été évalués par l'agence européenne du médicament. Le rapport bénéfice-risque de ces spécialités a été jugé positif ce qui signifie qu'il n'existe pas de non-infériorité ni de supériorité en terme d'efficacité et de sécurité.

Enfin, concernant les biosimilaires dans leur ensemble et plus spécifiquement les modalités d'utilisation de leurs différents dispositifs d'administration, il conviendrait qu'une formation soit prévue dans le cadre de la certification des professionnels de santé.

Avis du CST concernant les modalités de substitution au sein du groupe biologique similaire follitropine alfa

Avis

Avis du CST concernant la substitution du groupe biologique similaire follitropine alfa :

Le CST se prononce majoritairement favorable à la substitution au sein du groupe biologique similaire « follitropine alfa », lorsque le prescripteur n'a pas exclu une telle substitution, sous réserve que cette substitution soit assortie des conditions suivantes :

- Information du patient, par le pharmacien lors de la dispensation, de la substitution effective et des informations utiles pour le patient suite à cette substitution, dont le rappel des règles de conservation de la spécialité dispensée ;
- Information du prescripteur, par le pharmacien par tous moyens appropriés (mail, téléphone...), de la substitution effective ;
- Dispensation d'une spécialité qui permette l'administration de la posologie exacte prescrite en cas de substitution de stylos multidoses par des stylos unidoses et inversement ; en cas de dispensation de cartouches, le pharmacien devra s'assurer que le patient possède le stylo adapté ;
- Accompagnement par le pharmacien du patient à l'officine à :
 - o l'apprentissage du nouveau dispositif d'administration ;
 - o dans le cadre d'une stimulation ovarienne, la compréhension du protocole mis en place incluant le schéma posologique prescrit et les modalités d'administration de la spécialité dispensée ;
- Continuité de la dispensation de la même spécialité en cours de protocole de stimulation ovarienne ;
- Mise à disposition par les laboratoires auprès des professionnels de santé et des patients de dispositifs médicaux factices ;
- Nécessité d'un accompagnement des professionnels de santé en termes de formation générale sur les médicaments biologiques et les biosimilaires.

Examen du groupe biologique similaire époétine

La spécialité de référence du groupe biologique similaire époétine est EPREX (époétine alfa). Les biosimilaires actuellement commercialisés en France sont BINOCRIT (époétine alfa) et RETACRIT (époétine zeta).

Les biosimilaires d'époétine sont largement prescrits en France et des substitutions semblent déjà avoir lieu sur le terrain.

Les indications des AMM des époétines alfa et zeta sont similaires, tant en traitement aigu que chronique. Elles sont indiquées dans les anémies (insuffisance rénale chronique, syndrome myélodysplasique primitifs de risque faible ou intermédiaire, réduction des besoins transfusionnels chez les adultes traités par chimiothérapie), chez des patients participants à des programmes de transfusions autologues et en préopératoire chez les patients devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure avec risque présumé important de complications transfusionnelles.

Il n'existe pas de contre-indication stricte au traitement d'un patient par une autre érythropoïétine (EPO) sauf en cas d'érythroblastopénie, effet indésirable rare et sévère en lien avec l'immunogénicité et la formation d'anticorps anti-érythropoïétines. Les patients développant une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par EPO ne pourront plus jamais être traités par une EPO en raison du risque de réaction croisée.

Les cas d'érythroblastopénie peuvent être rapportés plusieurs années après l'introduction d'une EPO et la survenue de cet effet indésirable majeur contre-indique à vie la réintroduction d'une nouvelle EPO chez le patient.

Le mode d'administration des EPO est sensiblement identique. La voie IV est privilégiée chez les patients participant à des programmes de transfusions autologues et chez les insuffisants rénaux.

La voie sous-cutanée (plus immunogène) peut être utilisée par un professionnel de santé ou directement par le patient après une formation réalisée par son médecin.

Les présentations sont identiques, il s'agit exclusivement de seringues préremplies avec des procédures d'injections similaires.

Le risque d'immunogénicité croisée en cas de substitution ne peut être exclu chez des patients ayant déjà initié un traitement par EPO. Des pertes d'efficacité pouvant se manifester par une baisse des taux d'hémoglobine nécessitant une augmentation des besoins transfusionnels et une surveillance accrue des patients ont déjà été rapportés dans la littérature. Dans le cas où un diagnostic d'érythroblastopénie est posé, il existe une contre-indication ferme à l'instauration d'un nouveau traitement par toute EPO, ce qui peut constituer une perte de chance pour les patients.

Selon la société européenne d'oncologie médicale (ESMO), le switch d'EPO est déconseillé chez les patients présentant une anémie chimio-induite en raison d'un risque potentiel de formation d'anticorps neutralisants et de la difficulté à attribuer une toxicité à une spécialité. Une substitution est possible uniquement si le patient est naïf de tout traitement par EPO.

La société américaine d'oncologie et d'hématologie (ASCO/ASH) estime quant à elle que toutes les EPO sont équivalentes en termes de rapport bénéfice-risque. Cependant, une substitution par un biosimilaire est uniquement envisageable après un avis FDA émis au cas par cas (aucun avis n'a été publié à ce jour).

Il existe également une méta-analyse de l'OMS datant de 2020 (IRCCS - OMS) dont les données sont issues d'études observationnelles (registres) et de quelques essais randomisés, la majorité des données étant issues de la population adulte atteinte de maladies rénales chroniques. Le switch d'EPO est considéré sûr et efficace mais peu de données d'immunogénicité ont été recueillies. Le risque d'inefficacité concernait jusqu'à 2,4% de la population traitée post switch.

Une autre étude suggère la nécessité d'une dose d'EPO significativement plus élevée pour maintenir des taux d'hémoglobine relativement stables après le passage d'un princeps à un biosimilaire chez des patients hémodialysés (Lopez 2014).

En résumé :

- l'utilisation des biosimilaires d'époétine est d'ores et déjà devenue majoritaire par rapport à la spécialité de référence, notamment à l'hôpital,

- la substitution est déjà constatée à l'hôpital selon la disponibilité des différentes spécialités dans les services hospitaliers, sous condition de consentement éclairé du patient et de la mise en place d'une surveillance rapprochée à l'hôpital,
- le risque d'immunogénicité croisée en cas de substitution chez des patients ayant déjà initié un traitement par EPO ne peut être écarté :
 - les pertes d'efficacité sont à surveiller : l'augmentation des besoins transfusionnels et des doses d'EPO doivent être pris en compte. Une surveillance accrue et le recueil du consentement du patient semblent nécessaires,
 - il existe également un risque lié à l'auto-administration sans surveillance médicale si la substitution se fait en ville et que le patient n'est pas formé à l'utilisation d'un nouveau dispositif.

➤ Auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant au groupe biologique similaire époétine

1. Audition de l'association Renaloo

Pour l'association Renaloo, les biosimilaires sont une piste prometteuse d'économies pour le système de santé mais certaines conditions extrêmement fermes et assez peu négociables sont à prendre en compte : une bonne information des patients, une mobilisation des sociétés savantes et des médecins, un monitoring strict de l'ANSM et des concertations qui intègrent les associations de patients.

Pour l'association, la substitution ne peut pas être réalisée en pharmacie. L'interchangeabilité est une décision médicale qui ne peut pas être celle du pharmacien. On doit agir avec précaution sous peine d'échouer à embarquer l'ensemble des personnes concernées.

Il y a un besoin d'information et d'éducation thérapeutique des patients. Il est essentiel de maintenir le rôle du médecin qui est garant de la décision médicale adaptée et qui fait suite à une relation habituelle et de confiance entre le médecin et son patient dans laquelle l'ensemble des éléments est pris en compte. Le médecin fait un acte. Ainsi, l'association est en faveur de l'interchangeabilité par le prescripteur mais réitère sa ferme opposition à la substitution par le pharmacien, dans l'unique intérêt des patients.

Cette position de principe de l'association émane de différentes enquêtes menées auprès des membres de l'association. Des mesures d'accompagnement doivent être mise en place avant toute mise en œuvre d'une substitution : il existe actuellement un manque d'information et une difficulté pour les patients à appréhender ces changements.

Discussion avec les membres du CST :

Il est rappelé que les missions de l'association Renaloo sont d'informer les patients, d'utiliser des données de la science à des fins d'amélioration de leur traitement mais

également une responsabilité liée au maintien des équilibres financiers pour le système de sécurité sociale. Seul l'intérêt des patients guide les décisions de l'association. Il est souligné que les points les plus importants sont le temps laissé au patient à la prise de décision et la qualité de l'information qui lui est délivrée. Les risques pour les patients dans le cadre d'une substitution à l'officine seraient un manque sur ces deux points. Le temps laissé au patient tant pour la prise de la décision que pour la compréhension de l'information est extrêmement important.

Il est souligné l'importance d'obtenir l'adhésion du patient au projet thérapeutique qui lui est proposé dans le cadre d'une substitution concertée. La substitution pourrait être rendue possible avec l'accord exprès du patient que ce soit chez le médecin ou le pharmacien.

Pour Renaloo, à ce stade, la substitution des biosimilaires en pharmacie est trop précoce et pas mature mais il est entendu que la substitution pourrait être possible matériellement et humainement sous réserve de la mise en place de procédures concertées. Le patient doit être à même de prendre le temps pour décider, d'avoir des explications quant aux conséquences de son choix et d'être libre de son choix. A ce stade, pour l'association Renaloo, il n'y a pas eu assez de travail concerté. Cependant, il est souligné que ceci n'est pas définitif.

2. Audition de l'association France Rein

Lors de ce CST, le représentant de l'association Renaloo représentait également l'association France Rein.

3. Audition du Conseil national professionnel Vigilance et Thérapeutique Transfusionnelles, Tissulaires et Cellulaires

Le représentant du CNP Vigilance et Thérapeutique précise que l'interchangeabilité est déjà largement mise en œuvre dans les établissements de santé en fonction des marchés passés. On peut se demander quel serait l'impact sur l'approvisionnement, notamment en cas de « multi-switch » en fonction de la disponibilité des molécules. L'autre question à aborder est l'acceptabilité des patients, elle est essentielle lors d'une substitution : les explications fournies au patient doivent être claires.

Il est souligné que dans le cas présent, les dispositifs d'administration des EPO sont très similaires entre la spécialité de référence et les biosimilaires commercialisés en France.

Les changements permanents de marchés des EPO dans les établissements de santé n'ont pas révélé de différences majeures sur l'efficacité et la tolérance des différents produits. Très peu d'études comparant ces produits en termes d'efficacité et de tolérance sont disponibles à ce jour.

En 2015, une étude en péri-opératoire a été réalisée par des anesthésistes et n'a montré aucune différence ni de problématique majeure entre la spécialité de référence et les biosimilaires.

Le suivi biologique via la numération sanguine permet d'adapter les posologies d'EPO pour un patient, la fréquence de surveillance des pathologies chroniques concernées permet au prescripteur d'adapter le traitement d'un patient avec substitution ou non.

Dans le cas des utilisations des EPO en péri-opératoire, il est souligné qu'il s'agit d'un traitement de très courte durée, il n'y aura ainsi pas de nécessité de substitution dans ce genre de situation.

Ainsi, la seule problématique en cas de substitution des EPO serait de s'assurer de la transmission de l'information d'une substitution au prescripteur mais également aux autres professionnels du réseau de prise en charge. Une communication en temps réel paraît difficile. Cette information pourrait apparaître dans le dossier médical partagé.

En résumé, il n'existe pas de problématique particulière quant à la substitution des EPO, il n'existe également pas non plus de risque démontré en cas de « multi-switch » (parfois nécessaire en situation de tensions d'approvisionnement). Le système d'administration des EPO permet une bonne acceptabilité des patients. Néanmoins, il existe une interrogation sur le mode de transmission de l'information d'une substitution vers tous les professionnels du réseau de prise en charge.

➤ Discussion

Lorsqu'une EPO est dispensée à l'officine, les numéros des lots sont systématiquement enregistrés par le pharmacien et chez le grossiste. Les EPO sont prescrites sur des ordonnances d'exception.

Il est rappelé que la multi-substitution (ou « multi-switch ») des EPO n'est pas envisageable (sauf en cas de rupture de stock) pour ce genre de médicament chez les malades chroniques.

En cas de substitution d'une EPO, le pharmacien devra obligatoirement informer le prescripteur ou les personnes du réseau de prise en charge (via un e-mail ou un appel téléphonique, il n'existe actuellement pas d'automatisation de transmission de l'information). A terme, cette information devrait pouvoir être disponible dans le dossier médical partagé.

Il est rappelé qu'il est déconseillé de substituer une EPO en cas d'anémie chimio-induite.

Il est également rappelé la position de l'association Renaloo de laisser du temps au patient afin que la décision de substitution soit partagée et concertée pour que celui-ci soit associé à la décision.

Avis du CST concernant les modalités de substitution au sein du groupe biologique similaire époétine

Avis du CST concernant l'exclusion de la substitution du groupe biologique similaire époétine :

A l'exclusion des prescriptions dans le cadre d'une anémie chimio-induite, le CST se prononce favorablement à la substitution au sein du groupe biologique similaire époétine, lorsque le prescripteur n'a pas exclu une telle substitution, sous réserve que cette substitution soit assortie des conditions suivantes :

- Information du patient, par le pharmacien lors de la dispensation, de la substitution effective et des informations utiles pour le patient suite à cette substitution, dont le rappel des règles de conservation de la spécialité dispensée ;
- Information par le pharmacien du prescripteur et le cas échéant, du médecin spécialiste du réseau de prise en charge du patient, en cas de substitution effective ;
- Accompagnement du patient par le pharmacien à l'officine à l'apprentissage du nouveau dispositif d'administration ;
- Continuité de la dispensation de la même spécialité lors des dispensations suivantes.

