Folia Pharmacotherapeutica décembre 2021

Prescription off-label de médicaments

La règle veut qu'un médicament soit utilisé comme spécifié dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Si ce n'est pas le cas, on parle d'utilisation *off-label* (parfois aussi appelée « utilisation en dehors des indications » mais ce terme est trop limitatif). Si le patient ne peut pas être traité autrement de façon adéquate, l'utilisation *off-label* d'un médicament et donc la prescription *off-label* est justifiée et peut même parfois être indispensable pour bien soigner le patient, à condition que cette utilisation *off-label* soit suffisamment documentée. En cas de prescription *off-label*, la principale responsabilité incombe au prescripteur, mais d'autres acteurs sont aussi impliqués. Le présent article aborde les précautions à prendre, la nécessité d'un consentement éclairé (oral ou écrit) et la responsabilité du prescripteur, du pharmacien qui délivre et du producteur. Il est important de signaler les effets indésirables qui surviennent dans le contexte d'une prescription *off-label*. Un plan par étapes, pour une prescription *off-label* responsable, est proposé.

Qu'entend-on par utilisation "off-label" ?

Ce texte porte sur **la prescription et l'utilisation *off-label*** d'un médicament autorisé (syn. enregistré), c.-à-d. une utilisation qui s'écarte de ce qui figure dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). On parle aussi parfois d' « utilisation hors indication » ou « hors AMM ». Ce texte ne porte pas sur l' « usage non autorisé » (*unlicensed use*), l'usage compassionnel (*compassionate use*) ou les programmes médicaux d'urgence (*medical need*).

- Un « usage non autorisé » (*unlicensed use*) signifie qu'un médicament est utilisé dans une autre forme pharmaceutique que celle qui est autorisée (p.ex. écraser des comprimés en une fine poudre pour une utilisation chez des patients ayant des troubles de la déglutition, modifier une spécialité destinée à des adultes en un médicament à usage pédiatrique).
- Pour la prescription de médicaments dans le cadre de programmes pour usage compassionnel (*compassionate use*) et de programmes médicaux d'urgence (*medical need*), nous renvoyons aux Folia de septembre 2018 et de décembre 2019.

L'agence européenne ou belge des médicaments accorde une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament s'il existe des preuves suffisantes de son efficacité et si les bénéfices du médicament l'emportent sur les risques. Le « résumé des caractéristiques du produit » (RCP) et la notice pour le public approuvés, mentionnent la ou les indications pour lesquelles le produit est autorisé, les contre-indications, la posologie approuvée et les voies d'administration, ainsi que le groupe d'âge ou le groupe de patients auquel le médicament est destiné. **On parle d'utilisation *off-label* lorsque le médicament est utilisé d'une manière différente de ce qui figure dans le RCP**, par exemple à une autre posologie, pour un autre groupe d'âge ou de patients, une autre indication et/ou voie d'administration que celles qui ont été autorisées, ou chez un patient pour lequel le médicament est contre-indiqué selon le RCP. Le terme « hors indication » est donc un terme trop limitatif : mieux vaut parler d'*off-label*.

Quand prescrire *off-label* ?

La règle générale est qu'un médicament est prescrit conformément à ce qui est mentionné dans le RCP. Cependant, la prescription *off-label* d'un médicament peut **se justifier lorsque le patient ne peut pas être traité de manière adéquate autrement**, et peut même être indispensable pour bien soigner le patient. Il peut s'agir d'une indication qui n'est pas reprise dans le RCP mais pour laquelle il existe des preuves d'efficacité, ou de l'utilisation chez des groupes de patients particuliers, tels que des enfants ou des femmes enceintes, alors que ce n'est pas mentionné dans le RCP. Dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage off-label des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)[1] , le **KCE** écrit qu'il est de notoriété publique que les médicaments sont souvent prescrits *off-label* chez les enfants ou les femmes

enceintes, ou encore dans les domaines de l'oncologie, de l'obstétrique, des maladies infectieuses (VIH/sida) et des soins palliatifs. On estime qu'en pédiatrie, jusqu'à 80 % des médicaments sont utilisés *off-label* ; en oncologie, cette proportion atteindrait au moins 50 %.

- Parfois, certaines indications ne sont **pas mentionnées dans le RCP d'un médicament**, alors qu'il existe des **preuves d'efficacité**. C'est par exemple le cas de l'acétazolamide dans le mal d'altitude [voir Folia mai 2019], de la nortriptyline dans le sevrage tabagique [voir Répertoire 10.5.2.], du bévacizumab dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge [voir Folia novembre 2011]. Il se peut que pour une raison quelconque (par exemple commerciale), l'entreprise responsable ne souhaite pas demander l'autorisation pour une indication particulière. Souvent il s'agit de RCP qui ne sont pas mis à jour à temps, dans des domaines où les connaissances évoluent rapidement, comme l'oncologie, et qui ne sont donc pas conformes aux nouvelles données et aux directives récentes.
- La prescription *off-label* est une pratique fréquente **chez les enfants**. Pour des raisons éthiques et autres, les études ne sont souvent pas réalisées chez des enfants, de sorte que l'entreprise ne demande pas l'autorisation. Il existe souvent une longue expérience d'utilisation chez les enfants, sans études spécifiques. Pour pallier au manque d'études et d'autorisations chez les enfants, un règlement européen (le Règlement pédiatrique 1901/2006/CE) est en vigueur depuis 2007, qui vise à encourager et soutenir la recherche, le développement et l'autorisation de médicaments destinés aux enfants. Cependant, dans la réalité, les médicaments restent très fréquemment utilisés *off-label* chez les enfants, notamment dans les services de néonatologie ou les unités de soins intensifs.
- La prescription *off-label* est également une pratique fréquente chez **les femmes enceintes**. Dans les RCP, une attitude défensive est souvent adoptée (p.ex. « ne pas utiliser faute de données suffisantes »), le médicament étant souvent contre-indiqué ou déconseillé pour des raisons de sécurité. Cependant, un traitement est souvent nécessaire. La prudence est toujours recommandée, mais dans certains cas, les avantages l'emportent sur les risques potentiels et les preuves disponibles sont suffisantes pour donner le traitement.

Dans de nombreux cas, le prescripteur n'est pas au courant des termes précis du RCP, ce qui conduit à **une prescription *off-label* involontaire**. Parfois, les indications énoncées dans le RCP des spécialités à base d'un même principe actif diffèrent, ce qui rend l'appréciation complexe.

- La prescription de **médicaments génériques** peut – souvent involontairement – conduire à une utilisation *off-label* : en effet, le RCP des médicaments génériques ne mentionne pas toujours exactement les mêmes indications que le RCP du produit de référence. La **prescription en DCI** peut également conduire à une utilisation *off-label* involontaire.
  - En Belgique, pour les prescriptions en DCI et pour les antibiotiques ou les antimycosiques prescrits pour le traitement d'une affection aiguë, **le pharmacien** doit fournir une spécialité faisant partie des médicaments « les moins chers » [voir Répertoire, Intro.4.2.]. Cela peut conduire à une utilisation off- label involontaire.
  - Les règles INAMI en matière de remboursement « sous conditions » (chapitre IV, contrôle a priori ou a posteriori) précisent que, s'il existe des différences dans les indications des différentes spécialités à base d'un même principe actif, il faut renoncer à la prescription en DCI et prescrire la spécialité pour laquelle l'indication remboursable est mentionnée dans le RCP.

Quelles précautions prendre en cas de prescription *off-label* ?

- Deux précautions importantes s'appliquent à une prescription *off-label*. **Premièrement, le prescripteur doit être en mesure de démontrer que sa décision repose sur des fondements scientifiques valables (par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes). Deuxièmement, le patient doit être informé de manière adéquate**. Lorsqu'il s'agit d'un traitement avec un risque d'effets indésirables graves, le consentement éclairé est de préférence donné par écrit. Informer le

patient et documenter le processus décisionnel dans le dossier médical sont extrêmement importants, surtout si les fondements scientifiques de la prescription *off-label* sont plutôt limités[2].

- Le **Conseil national de l'Ordre des médecins** insiste sur ces deux précautions dans son avis du 26/06/2010[3].

> Extrait de cet avis du 26/6/2010: « *Le Conseil national estime que la prescription « off-label » d'un médicament peut se justifier si l'intérêt du patient prime, à savoir si le médicament en question est le meilleur traitement au moment considéré. Néanmoins, cette prescription doit reposer sur des fondements scientifiques et être conforme à la loi relative aux droits du patient. Le patient ou son représentant doit être informé à propos de la prescription « off-label », des effets secondaires ainsi que des avantages et inconvénients du médicament. Dans des usages documentés scientifiquement mais non encore confirmés en pratique clinique courante, le patient doit donner son accord.* »

- Les précautions reprises ci-dessus concernent tous les professionnels de la santé qui prescrivent : médecins, dentistes et sages-femmes.

Responsabilité

Responsabilité du prescripteur

- En vertu du principe de la liberté thérapeutique, les médecins peuvent prescrire des médicaments *off-label*. Ceci n'exclut toutefois pas que leur responsabilité civile puisse être engagée si des dommages devaient en découler pour le patient.
- Dans son avis du 26/06/2010[3] , le **Conseil national de l'Ordre des médecins** note « *que le médecin est responsable de la prescription* ».

> Extrait de l'avis du 26/06/2010*: « En ce qui concerne la deuxième question relative à la responsabilité dans le cadre de la prescription de médicaments 'off-label', le Conseil national estime que le médecin est responsable de la prescription. »*

- Voici ce qu'écrit le **KCE** concernant la responsabilité du **médecin-prescripteur**, dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage off-label des médicaments » (KCE Reports 252A, 2015)[1] : « *La responsabilité du médecin dans les dommages découlant d'une utilisation off-label doit être évaluée au cas par cas. Les tribunaux examineront ce qu'aurait fait dans les mêmes circonstances un praticien normalement prudent et diligent."* Le document KCE met en avant quelques **critères** sur lesquels le tribunal par exemple fondera son évaluation.

> Voici les trois critères mentionnés dans le document KCE.
> - Quelle est la pratique usuelle, et la prescription *off-label* de ce médicament en fait-elle partie ?
> - Existe-t-il un fondement scientifique à l'utilisation *off-label* ? En cas de litige, un tribunal peut s'appuyer sur l'avis d'experts pour trancher.
> - Le patient [n.d.l.r. ou son représentant] a-t-il donné son consentement éclairé avant le début du traitement *off-label*, après avoir été clairement informé ?

Responsabilité du pharmacien qui délivre

- Dans le cas d'une prescription, **il est généralement impossible pour le pharmacien de savoir s'il s'agit d'une utilisation *off-label*** : le pharmacien ne connaît généralement pas l'indication, ni les particularités du patient (affections sous-jacentes, les autres médicaments avec lesquels le patient est traité). Le pharmacien peut cependant réagir dans certaines situations, p. ex. en cas de posologie très différente de l'habituelle ou en cas de voie d'administration non prévue dans le RCP. En cas de doute, le pharmacien doit contacter le prescripteur.
- Le pharmacien est toujours responsable de **la qualité des préparations magistrales** qu'il délivre. Cela s'applique également aux préparations magistrales dans lesquelles est incorporée une spécialité, ce qu'on appelle « usage non autorisé » (*unlicensed use*).
- Dans son rapport « Pistes pour mieux encadrer l'usage off-label des médicaments » (KCE Reports

252A, 2015)[1] , voici ce qu'écrit le **KCE** au sujet de la **responsabilité du pharmacien**

Extrait du rapport KCE : *« La responsabilité du pharmacien peut également être engagée en cas de dommages résultant d'une erreur dans une préparation magistrale (choix incorrect des ingrédients, pureté insuffisante, pesage incorrect…) ».*
et
« Lorsqu'une préparation doit être utilisée dans des circonstances inhabituelles ou dans des indications qui n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques et/ou qui n'ont pas été validées par une AMM [autorisation de mise sur le marché], il doit faire preuve d'une vigilance particulière. »
et
« Bien souvent, ces professionnels ne sont toutefois pas au courant de l'indication pour laquelle ils délivrent le produit et ne peuvent donc pas savoir que celui-ci fait l'objet d'une utilisation off-label. Ils peuvent évidemment vérifier s'il s'agit d'un usage off-label en termes de catégorie de patient (enfants, femmes enceintes…), de dosage ou de voie d'administration, mais pas en termes d'indication. En ce sens, le risque qu'ils voient leur responsabilité engagée parce qu'ils auraient omis de conseiller le patient sur une utilisation off-label dont ils ne pouvaient pas avoir connaissance semble donc limité. »

Responsabilité du Comité Médico-Pharmaceutique (CMP) dans l'hôpital

Le rapport du KCE (2015)[1] parle aussi de **la responsabilité du Comité Médico-Pharmaceutique** (CMP, l'organe légal chargé, au sein de l'hôpital, de déterminer quels médicaments sont inscrits dans le formulaire de l'hôpital) et de la problématique liée à l'inscription dans le formulaire de l'hôpital de médicaments pour des indications qui ne sont pas mentionnées dans le RCP.

Le rapport du KCE (2015) mentionne : « *En vertu de leur liberté thérapeutique, les médecins peuvent s'écarter des directives du CMP – et ils sont même tenus de le faire s'ils estiment p.ex. qu'un médicament off-label n'est pas un choix thérapeutique optimal ou risque d'être dommageable chez un patient donné. Les alternatives que le médecin souhaite prescrire ne seront toutefois pas toujours disponibles en permanence dans l'officine hospitalière. La réglementation stipule que le formulaire thérapeutique doit être constitué*
d'une façon mûrement réfléchie et économiquement justifiée. Elle ne mentionne toutefois nulle part que le CMP est tenu de se tenir à l'information qui figure p.ex. dans la notice. Des discussions sont possibles en ce qui
concerne l'inscription dans le formulaire de médicaments comparables mais dont les indications ne se recoupent qu'en partie; c'est par exemple le cas pour diverses héparines de bas poids moléculaire (des médicaments qui
ralentissent la coagulation du sang).
Un exemple : seul Clexane dispose de l'indication « patients alités (sans chirurgie) » ; de ce fait les hôpitaux n'osent pas sélectionner une autre héparine de bas poids moléculaire (p.ex. Fragmin) comme seule représentante de cette classe dans le formulaire. Par conséquent, si le CMP souhaite que toutes les indications possibles onlabel
soient prévues dans le formulaire, il faudra souvent y reprendre plusieurs produits – une approche qui ne correspond pas toujours à la stratégie souhaitée et optimale pour le gestionnaire. En vertu de son obligation générale de diligence, le CMP doit baser ses décisions sur les connaissances scientifiques disponibles à propos du
médicament. Le fait de reprendre exclusivement certains médicaments dans le formulaire pour des raisons purement budgétaires semble donc difficilement justifiable. Comme nous l'avons déjà mentionné, c'est le
médecin qui conserve la responsabilité finale de sa prescription. Le juge devra évaluer au cas par cas la responsabilité des différentes parties impliquées (le médecin, le CMP, l'hôpital, etc.). »

Responsabilité du producteur

Le producteur peut bien entendu être tenu responsable des dommages causés au patient si le RCP n'alerte pas suffisamment sur un problème dans le cadre d'une utilisation **autorisée** du médicament. La

mesure dans laquelle le producteur sera tenu responsable en cas de dommages causés par une utilisation *off-label* est moins claire et dépendra, entre autres, de la question de savoir si l'utilisation *off-label* est une pratique connue. Il va de soi que le producteur n'est pas autorisé à promouvoir une utilisation *off-label*. Le KCE (2015)[1] écrit ce qui suit concernant la responsabilité du producteur :

> « *Il est toutefois improbable que le producteur puisse être tenu pour responsable des dommages encourus par le patient dans le cadre d'une utilisation off-label si ce patient a été correctement informé des risques potentiels via la notice et son médecin et que le dommage ne découle pas d'un vice inhérent au produit ou à la notice. Le risque que le producteur voie sa responsabilité engagée augmente toutefois s'il n'a pas signalé des effets dommageables potentiels de l'utilisation off-label de son produit alors qu'il était ou aurait dû être au courant et/ou qu'il en a fait activement la promotion (ce qui est illégal).* »
> ...
> « *Pour limiter le plus possible le risque de voir leur responsabilité engagée, les producteurs auraient donc tout intérêt à assurer le suivi de la qualité et de la sécurité de leurs médicaments et à intégrer à la notice les mises en garde sur les effets secondaires ou contre-indications possibles à l'utilisation (off-label) du médicament.* »

Quelques commentaires

- Il est important de notifier les **effets indésirables** qui surviennent dans le cadre d'une prescription *off-label*. Cela peut se faire via www.notifieruneffetindesirable.be. Les notifications sont traitées de manière confidentielle.
- Le ***Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*** a récemment publié deux articles concernant la prescription *off-label*: "Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier ?"[2] et "Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik"[4]. Ces articles soulignent l'importance d'un bon équilibre entre les effets bénéfiques recherchés de l'utilisation *off-label* d'un médicament d'une part, et les risques potentiels de celui-ci d'autre part. De plus, ils soulignent que le patient doit être impliqué dans cette réflexion et que la décision de prescrire *off-label* doit être motivée par par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes. La prise de décision doit être documentée dans le dossier du patient, surtout en l'absence de fondements scientifiques valables. Les 6 étapes suivantes sont décrites comme **un plan par étapes pour une utilisation *off-label* responsable** :
  1. Vérifiez si la prescription est conforme au RCP ou *off-label*.
  2. Assurez-vous que l'utilisation *off-label* est la meilleure option thérapeutique.
  3. Demandez-vous si les avantages de l'utilisation *off-label* l'emportent sur les risques.
  4. Veillez à obtenir le consentement éclairé explicite du patient ou de son représentant ; s'il existe des fondements scientifiques valables (par exemple une recommandation ou un guideline fondé sur des données probantes), le consentement oral implicite est suffisant.
  5. Déterminez à l'avance les précautions à prendre pour garantir une utilisation sûre.
  6. S'il y a trop d'incertitudes, examinez si l'utilisation du médicament peut avoir lieu dans le cadre d'une étude clinique.

Sources spécifiques

1 KCE. Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments. KCE Reports 252B (2015). Lire la synthèse en français (PDF). Lire le rapport complet en anglais (PDF).

2 van Gelder en Engelaer FM. Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier ? Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6150

3 Conseil national de l'Ordre des médecins. Avis du 26/06/2010.

4 van der Zanden TM, Schrier L en de Wildt. Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik. Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D5203

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.