

## 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*).

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)<sup>1</sup>, 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 %.

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.

### 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<sup>2</sup>.
- Le **Conseil national de l'Ordre des médecins** insiste sur ces deux précautions dans son avis du 26/06/2010<sup>3</sup>.
- 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<sup>3</sup>, le **Conseil national de l'Ordre des médecins** note « *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)<sup>4</sup> : « *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.

### 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)<sup>4</sup>, voici ce qu'écrit le **KCE** au sujet de la **responsabilité du pharmacien**

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

Le rapport du KCE (2015)<sup>4</sup> 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.

### 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)<sup>4</sup> écrit ce qui suit concernant la responsabilité du producteur :

## 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](http://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"<sup>2</sup> et "Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik"<sup>4</sup>. 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](mailto:redaction@cbip.be))

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.