

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION DES PHARMACIENS CANTONAUX CONCERNANT L'OFF-LABEL USE DE MEDICAMENTS

I Préambule

En juillet 2006, l'Association des pharmaciens cantonaux et Swissmedic ont édité des recommandations concernant l'*off-label use* (Recommandations de l'Association des pharmaciens cantonaux suisses et de Swissmedic au sujet des médicaments au sens de l'*"off-label use"*).

Ce texte, qui avait le mérite de poser un cadre à une utilisation en plein essor, s'avère maintenant dépassé, tant par les modifications légales entrées en vigueur que par l'approche de cette problématique et de son développement. En effet, deux textes parus récemment abordent ce thème. D'une part, l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM) a édité des directives en mai 2014 "Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel", d'autre part le Conseil fédéral a rendu le 11 décembre 2015 un rapport "Essais thérapeutiques" en réponse à la motion éponyme 11.3001. Celui-ci mentionne que, selon le type de médicaments, le pays ou le groupe de patients, on peut estimer que l'usage *off-label* de médicaments peut aller de 20 à 60%. Certains domaines tels que l'oncologie, la psychiatrie ou les maladies orphelines sont particulièrement concernés. Par ailleurs, comme c'est le cas par exemple avec certaines vaccinations, les autorités peuvent être amenées à recommander l'*off-label use*, celui-ci pouvant devenir le traitement standard.

Or, comme le relève le rapport du Conseil fédéral, il appartient notamment aux cantons d'édicter des directives en la matière. Ainsi, un groupe de travail a été chargé de remanier ce document. Sa composition était la suivante :

- Mme Esther Ammann, pharmacienne cantonale BS
- Dr Jean-Blaise Montandon, pharmacien cantonal NE
- M. Matthias Nyffeler, avocat, Direction de la santé publique et de la prévoyance sociale BE
- Prof. Arnaud Perrier, directeur médical des Hôpitaux universitaires du canton de Genève et membre de l'Académie Suisse des Sciences Médicales, ASSM
- Dr Christian Robert, pharmacien cantonal GE (président)
- M. Giovan-Maria Zanini, pharmacien cantonal TI

Cette nouvelle version, élaborée avec le soutien de l'ASSM, a été approuvée par l'assemblée générale de l'Association des pharmaciens cantonaux le 1 Juin 2016.

II Champ d'application

Pour qu'il y ait *off-label use*, il est nécessaire que le médicament possède une notice (*label*), dans la règle validée par une autorité. Ces recommandations s'appliquent ainsi à l'emploi de médicaments au bénéfice d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par Swissmedic et, par analogie, aux médicaments non autorisés par Swissmedic, mais importés d'un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent à celui pratiqué en Suisse, selon l'article 36, alinéas 2 et 3, OAMed¹. La liste de ces pays figure sur le site de Swissmedic

(<https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00197/01371/index.html?lang=fr>) .

Il s'agit notamment des Etats membres de l'EEE, des Etats-Unis, du Japon

Elles ne s'appliquent ni aux médicaments à formule cités à l'article 9, alinéa 2, LPTH², ni à ceux, non autorisés en Suisse et à l'étranger, utilisés dans un usage compassionnel.

Elles ne s'appliquent pas aux situations où le but premier recherché n'est plus le traitement d'un patient ou d'un groupe de patients défini, mais la récolte de données scientifiques. Elles ne s'appliquent donc pas à

¹ Ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd; RS 812.212.1)

² Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTH; RS 812.21)

rédigé:	Groupe de travail Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
vérifié:	Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
approuvé:	KAV Generalversammlung	Datum:	1 Juin 2016

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION DES PHARMACIENS CANTONAUX CONCERNANT L'OFF-LABEL USE DE MEDICAMENTS

l'utilisation de médicaments dans le cadre d'essais cliniques tels que définis dans la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH).

Concernant les thérapies expérimentales, telles que décrites dans les directives de l'ASSM, les présentes directives peuvent s'appliquer pour autant que la thérapie concerne un patient ou un groupe restreint de patients défini et que l'usage du médicament vise principalement à la prise en charge de ceux-ci, sans récolte de données. Si le recours au médicament s'accompagne d'une récolte de données ou qu'il est appliqué systématiquement à plusieurs patients, ce sont les dispositions de la LRH qui s'appliquent.

Il n'est toutefois pas toujours aisé de définir la catégorie à laquelle appartient un usage non décrit dans la notice d'un médicament. Selon le niveau de preuve l'emploi peut relever d'un usage *off-label* (évidence de l'indication reconnue – *off-label* standard) d'un essai thérapeutique individuel (évidence de l'indication faible – *off-label* "expérimental") ou d'un essai clinique (évidence de l'indication à démontrer).

III Définition

Il n'existe pas de définition unique de l'*off-label use*. Différentes définitions ont été établies par les autorités européennes, américaines et suisses (cf. annexe I).

Ces définitions divergent quant au champ d'application couvert. Il est donc nécessaire d'adopter une définition unique reflétant au mieux les situations rencontrées. Au sens des présentes recommandations, l'*off-label use* est pris dans un sens large, ainsi que le fait l'ASSM dans son document "Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel", du 20 mai 2014.

***Off-label use* : utilisation d'un médicament prêt à l'emploi autorisé en Suisse ou dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent et qui s'écarte de l'utilisation reconnue par ladite autorité telle que figurant sur la notice. Cela concerne les indications, les possibilités d'emploi, la posologie, le mode d'emploi ou l'application à des groupes de patients déterminés.**

Les mises en garde et précautions figurant sur la notice doivent être respectées quel que soit l'usage envisagé³.

IV L'*off-label use* dans la législation suisse

La notion d'*off-label use* est absente de la LPTh. Toutefois l'article 26, alinéa 1, LPTh, définit les principes de prescription et de remise des médicaments en renvoyant aux règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales. Il ne s'agit pas que d'une reconnaissance administrative. Elle inclut les bonnes pratiques professionnelles (règles de l'art). Cette législation légitime le fait que l'usage de médicaments non encore validé par une autorité, mais dont l'utilité est par ailleurs démontrée et reconnue par les professionnels, est admissible.

Elle est en revanche présente à l'article 11, alinéa 1^{bis}, LStup⁴. Cette disposition fait obligation aux prescripteurs de notifier aux autorités cantonales le recours à un médicament contenant un stupéfiant ou une substance psychotrope en dehors de l'indication admise.

Quant à l'article 40 LPMéd⁵, il précise que les personnes exerçant une profession médicale universitaire à titre indépendant doivent, notamment, exercer leur activité avec soin et conscience professionnelle et garantir les droits patients. Un non-respect du devoir de diligence inscrit dans les législations sur les produits

³ Les professionnels qui reconstituent des médicaments en s'écartant de la notice le font sous leur propre responsabilité.

⁴ Loi fédérale du 3 octobre 1951 sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, LStup; RS 812.121)

⁵ Loi fédérale du 23 juin 2006 sur les professions médicales universitaires (Loi sur les professions médicales, LPMéd; RS 811.11)

rédigé:	Groupe de travail Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
vérifié:	Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
approuvé:	KAV Generalversammlung	Datum:	1 Juin 2016

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION DES PHARMACIENS CANTONAUX CONCERNANT L'OFF-LABEL USE DE MEDICAMENTS

thérapeutiques et les stupéfiants, par le médecin ou le pharmacien, lors de la prescription ou de la remise d'un médicament, constitue ainsi un manquement aux devoirs professionnels de l'article 40 précité.

Dans le domaine de l'assurance-maladie, les articles 71a et 71b OAMal⁶ fixent les conditions auxquelles un médicament en *off-label use* peut être pris en charge par les assurances.

Finalement, il convient de relever que certains cantons ont adopté des dispositions. Ainsi, la législation neuchâteloise fait obligation au médecin de mentionner sur l'ordonnance "usage hors AMM" lorsque le médicament est prescrit pour un usage ne correspondant pas à l'AMM, et au pharmacien de le vérifier dans la mesure du possible (article 17, alinéa 6 et article 20, alinéa 1, lettre a, du règlement sur les produits thérapeutiques, les pharmacies et les drogueries).

V Prescription off-label

V.1 Responsabilité du prescripteur

Les médecins doivent exercer leur activité avec soin et conscience professionnelle, ainsi que prévu à l'article 40, lettre a, LPMéd et à l'article 3 LPTh.

Les médecins jouissent d'une certaine liberté thérapeutique. Ils peuvent dès lors décider, dans certaines situations, d'utiliser ou de prescrire des médicaments qui n'ont pas été autorisés par Swissmedic ou des médicaments autorisés, mais en *off-label use*. En l'occurrence, le médecin traitant est seul responsable de son choix. Il est néanmoins tenu d'accomplir son devoir de diligence, et plus particulièrement de respecter les règles reconnues des sciences médicales lors de la prescription et de la remise de médicaments, conformément à l'article 26 LPTh.

Pour justifier le recours à des médicaments en *off-label*, le médecin doit pouvoir s'appuyer sur des recommandations des associations professionnelles ou sur des articles scientifiques ayant paru dans des journaux médicaux notoirement reconnus et mettant en évidence une utilité manifeste et démontrée de l'usage retenu. Moins la prescription *off-label* repose sur des preuves solides de la littérature, plus le médecin engage sa responsabilité. Lorsque la base de preuves est très fragile le professionnel doit envisager le recours au médicament dans le cadre d'un essai thérapeutique. Il peut se baser en cela sur les directives précitées de l'ASSM (thérapie expérimentale individuelle).

V.2 Devoir d'information

Une prescription *off-label* doit non seulement être justifiée, mais aussi clairement expliquée au patient et documentée (article 40, lettre c, LPMéd).

Le médecin doit également informer le patient concerné sur le fait qu'il recourt à un médicament pour des indications non encore reconnues officiellement en mettant en avant les bénéfices et risques attendus en comparaison des traitements classiques. Dans le cadre de son devoir d'information, le médecin doit également préciser à son patient que l'utilisation en *off-label* d'un médicament ne donne pas droit automatiquement à la prise en charge par l'assurance obligatoire des soins (articles 71a et 71b OAMal). Il lui appartient aussi d'effectuer toutes les démarches nécessaires auprès de la caisse-maladie pour permettre cette prise en charge.

V.3 Consentement et documentation

Le recueil du consentement du patient est indispensable dans tous les cas de figure. Plus les risques induits par le traitement sont importants et plus le traitement s'écarte des standards reconnus, plus le médecin doit envisager

⁶ Ordonnance du 27 juin 1995 sur l'assurance-maladie (OAMal; RS 832.102)

rédigé:	Groupe de travail Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
vérifié:	Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
approuvé:	KAV Generalversammlung	Datum:	1 Juin 2016

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION DES PHARMACIENS CANTONAUX CONCERNANT L'OFF-LABEL USE DE MEDICAMENTS

de documenter l'information et le consentement sous la forme écrite. Le prescripteur doit également documenter les raisons justifiant son choix et les actions qu'il a entreprises tant envers le patient que son assurance.

V.4 Couverture d'assurance

Pour le surplus, vu le caractère particulier d'une telle prescription, le médecin doit s'assurer qu'il dispose d'une couverture appropriée en responsabilité civile pour les dommages éventuels dont le patient serait victime (article 40, lettre h, LPMéd).

VI Remise par le pharmacien

Hormis si une législation cantonale contraint le médecin à l'indiquer clairement sur l'ordonnance, le pharmacien n'est pas toujours en mesure, lorsqu'il l'honore, de déterminer s'il s'agit d'une prescription pour une utilisation *off-label*. Il peut toutefois être alerté par une posologie ou un mode d'emploi inhabituels ou le fait que le patient n'appartient pas au groupe visé dans la notice. C'est le cas avec le Baclofène, autorisé comme myorelaxant à des posologies moyennes de 30 à 80 mg par jour, mais utilisé *off-label* pour le traitement de la dépendance à l'alcool à des doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/jour (selon recommandation temporaire d'utilisation émise par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (France)). Dans ce cadre, sauf indication particulière du médecin, il lui appartient de contacter le prescripteur qui devra lui fournir toute indication utile quant au traitement choisi. En effet, d'une part le pharmacien est, comme le médecin, soumis à l'article 40 LPMéd, d'autre part il doit pouvoir justifier de toute remise sortant du cadre des règles reconnues des sciences médicales visées à l'article 26 LPT.

En cas de prescription *off-label*, on peut admettre qu'il n'appartient pas au pharmacien de renseigner le patient sur le traitement proprement dit. En revanche, dès lors qu'il identifie une telle prescription, il doit le rendre attentif à une possible non-prise en charge par l'assurance obligatoire des soins.

Comme le médecin, le pharmacien doit également disposer d'une couverture appropriée en responsabilité civile (article 40, lettre h, LPMéd).

VII Sanctions

Le contrôle du respect des règles relatives aux prescriptions et aux remises est de la compétence des cantons, respectivement des médecins et des pharmaciens cantonaux.

Comme mentionné sous chiffre 3, un non-respect du devoir de diligence lors de la prescription ou de la remise d'un médicament, devoir prévu tant par la législation sur les produits thérapeutiques que par celle sur les stupéfiants, est considéré comme un manquement aux devoirs professionnels prévus à l'article 40 LPMéd. Il est susceptible de sanctions. Il en va ainsi pour un médecin qui ne remplirait pas son devoir de diligence lors de la prescription ou l'application d'un médicament *en off-label* tel que présenté sous chiffre V. Il appartient dès lors à l'autorité cantonale compétente de prendre les mesures disciplinaires prévues à l'encontre du médecin concerné. Selon la gravité de la violation du devoir professionnel, les mesures disciplinaires sont l'avertissement, le blâme, l'amende jusqu'à CHF 20 000, l'interdiction de pratiquer à titre temporaire ou définitif (article 43, alinéa 1, LPMéd).

Finalement, il convient d'ajouter qu'un non-respect du devoir de diligence lors d'un *off-label use*, sous certaines circonstances, peut remplir les conditions pour le prononcé d'une sanction pénale selon le Code pénal (ex.: dommage corporel ou mort par négligence).

rédigé:	Groupe de travail Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
vérifié:	Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
approuvé:	KAV Generalversammlung	Datum:	1 Juin 2016

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION DES PHARMACIENS CANTONAUX CONCERNANT L'OFF-LABEL USE DE MEDICAMENTS

VIII Conclusions

Il apparaît clairement que la prescription *off-label* d'un médicament ne doit se dérouler que sous des conditions particulières de justification de l'emploi, de documentation de l'acte et d'information du patient

Dans ce cadre, il convient de rappeler que le recours à la prescription *off-label* d'un médicament se justifie uniquement si la thérapie ne peut pas être conduite de manière satisfaisante pour le bénéfice du patient en respectant la notice de médicaments autorisés. Ainsi un recours à l'*off-label use* pour des raisons économiques n'est pas recommandé. Un arbre décisionnel (annexe 2) fixe le processus à suivre pour déterminer le type de prescription à adopter.

rédigé:	Groupe de travail Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
vérifié:	Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
approuvé:	KAV Generalversammlung	Datum:	1 Juin 2016

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION DES PHARMACIENS CANTONAUX CONCERNANT L'OFF-LABEL USE DE MEDICAMENTS

Annexe 1 – Exemples de définitions de l'*off-label use*

European Medicines Agency⁷ : *situations where a medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorised product information. Off-label use includes use in non-authorised paediatric age categories. Unless specifically requested, it does not include use outside the EU in an indication authorised in that territory which is not authorised in the EU.*

Food and Drug Administration⁸ : *when a drug is used in a way that is different from that described in the FDA-approved drug label, it is said to be an "off-label" use. This can mean that the drug is:*

- *used for a different disease or medical condition.*
- *given in a different way (such as by a different route).*
- *given in a different dose.*

Swissmedic⁹ : *Utilisation en dehors des indications énoncées dans l'information professionnelle, ou pour des groupes d'âges ou des recommandations d'emploi (label) qui n'y figurent pas.*

Office fédéral de la santé publique¹⁰ : *Par utilisation hors étiquette ou "off-label use", on entend l'emploi d'un médicament en dehors du cadre fixé par l'information destinée aux professionnels et approuvée par l'autorité: autrement dit, un médicament autorisé par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) est employé dans une indication non autorisée et non contenue dans l'information sur le médicament destiné aux professionnels, ou dans un dosage différent de celui recommandé.*

⁷ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Annex 1, EMA/876333/2011 Rev3

⁸ <http://www.fda.gov/ForPatients/Other/OffLabel/default.htm>

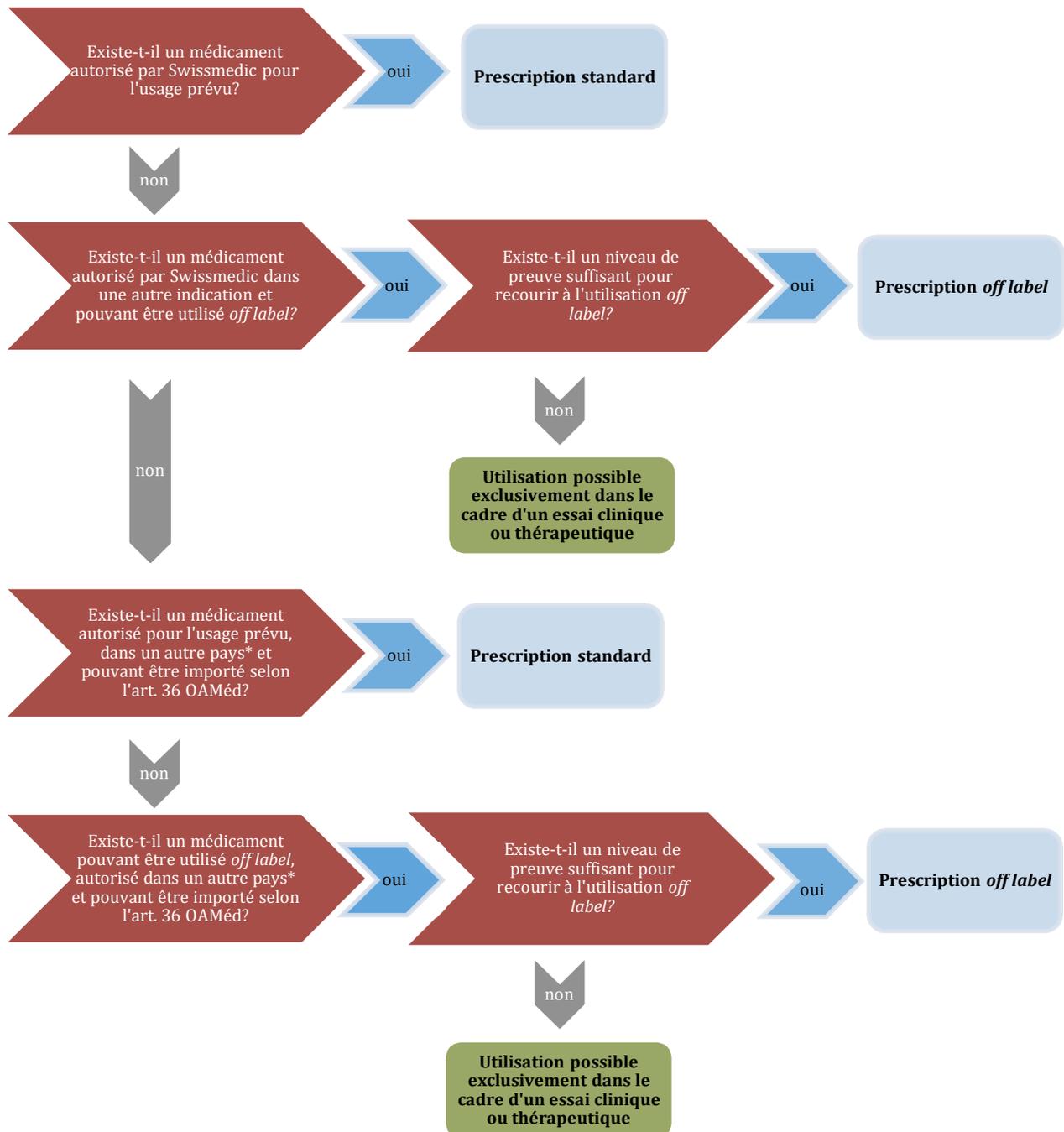
⁹ <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00204/index.html?lang=fr>

¹⁰ Bulletin OFSP 13; 23 mars 2015; 217-219

rédigé:	Groupe de travail Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
vérifié:	Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
approuvé:	KAV Generalversammlung	Datum:	1 Juin 2016

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION DES PHARMACIENS CANTONAUX CONCERNANT L'OFF-LABEL USE DE MEDICAMENTS

Annexe 2 Arbre décisionnel pour le recours à l'*off-label use*



Commentaire : Si aucun médicament autorisé répondant aux critères évoqués dans l'arbre décisionnel n'est disponible, il est possible d'envisager l'emploi d'un médicament non autorisé soit en demandant une autorisation spéciale (usage compassionnel) auprès de Swissmedic (lien : <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=fr>), soit dans le cadre d'un essai clinique ou thérapeutique.

* pays avec contrôle de médicaments équivalent à celui pratiqué en Suisse

rédigé:	Groupe de travail Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
vérifié:	Dr. Christian Robert	Datum:	1 Juin 2016
approuvé:	KAV Generalversammlung	Datum:	1 Juin 2016