Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

PISTES POUR MIEUX ENCADRER L'USAGE 'OFF-LABEL' DES MÉDICAMENTS







KCE REPORT 252Bs
HEALTH SERVICES RESEARCH

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

PISTES POUR MIEUX ENCADRER L'USAGE 'OFF-LABEL' DES MÉDICAMENTS

CELINE VANNIEUWENHUYSEN, PIERRE SLEGERS, MATTIAS NEYT, FRANK HULSTAERT, SABINE STORDEUR, IRINA CLEEMPUT, IRM VINCK

PRÉFACE

Même le plus grand des virtuoses peut souffrir du trac. La question n'est pas de savoir s'il s'agit ou non d'une 'vraie' maladie : le fait est que parfois, cet état mental peut bel et bien le mener à une réelle incapacité de travail. Pourtant, dans ce cas, un simple comprimé d'Indéral® une petite demi-heure avant le concert peut faire des miracles. Oui mais… l'indication "trac" ne figure pas sur la notice de ce bêtabloquant classique. Il s'agit donc d'une utilisation off-label. Mais le médecin ne se met-il pas en porte-à-faux lorsqu'il fait une telle prescription, même si cela aide visiblement son patient ? Et l'assurance-maladie peut-elle rembourser le médicament ? Qui, soit dit en passant, revient finalement bien moins cher que toutes les thérapies anti-trac imaginables, et certainement qu'une incapacité de travail de longue durée. Et, finalement, que dit l'Europe à ce sujet ?

Derrière cet innocent exemple se cache une problématique complexe, où s'affrontent trois cadres de référence, trois systèmes de valeurs.

Dans la relation individuelle entre un médecin et son patient, le premier est supposé pouvoir puiser dans son arsenal thérapeutique tout ce qui peut effectivement améliorer l'état du second. Y compris des moyens qui ne figurent pas dans les manuels – ou, devrait-on dire ici, dans la notice – tant que cela reste rationnellement justifié.

Du côté de l'assurance-maladie, on peut partager ce point de vue tant que l'équilibre global du système n'est pas mis en péril ; elle doit en effet prendre en compte, pour chaque décision de remboursement, le rapport coût-efficacité et l'impact budgétaire, et ainsi veiller à l'utilisation optimale de chaque euro disponible. Ce point de vue de santé publique peut parfaitement s'accommoder, lui aussi, de certaines prescriptions off-label judicieuses.

C'est ici qu'entre en scène le troisième protagoniste : les barrières juridiques mises en place par l'Europe, qui invoque la protection des intérêts des producteurs pour empêcher, par exemple, un usage off-label d'alternatives moins chères dans le seul but de faire des économies.

Dans ce rapport, nous évoluons sur cette ligne de démarcation ténue entre les devoirs du clinicien, la santé publique et l'économie. Et si nous osons parfois la franchir, nous espérons que cela pourra contribuer à une remise en question critique de certains choix qui touchent au difficile équilibre entre une Europe économiquement forte et une Europe sociale. Étant donné la nature de notre mission, c'est évidemment la voix de la santé publique et des patients que nous tentons, avec cette modeste contribution au débat, de faire entendre.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général

LISTE D'ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATION	DÉFINITION
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CMP	Comité Médico-Pharmaceutique
DCI	Dénomination Commune Internationale
EMA	Agence européenne des Médicaments (European Medicines Agency)
EPAR	Rapport européen public d'évaluation (European Public Assessment Report)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
KCE	Centre Fédéral d'expertise des Soins de Santé
UE	Union européenne
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

MESSAGES-CLÉS

CONTEXTE

- Avant de pouvoir être commercialisés et prescrits en Europe, les médicaments doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci est attribuée sur la base d'une évaluation positive des preuves scientifiques portant sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Étant donné que l'AMM n'est valable qu'en regard du contenu du dossier qui a été introduit par le producteur, toute autre indication ou application *(off-label)* du médicament ne sera pas reprise dans la notice, sauf s'il s'agit d'une contre-indication ou d'un avertissement.
- Le cadre législatif européen en matière de médicaments prévoit un certain nombre d'exceptions restrictives à l'exigence de l'AMM. L'usage *off-label* est couverte par certaines de ces exceptions.
- Les données scientifiques sur l'usage *off-label* sont assez rares. Pourtant l'utilisation *off-label* de médicaments est bien répandue, surtout en oncologie et en pédiatrie, où l'on n'a souvent pas d'autre choix que de prescrire *off-label.* On ne connaît pas l'ampleur exacte de l'utilisation *off-label* notamment parce qu'il n'y a pas d'obligation d'enregistrement centralisé de ces prescriptions par les médecins.
- Les firmes pharmaceutiques n'ont souvent aucun intérêt économique ou juridique à développer de nouvelles indications ou à demander des modifications d'indications existantes. Au niveau européen, certaines mesures ont bien été adoptées pour encourager l'extension d'AMM existantes et les recherches en vue d'autres utilisations de médicaments déjà autorisés.
- D'un point de vue scientifique et sociétal, il peut être souhaitable de développer des recherches en vue d'utilisations *off-label* de certains médicaments. Les sponsors et chercheurs non-industriels sont libres de lancer de telles études scientifiques. Toutefois, il ne pourront obtenir une AMM que s'ils sont en mesure d'élaborer le dossier requis. Or ils n'ont généralement pas accès aux données portant sur la qualité ni aux données non-cliniques (p.ex. données sur le processus de production). Ils n'est pas non plus facile pour eux d'avoir accès au médicament lui-même, à moins que les sponsors non industriels les achètent eux-mêmes.

RESPONSABILITÉ

- La prescription d'une application *off-label* est autorisée sous la responsabilité individuelle du médecin en vertu du principe de liberté thérapeutique. À la condition toutefois que ce choix soit bien pensé, entre autres sur la base de preuves scientifiques. En outre, le patient doit être explicitement informé, à l'avance, qu'il s'agit d'un usage *off-label*, et doit y consentir.
- La responsabilité d'un producteur peut être mise en cause 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). Étant donné l'attention accrue accordée à l'utilisation *off-label* dans les règles de pharmacovigilance, on considère que cet usage est prévisible pour le 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.
- 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…). Il doit correctement conseiller ses clients sur l'utilisation *off-label* d'un médicament. Il doit en outre vérifier que les produits visés sont appropriés 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 que le pharmacien voit sa responsabilité engagée parce qu'il aurait omis de conseiller le patient sur une utilisation *off-label* dont il ne pouvait pas avoir connaissance semble donc limité.
- Les autorités nationales sont habilitées à prendre des mesures politiques en matière d'utilisation *off-label*, pour autant que celles-ci ne vident pas de son sens le cadre législatif européen en matière de médicaments, ce qui revient notamment à dire qu'elles ne peuvent pas porter atteinte à l'efficacité de l'AMM et des droits afférents. La prescription *off-label* demeure la responsabilité individuelle du médecin et les mesures politiques ne peuvent pas s'opposer à ce principe. Si un gouvernement décide de promouvoir l'utilisation *off-label* d'un médicament dans le but de comprimer les coûts, sa responsabilité peut se trouver engagée.

MESURES POSSIBLES POUR LES ÉTATS MEMBRES EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL*

- La promotion commerciale de médicaments par les producteurs en vue d'une utilisation *off-label* – sous la forme p.ex. de séances de formation, de la recommandation de l'utilisation *off-label* aux médecins ou pharmaciens par le biais de « consultants » ou du financement de recherches et de bourses d'étude à des fins commerciales – est interdite. La politique de santé d'un État membre s'efforce de ne pas poursuivre de but commercial. Par conséquent, au sein d'une telle politique, un encouragement financier tel que le remboursement d'un médicament ne peut pas être considéré comme une promotion commerciale. Les autorités nationales ne peuvent poser des actes qui porteraient atteinte à l'efficacité des règles pharmaceutiques et autres législations européennes (p. ex., les règles de l'exclusivité de marché). Elles peuvent toutefois délivrer des informations neutres et scientifiques sur l'utilisation hors AMM.
- Les États membres sont compétents pour décider de leur politique de remboursement en matière de soins de santé. Ils sont donc libres de permettre le remboursement d'un usage *off-label* de manière à rendre le produit accessible, à condition qu'il soit prescrit sous la responsabilité d'un médecin pour un patient individuel. Les mesures soutenant l'utilisation *off-label* pour des raisons économiques et budgétaires ne sont pas autorisées.
- Sur base de ce qui précède et dans une perspective sociétale des soins de santé, un gouvernement peut, via la diffusion d'une information scientifique neutre combinée à une politique de remboursement, ouvrir la perspective d'une utilisation *off-label* responsable sous la responsabilité d'un médecin.

SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE **1**

MESSAGES-CLÉS **3**

CONTEXTE **3**

RESPONSABILITÉ **4**

MESURES POSSIBLES POUR LES ÉTATS MEMBRES EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL* **5**

SYNTHÈSE **6**

TABLE DES MATIÈRES **6**

1. INTRODUCTION **8**

1.1. QU'EST-CE QUE L'UTILISATION *OFF-LABEL* D'UN MEDICAMENT ? 8

1.2. POURQUOI UTILISER UN MEDICAMENT HORS AMM (*OFF-LABEL)* ? 10

1.3. QUELLE EST LA FREQUENCE DE L'UTILISATION *OFF-LABEL* ? 12

1.4. LES PREUVES DE SECURITE ET D'EFFICACITE FONT SOUVENT DEFAUT 13

1.5. LES DETENTEURS DE L'AMM SONT RAREMENT INTERESSES PAR UNE DEMANDE DE NOUVELLES APPLICATIONS 13

1.6. QUESTIONS DE RECHERCHE 14

1.7. METHODOLOGIE 14

2. LA LÉGISLATION ET LA JURISPRUDENCE EUROPÉENNES EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL* **15**

2.1. L'AMM EST LA REGLE GENERALE, MAIS L'UTILISATION *OFF-LABEL* N'EST PAS INTERDITE 15

2.2. UNE ATTENTION ACCRUE A L'UTILISATION *OFF-LABEL* DANS LES REGLES EUROPEENNES DE PHARMACOVIGILANCE 15

2.3. MESURES POUR ENCOURAGER L'EXTENSION DES AMM EXISTANTES ET LA RECHERCHE D'AUTRES APPLICATIONS DE MEDICAMENTS DEJA AUTORISES 16

3. QUELLE MARGE DE MANŒUVRE L'EUROPE LAISSE-T-ELLE AUX ÉTATS MEMBRES POUR SOUTENIR UNE UTILISATION *OFF-LABEL* RESPONSABLE ? **17**

3.1. UN ÉQUILIBRE ENTRE LA PROTECTION DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET LES INTÉRÊTS DES ENTREPRISES 17

3.2. STIMULER L'UTILISATION *OFF-LABEL* POUR DES MOTIFS FINANCIERS N'EST PAS CONFORME, MAIS PRÉVOIR UN REMBOURSEMENT DE L'UTILISATION *OFF-LABEL* DANS CERTAINS CAS INDIVIDUELS L'EST 18
4. LA RESPONSABILITÉ EN CAS D'UTILISATION *OFF-LABEL* 19
4.1. RESPONSABILITE DU PRODUCTEUR VIS-A-VIS DE SON PRODUIT 19
4.2. RESPONSABILITE DU MEDECIN PRESCRIPTEUR 20
4.3. RESPONSABILITÉ DU PHARMACIEN ET DU COMITÉ MÉDICO-PHARMACEUTIQUE 20
4.4. RESPONSABILITE DES AUTORITES 21
5. LA RÉGLEMENTATION BELGE EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL* 22
5.1. COMMENT L'UTILISATION *OFF-LABEL* EST-ELLE ACTUELLEMENT REGLEMENTEE EN BELGIQUE ? 22
5.1.1. La loi sur les médicaments 22
5.1.2. Liberté thérapeutique du médecin de prescrire off-label 22
5.1.3. Liberté des chercheurs de réaliser des études sur l'utilisation off-label de médicaments 23
5.1.4. La promotion de l'utilisation off-label par le détenteur de l'AMM est interdite 23
5.2. REMBOURSEMENT DE L'UTILISATION *OFF-LABEL* EN BELGIQUE 23
5.2.1. Programme « Unmet Medical Need » 23
5.2.2. Demande individuelle par le patient auprès du Fonds Spécial de Solidarité 26
5.2.3. Remboursement par l'assurance-maladie obligatoire 27
6. LA RÉGLEMENTATION EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL* A L'ÉTRANGER 29
7. MESURES POSSIBLES POUR UN RECOURS PLUS EFFICACE ET PLUS RESPONSABLE À L'UTILISATION *OFF-LABEL* EN BELGIQUE 30
7.1. UN ALGORITHME POUR L'EVALUATION D'UNE UTILISATION *OFF-LABEL* A GRANDE ECHELLE OU POUR LAQUELLE IL EXISTE UNE PREUVE POTENTIELLE D'EFFICACITE ET DE SECURITE 30
■ **RECOMMANDATIONS 39**
■ **RÉFÉRENCES 44**

1. INTRODUCTION

1.1. Qu'est-ce que l'utilisation *off-label* d'un médicament ?

Avant la commercialisation d'un médicament en Europe, son fabricant doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des instances compétentes (voir encadré « Qui octroie l'autorisation de mise sur le marché (AMM)?»). Dans son dossier, le demandeur doit attester la qualité, la sécurité et l'efficacité de son produit. Pour cela, il doit se baser sur des recherches portant sur la qualité du produit (e.a. pureté, stabilité), des recherches non-cliniques (e.a. chez l'animal) et des recherches cliniques (sur des volontaires sains et des patients). Ce dossier doit également mentionner les pathologies dans lesquelles le produit est indiqué, sa forme et sa composition, les catégories de patients auxquelles il est destiné, le mode d'administration, les contre-indications, le dosage, etc. **Dans la suite de ce rapport, nous employons le terme 'application' pour désigner un ou plusieurs de ces éléments.**

Si la demande est approuvée, le demandeur se verra accorder une AMM et son produit deviendra un **médicament autorisé**. Le résumé des caractéristiques du produit et la notice qui en découle (le « label ») spécifient les applications pour lesquelles le médicament a été approuvé. Si un médicament est utilisé en-dehors du dosage, du groupe d'âge/de patients, de l'indication thérapeutique et/ou de la voie d'administration autorisés, on parle d'utilisation hors 'autorisation de mise sur le marché' ou ***utilisation off-label***. Celle-ci peut concerner aussi bien des médicaments coûteux que des médicaments peu coûteux. Elle se fait sous la responsabilité du médecin-prescripteur et participe de ses choix thérapeutiques.

L'utilisation de médicaments *off-label* peut se faire, sous conditions, pendant la période d'attente de l'octroi de l'AMM (programme médical d'urgence, voir plus loin). Néanmoins, il arrive également que l'utilisation off-label de médicaments soit prescrite dans la pratique médicale courante.

Indication thérapeutique

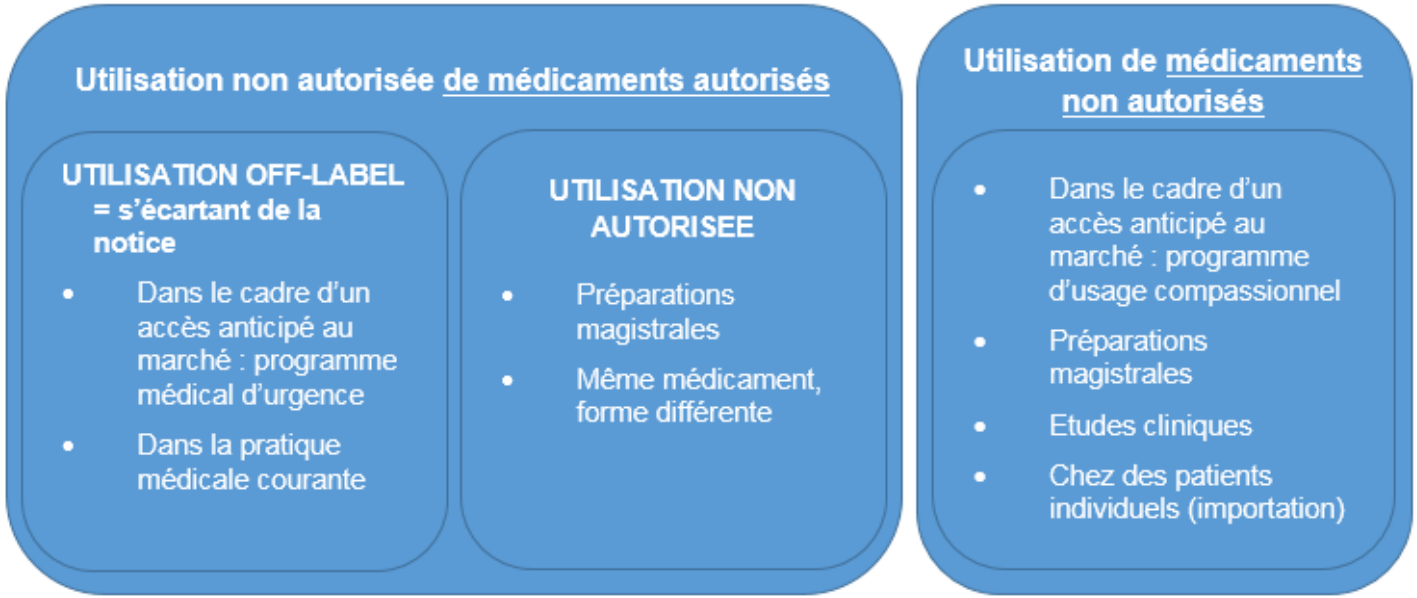
Toute étude cible un groupe de patients spécifique présentant certaines caractéristiques, dont notamment un tableau clinique précis. C'est sur ces caractéristiques dûment étudiées que porte la demande d'AMM ; elles constituent « l'indication thérapeutique » du médicament, qui sera mentionnée dans la notice. Un demandeur peut par exemple obtenir une AMM pour un médicament « chez les patients de plus de 18 ans atteints d'un cancer de l'intestin métastasé ».

Une **nouvelle indication** concernera une modification ou un usage complètement différent du médicament, comme par exemple :

- une nouvelle pathologie
- un autre stade ou degré de gravité de la maladie
- une autre classe d'âge
- le passage d'une utilisation en première ligne à une utilisation en deuxième ligne, d'un traitement combiné à une monothérapie (ou l'inverse), une combinaison différente (p.ex. dans le domaine de l'oncologie)

Une autre situation, différente de l'utilisation *off-label sensu stricto,* est l'usage de médicaments autorisés sous une forme qui ne l'est pas. On parle alors **d'usage non autorisé** (« **unlicensed** »). Les préparations magistrales réalisées par un pharmacien et la modification d'une forme galénique autorisée (p.ex. la transformation de comprimés en une solution liquide à prise orale) relèvent d'un tel usage non autorisé. L'utilisation d'un médicament peut donc être à la fois *off-label* et non autorisée, p.ex. s'il est administré dans une autre indication et sous une forme différente de celles mentionnées dans la notice.

Les utilisations *off-label* et non autorisées de médicaments déjà commercialisés sont donc des situations qui s'écartent des conditions de l'AMM délivrée pour ces médicaments. **Certains médicaments sont toutefois utilisés alors qu'ils n'ont pas *encore* obtenu d'autorisation** (voir schéma ci-dessous). C'est notamment le cas lorsqu'ils sont administrés dans le cadre d'études cliniques ou de programmes d'usage compassionnel (« *compassionate use* »). Ces derniers sont destinés aux patients souffrant d'une maladie grave pour laquelle aucun traitement n'est encore disponible, alors qu'une demande d'AMM a été introduite, ou que des études cliniques sont en cours.



***Remarque** : La littérature scientifique ne fait pas toujours clairement la distinction entre ces différentes situations. Dans le présent rapport, le terme « off-label » sera utilisé pour désigner l'usage non autorisé de médicaments autorisés.*

Qui octroie l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ?

Le système européen d'octroi des AMM pour les médicaments à usage humain et animal a été mis en place dans le but de pouvoir mettre rapidement à la disposition des citoyens de l'UE des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité.

Il existe plusieurs procédures distinctes[1] :

- La **procédure centralisée**, où la demande est introduite directement auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA - *European Medicines Agency*). Si la demande est approuvée par le comité scientifique de l'EMA, la Commission européenne peut délivrer une autorisation valable dans l'ensemble des États membres. Cette procédure est obligatoire pour les médicaments contenant un nouveau principe actif destinés au traitement du VIH, du cancer, des maladies neurodégénératives et du diabète. Elle est également de mise pour les produits biotechnologiques et pour les médicaments orphelins. Pour d'autres médicaments contenant de nouveaux ingrédients actifs ou une innovation importante, les demandeurs ont la liberté d'opter pour cette procédure centralisée.
- Par ailleurs, chaque État membre de l'UE dispose d'une **procédure d'autorisation nationale propre** pour les médicaments qui échappent à la procédure centralisée obligatoire. En Belgique, l'AMM doit être sollicitée auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), qui fait office d'autorité compétente dans notre pays. Après une évaluation positive, le demandeur reçoit une AMM valable uniquement sur le marché belge.

Enfin, il existe encore deux autres variantes qui visent à obtenir des AMM nationales harmonisées sans passer par un organe central[a] :

- La **procédure décentralisée**, où le demandeur dépose simultanément sa demande auprès de plusieurs États membres dont un seul d'entre eux se chargera de traiter le dossier. Les autres pourront se ranger à sa décision.
- La procédure de **reconnaissance mutuelle** peut être appliquée lorsque le demandeur a déjà obtenu une AMM dans au moins un État membre. Il demande alors aux autres États membres de s'aligner et d'autoriser le produit.

Le dossier de demande d'AMM se compose de trois parties : qualité du médicament, tests précliniques et études cliniques, et est évalué par les autorités compétentes (AFMPS à l'échelon belge/EMA). Les deux premiers volets ne sont pas publics, contrairement aux études cliniques, dont un résumé (European Public Assessment Report) est publié par l'EMA.

1.2. Pourquoi utiliser un médicament hors AMM (*off-label)* ?

C'est la firme pharmaceutique qui décide pour quelle(s) application(s) de son médicament elle sollicite une AMM, mais c'est le médecin qui choisit « librement » (sous conditions - voir point 4.2) le meilleur traitement possible pour son patient individuel. Le médecin reste donc lié par l'obligation déontologique de prescrire le meilleur traitement pour son patient. Ceci peut entrer en conflit avec la problématique de la prescription *off-label*, comme il sera développé plus loin. Dès qu'un médicament est approuvé pour une application déterminée, il peut donc en principe être prescrit par un médecin pour une autre application. Parfois, l'usage *off-label* d'un médicament représente le meilleur traitement, par exemple *lorsque le traitement standard s'avère inefficace*, (p.ex. dans certaines formes de cancer, qui sont traitées (*off-label)* au moyen de combinaisons de médicaments) ou *qu'il n'existe aucun médicament autorisé*, ou que *l'usage autorisé n'est pas*

[a] C'est du moins le cas lorsque les États membres sont d'accord entre eux. En cas de différends persistants, l'affaire peut être soumise au Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) et si nécessaire aussi à l'arbitrage du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA qui tranchera la décision.

possible pour certains (groupes de) patients (p.ex. les enfants, les femmes enceintes ou les personnes atteintes d'une maladie rare). S'il existe des arguments laissant à penser qu'une utilisation *off-label* est efficace dans ces cas de figure, ne pas y avoir recours pourrait mettre la santé de ces personnes en danger.

L'utilisation *off-label* vise parfois aussi à assurer à des patients gravement malades l'accès anticipé à un médicament. Durant la période pré-AMM, on peut ainsi avoir recours à des programmes d'**usage compassionnel** (« *compassionate use* ») **ou à des programmes médicaux d'urgence** (« *medical need programme* »). Le premier concerne l'usage d'un nouveau traitement qui n'a pas encore été autorisé, tandis que le second vise à pouvoir utiliser un médicament autorisé dans une indication autre que celle qui fait l'objet de l'autorisation.

Ces programmes sont tous deux destinés à des patients atteints d'une maladie (souvent chronique) qui compromet gravement leur santé ou qui représente une menace pour leur pronostic vital, et qui ne peut pas être traitée de manière satisfaisante par un médicament autorisé ou selon une indication autorisée. L'utilisation (*off-label*) de médicaments dans le cadre de ces programmes n'est possible qu'avec l'approbation et le soutien du sponsor des essais cliniques ou du titulaire de l'AMM, soit généralement le fabricant. Le législateur a prévu pour ces deux programmes une procédure spécifique (voir 5.1.1.).

Il arrive en outre que l'on s'oriente vers une utilisation *off-label* même lorsqu'il existe des **alternatives autorisées et satisfaisantes**, par exemple parce que le médicament autorisé n'est pas remboursé du fait d'un surcoût important (voir encadré), qu'il n'est remboursé que pour une durée (trop) limitée ou parce que l'alternative autorisée n'est pas disponible (p.ex. en cas de stocks insuffisants) ou que le médecin traitant estime qu'il convient moins bien que le produit *off-label*.

Le recours aux génériques débouche quelquefois sur une **utilisation *off-label* involontaire**. La notice des génériques d'une même molécule mentionne en effet souvent des applications différentes, et il arrive même qu'un médicament générique ait des applications différentes d'un pays à l'autre. Le médecin n'en a généralement pas du tout conscience. Dans les pays où les pharmaciens ont l'autorisation ou l'obligation de remplacer un médicament par un produit comparable, comme c'est notamment le cas en Belgique, cette situation débouche quelquefois sur une utilisation *off-label* involontaire.

En Belgique, l'obligation pour les pharmaciens de délivrer le produit le moins cher en cas de prescription d'antibiotiques ou d'antimycosiques (contre les infections causées par des levures ou champignons) en traitement aigu ou la prescription en DCI peut avoir le même résultat : il arrive que les applications autorisées du produit le moins cher diffèrent de celles du produit de référence.

Quelques exemples de modalités d'utilisation off-label en Belgique (médicaments coûteux et non-coûteux, médicaments largement utilisés ou médicaments orphelins) :

Utilisation *off-label* fréquente en pratique clinique

- Les bêtabloquants sont fréquemment utilisés *off-label* pour gérer des situations de stress, p.ex. pour diminuer le trac avant une présentation publique.
- Les antipsychotiques sont souvent utilisés *off-label* dans les maisons de repos, chez des personnes âgées atteintes de démence avec problèmes de comportement.[2]

Différences d'AMM entre l'Europe (EMA) et les États-Unis (FDA)

Cet exemple concerne certaines combinaisons de thérapies ciblées en oncologie, notamment pour le traitement du mélanome métastasé porteur d'une mutation BRAF V600. Le médicament dabrafenib (Tafinlar) est commercialisé dans cette indication en Europe et aux États-Unis. La combinaison avec le trametinib (Mekinist) est actuellement sur le marché aux États-Unis sur base de résultats d'études de phase 1 et 2 mais n'est pas encore approuvé par l'EMA. L'emploi de cette combinaison de médicaments est donc *off-label* en Europe, alors qu'elle ne l'est pas aux États-Unis. La situation inverse peut également se produire.

Un médicament *off-label* en lieu et place d'un médicament orphelin non commercialisé en Belgique

L'hydroxycarbamide est le principe actif de deux médicaments enregistrés dans des indications différentes. Le premier, le Siklos, a le statut de médicament orphelin et est le seul médicament ayant pour indication enregistrée la prévention des crises vaso-occlusives chez les patients souffrant d'anémie falciforme. Cette spécialité n'est toutefois pas distribuée sur le marché belge et n'est donc pas remboursée. C'est pour cette raison qu'un autre médicament (l'Hydrea), indiqué entre autres dans le traitement des leucémies, est utilisé *off-label* pour le traitement de l'anémie falciforme. Le Siklos est aussi beaucoup plus cher que l'Hydrea : il représente un coût annuel de 14.525 € par patient, contre 346 € pour l'Hydrea (calcul réalisé par le *Zorginstituut Nederland*).[b]

Le choix du médicament off-label le moins cher

La Caféine Sterop 25mg/2ml et le Peyona (ce dernier étant enregistré en tant que médicament orphelin) ont tous deux pour indication « le traitement de l'apnée chez les nouveau-nés prématurés », mais ils sont également utilisés *off-label* en prévention de l'apnée dans ce groupe de patients. Le Peyona est plus cher et son coût doit être assumé par les parents, parce qu'il s'agit d'un médicament orphelin non remboursé et qu'il n'est par conséquent pas couvert par le forfait hospitalier. On lui préfère donc l'utilisation *off-label* de la Caféine Sterop 25mg/2ml, moins onéreuse.

Une alternative *off-label* moins chère à un médicament orphelin onéreux

Il existe aujourd'hui sur le marché plusieurs génériques du Viagra (sildénafil) ayant pour indication « les troubles érectiles d'origines diverses ». Cette même molécule, le sildénafil, est également reconnue en tant que médicament orphelin (sous le nom commercial de Revatio) et remboursé par l'assurance-maladie pour le traitement des patients souffrant d'une hypertension artérielle pulmonaire (primaire ou associée). L'assurance-maladie n'intervient toutefois pas lorsque ce médicament est administré dans les formes secondaires d'HTA pulmonaire ; il arrive donc que l'on utilise dans cette indication le Viagra ou l'un de ses génériques, moins chers que le Revatio.

1.3. Quelle est la fréquence de l'utilisation *off-label* ?

L'enregistrement des prescriptions *off-label* n'étant pas obligatoire – pas plus que la mention de cet usage sur la prescription –, il n'existe pas de données précises quant à l'ampleur de cette pratique. Il n'est d'ailleurs pas nécessaire de communiquer les informations telles que l'indication, le groupe-cible, l'âge, etc. à l'INAMI pour obtenir le remboursement d'un médicament, sauf lorsqu'il s'agit de médicaments nécessitant une autorisation préalable (chapitres IV et IVbis), dont le remboursement est limité à certaines indications, groupes-cibles, catégories d'âge, etc. pour des raisons médicales et/ou budgétaires.

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 feraient l'objet d'une utilisation *off-label* ; en oncologie, cette proportion atteindrait au moins 50%.

[b] Si le Siklos devait quand même être distribué sur le marché belge, l'usage *off-label* de l'Hydrea ne pourrait pas être soutenu étant donné que cela porterait atteinte à l'exclusivité de marché du médicament orphelin (voir chapitre 3).

1.4. Les preuves de sécurité et d'efficacité font souvent défaut

Contrairement à ce qui se passe pour les médicaments autorisés, il arrive souvent que la sécurité et l'efficacité ne soient pas démontrées en cas d'utilisation *off-label*. Les informations relatives à l'efficacité de l'utilisation *off-label* d'un produit proviennent souvent de l'étude de dossiers de patients (rapports de cas) ou de l'expérience de cliniciens individuels (avis d'experts). Mais ce n'est pas parce qu'un médicament autorisé est sûr et efficace dans une application donnée qu'il l'est également lorsqu'il est utilisé *off-label*. Cet usage peut en effet concerner des indications différentes, d'autres groupes d'âge, des patients avec des comorbidités et traitements supplémentaires, etc.

L'absence d'informations concernant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation *off-label* est une source d'incertitudes, voire d'insécurité pour les acteurs concernés : les médecins actifs à l'hôpital ou en-dehors portent une lourde responsabilité lorsqu'ils prescrivent en dehors des balises légales, les patients sont potentiellement exposés à des risques pour leur santé – et ils ne sont d'ailleurs pas toujours au courant que leur traitement est utilisé *off label* – et pour l'INAMI, le remboursement d'un produit dont la sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées semble difficilement justifiable.

Exemples d'utilisation *off-label* aux conséquences néfastes

Le Mediator comme pilule amaigrissante

Le Mediator était un médicament autorisé en France pour le traitement des patients diabétiques en surpoids, chez qui il s'est avéré par la suite qu'il pouvait provoquer des complications cardiaques mortelles. Avant que cet effet secondaire ne soit connu, il a toutefois aussi été prescrit *off-label* comme médicament amaigrissant, ce qui a également débouché sur une augmentation du nombre de décès d'origine cardiaque.

Les antipsychotiques chez les personnes âgées atteintes de démence

L'usage *off-label* déjà mentionné d'antipsychotiques chez les personnes âgées atteintes de démence dans les maisons de repos n'est pas sans danger et va de pair avec une augmentation de la mortalité.

1.5. Les détenteurs de l'AMM sont rarement intéressés par une demande de nouvelles applications

En principe, **tout le monde peut solliciter une AMM ou un élargissement** à d'autres indications. Il est nécessaire pour cela de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit dans la ou les indication(s) visée(s). Il est déjà arrivé à plusieurs reprises qu'une AMM soit sollicitée par un tiers non-industriel, mais à notre connaissance, cela n'a jamais abouti en pratique.

En théorie, un tiers (chercheur universitaire, institution publique, association de patients ou organisation sans but lucratif) **pourrait donc également introduire une demande d'AMM ; ce n'est toutefois pas souvent possible en pratique**. En effet, la préparation d'un dossier de demande d'AMM est une activité extrêmement chronophage et onéreuse. Le demandeur devra généralement acheter lui-même les médicaments destinés à la recherche, décrire leur processus de production et prévoir les données non-cliniques – des informations qui ne sont pas accessibles aux tiers à moins que le détenteur de l'AMM ne soit disposé à les leur fournir. Il lui sera probablement aussi plus difficile de conclure une assurance pour couvrir les éventuels dommages survenant dans le cadre des essais cliniques, surtout si le projet ne bénéficie pas du soutien du détenteur de l'AMM. Enfin, il n'est pas certain que le détenteur acceptera de mettre le médicament (et le placebo correspondant) à disposition une fois l'AMM obtenue.

Pour les firmes pharmaceutiques, même si une nouvelle indication ou d'autres modalités peuvent en théorie représenter une plus-value importante, un tel élargissement est rarement intéressant, d'un point de vue financier et juridique. L'investissement dans de nouvelles recherches cliniques représente un coût important alors même que le médicament, s'il est déjà utilisé *off-label,* génère potentiellement déjà des revenus par ce biais.

Un élargissement des indications s'accompagne souvent aussi d'une baisse **globale du prix de la spécialité**, partant du principe qu'un tel élargissement est synonyme d'un chiffre d'affaires plus important.

S'ajoute à cela que cette pratique concerne souvent une utilisation dans des indications rares ou pédiatriques, ce qui représente un **marché limité** ; il n'est donc pas certain que l'investissement pourra être récupéré. Sans compter que les études supplémentaires peuvent également mettre au jour **des problèmes de sécurité non encore détectés ou une efficacité plus limitée que ce que l'on croyait**, ce qui risque d'affecter les ventes du produit.

Enfin, la **législation actuelle en matière de brevets et d'exclusivité des données** encourage surtout le développement de nouveaux produits, et non l'utilisation de médicaments existants dans de nouvelles indications ou suivant de nouvelles modalités. Le modèle commercial des firmes pharmaceutiques est conçu en fonction de cette réalité, de telle sorte qu'elles arrêtent souvent de tester leurs produits en vue de nouvelles indications bien avant l'expiration du brevet. Les recherches cliniques nécessaires pour tester un médicament dans une nouvelle pathologie prennent en effet plusieurs années, après quoi le détenteur de l'AMM n'aura généralement plus le temps de récupérer son investissement. Pour les médicaments plus anciens, qui ne sont plus couverts par un brevet, il n'existe aucun incitant à enregistrer de nouvelles applications, car toutes celles de la spécialité originale se retrouveront tout simplement aussi dans la notice de ses concurrents génériques.

1.6. Questions de recherche

Le présent rapport s'efforce d'apporter une réponse aux questions suivantes :

- De quelles compétences disposent les États membres, à l'intérieur du droit européen, pour réguler l'utilisation *off-label*, et sous quelles conditions ?
- L'utilisation *off-label* peut-elle être régulée (pour évoluer vers une utilisation « *in-label* ») via une nouvelle AMM ou une variante/un élargissement d'une AMM existante ?
- Comment générer des données probantes pertinentes concernant la sécurité et l'efficacité des médicaments faisant l'objet d'une utilisation *off-label* ?

1.7. Méthodologie

Nous avons étudié en profondeur les législations belge et européenne, ainsi que celles d'un certain nombre de pays à l'intérieur et à l'extérieur de l'Union européenne. Nous avons également analysé l'application de chaque législation nationale par les tribunaux nationaux et leur compatibilité avec la jurisprudence de la Cour Européenne de Justice. Sur cette base, nous avons dressé une liste des différentes pistes qui permettraient de réguler l'utilisation *off-label* en Belgique.

2. LA LÉGISLATION ET LA JURISPRUDENCE EUROPÉENNES EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL*

La protection de la santé des citoyens est l'un des principes fondateurs de la législation européenne et continue à y occuper une place centrale. Ceci permet à l'UE et à ses États membres de prendre des mesures pour limiter un autre principe important de l'UE, celui de la libre circulation des biens (les médicaments dans le cas qui nous occupe), des services et des personnes. L'une de ces mesures est l'obligation, pour les demandeurs, de solliciter une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir librement commercialiser leur médicament sur le marché européen. Le produit fait ainsi l'objet au préalable de tests de qualité, de sécurité et d'efficacité auxquels il doit satisfaire.

2.1. L'AMM est la règle générale, mais l'utilisation *off-label* n'est pas interdite

En principe, une AMM doit être sollicitée pour chaque utilisation d'un médicament donné. **La directive 2001/83/CE (ci-après dénommée Directive Médicaments) et le règlement 726/2004/CE prévoient toutefois un certain nombre d'exceptions à cette obligation. Dans ce cadre, les États membres ont la possibilité de permettre l'utilisation de médicaments non autorisés ou l'utilisation non autorisée de médicaments dans un certain nombre de cas :**

- Médicaments préparés en pharmacie (préparations magistrales) (Art. 3(1) et (2) de la Directive 2001/83/CE) ;
- Utilisation de médicaments dans des essais cliniques approuvés (Art. 3(3) de la Directive 2001/83/CE) ;
- Utilisation de médicaments dans des situations de « nécessité médicale » (*medical need*), i.e.
  - besoins spéciaux (Art. 5(1) de la Directive 2001/83/CE) : lorsque le recours à un médicament spécifique ou à l'usage spécifique d'un médicament est nécessaire chez un patient donné, un médecin individuel peut, sous sa propre responsabilité, prescrire un médicament non autorisé ou l'utilisation *off-label* d'un médicament autorisé ;
  - situations d'urgence (Art. 5(2) et (3) de la Directive 2001/83/CE) ;
  - usage compassionnel (*compassionate use*) dans des situations où aucun autre traitement n'est disponible (Art. 83 du Règlement 726/2004/CE).

L'utilisation *off-label* relève d'un certain nombre de ces exceptions.

2.2. Une attention accrue à l'utilisation *off-label* dans les règles européennes de pharmacovigilance

Quoique l'utilisation *off-label* ne soit citée qu'indirectement dans la législation européenne, au titre d'exception potentielle à l'obligation d'AMM, les règles européennes de pharmacovigilance accordent une attention croissante à ce phénomène.

Le détenteur de l'AMM doit notamment fournir des informations concernant les (possibles) **effets secondaires** du médicament dans le cadre aussi bien de l'utilisation autorisée que d'un usage *off-label*.

Il est également possible pour des patients de rapporter les effets indésirables de médicaments utilisés *off-label.*

Par ailleurs, les autorités compétentes qui décident d'accorder ou non l'AMM peuvent également exiger du détenteur de l'AMM qu'il réalise une **étude post-autorisation** pour confirmer la sécurité de l'utilisation *off-label* de son produit.

Les détenteurs de l'AMM doivent également informer les autorités compétentes de toute **nouvelle information** susceptible d'avoir une influence sur l'évaluation risques-bénéfices de l'usage autorisé et de l'utilisation *off-label* du médicament.

2.3. Mesures pour encourager l'extension des AMM existantes et la recherche d'autres applications de médicaments déjà autorisés

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut (voir 1.5), les détenteurs d'une AMM sont rarement enclins à solliciter une nouvelle AMM pour un usage *off-label*. C'est pour cette raison qu'un certain nombre de dispositions ont été adoptées à l'échelon européen pour stimuler l'extension des AMM existantes et donc la réalisation de nouvelles recherches sur l'utilisation de médicaments déjà autorisés dans d'autres indications ou groupes-cibles.

Cette réglementation prévoit une distinction entre extensions et modifications d'une AMM, soumises à des procédures différentes.[c] Par *modifications*, on entend des modifications apportées au dossier d'AMM qui peuvent aller d'un simple changement de nom du produit jusqu'à des modifications pouvant impacter de façon significative la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit, comme l'ajout de nouvelles indications thérapeutiques. Les *extensions* sont des modifications plus fondamentales (autres que celles considérées comme des modifications) apportées aux éléments constitutifs de l'AMM d'un médicament, comme des modifications de la substance active, de la forme pharmaceutique, du dosage ou du mode d'administration. En général, les procédures de demande d'extension ou de modifications sont **moins sévères et moins onéreuses** que pour l'AMM initiale.

En outre, **une année de protection du marché supplémentaire** (sous la forme d'une exclusivité des données) peut être accordée.

Si le détenteur d'une AMM reçoit, au cours des huit premières années de la période de protection du marché (10 ans)[d], une autorisation pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques qui, suite à une évaluation scientifique (en vue de l'octroi d'une autorisation), sont jugées apporter un avantage clinique important par rapport aux traitements existants, il reçoit une année supplémentaire d'exclusivité des données (art 10(1) de la Directive Médicaments). Cette année supplémentaire peut être précieuse étant donné qu'elle ne couvre pas seulement la nouvelle indication, mais l'entièreté du produit. Cela peut également être appréciable s'il n'y a pas ou plus de protection par un brevet.

Si une demande de nouvelle indication est introduite pour une substance bien établie, une période non cumulative d'un an d'exclusivité des données peut être attribuée, à condition que des études précliniques ou cliniques significatives en ce qui concerne la nouvelle indication aient été conduites (art. 10(5) de la Directive Médicaments). Cette année supplémentaire de protection du marché pour un médicament ancien ne suffit pas pour compenser un investissement dans une recherche sur la nouvelle indication, surtout lorsqu'il s'agit de populations limitées comme les enfants ou les patients atteints de maladies rares, et ce d'autant moins qu'elle ne couvre que la nouvelle indication. Une extension supplémentaire de la protection serait toutefois dangereuse, parce qu'elle permettrait aux détenteurs de l'AMM d'écarter les génériques du marché en multipliant les demandes d'extension ou de modification de l'AMM.

Une autre cause du manque relatif d'impact des mesures susmentionnées est le fait que l'utilisation *off-label* est déjà largement entrée dans les mœurs sur le terrain. Étant donné que les détenteurs d'AMM tirent déjà des revenus de cette pratique, il n'existe pas de réel incitant financier à investir dans des recherches supplémentaires.

À côté de la possibilité d'extension ou de modification de l'AMM, il existe également une réglementation qui s'efforce de soutenir la recherche et le développement de médicaments destinés au traitement de maladies rares ou à un usage pédiatrique (voir Rapport Scientifique, section 3.3.2). Ces mesures ont eu un effet positif sur la disponibilité de médicaments pédiatriques (autorisés). Pourtant, l'usage *off-label* reste considérable dans ce domaine (voir Rapport scientifique, sections 1.1 et 3.3.2.3.)

---

[c] Il existe plusieurs sortes de modifications plus ou moins mineures (IA, IB) ou majeures (II). Le Règlement sur les modifications et les lignes directrices correspondantes établissent une liste de modifications pouvant être considérées comme de type II (les modifications les plus fondamentales). Les modifications qui sont considérées comme des extensions sont reprises dans l'annexe I du Règlement sur les modifications. Pour plus d'informations : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580023b16.

[d] Un médicament générique pour lequel une autorisation a été obtenue ne peut pas être commercialisé avant la fin de la période de dix ans suivant l'attribution de l'autorisation originale du médicament de référence.

3. QUELLE MARGE DE MANŒUVRE L'EUROPE LAISSE-T-ELLE AUX ÉTATS MEMBRES POUR SOUTENIR UNE UTILISATION *OFF-LABEL* RESPONSABLE ?

3.1. Un équilibre entre la protection de la santé publique et les intérêts des entreprises

Il relève des compétences de l'UE de garantir la **libre circulation des médicaments et la concurrence loyale** au sein du secteur pharmaceutique. Comme nous l'avons mentionné plus haut, il existe pour cela une réglementation européenne, destinée principalement à harmoniser l'accès au marché de médicaments sûrs et de qualité.

Par ailleurs, les principes du droit européen mettent également la santé des citoyens au centre de leurs préoccupations. C'est pour cette raison que les demandeurs ont l'obligation de solliciter une AMM pour leurs médicaments. Des exceptions à cette obligation ont été définies dans la Directive 2001/83/CE et le Règlement 726/2004/CE et doivent être interprétées de façon restrictive.[3] L'utilisation *off-label* peut être considérée comme une de ces exceptions.

À côté de l'UE, les États membres sont également compétents pour protéger **la santé de leurs citoyens**. Ils sont responsables de l'élaboration d'une politique de soins de santé, mais aussi de l'organisation et de la dispensation des services de santé et des soins médicaux. Dans ce cadre, ils sont libres de décider à quels postes ils allouent les moyens dont ils disposent. Le remboursement de certains produits pharmaceutiques, la diffusion d'informations ou la promotion d'utilisations spécifiques de certains médicaments sont autant d'initiatives qui peuvent être prises dans le cadre de la politique de soins de santé.

La réglementation et la jurisprudence européennes veulent parvenir à un équilibre entre d'une part la protection de la santé publique et d'autre part les intérêts économiques des entreprises. Les États membres ont le droit de mettre en œuvre des moyens politiques touchant à l'utilisation *off-label* à condition de ne pas, par-là, vider de son sens le cadre législatif de l'UE en matière de médicaments. Ils sont en effet tenus à une obligation de collaboration loyale, ce qui signifie qu'ils doivent prendre toutes les mesures utiles pour respecter les obligations découlant du Traité et s'abstenir de toutes celles qui pourraient nuire au bon fonctionnement de l'UE.

Jusqu'ici, la Commission européenne n'a toutefois **jamais clairement balisé** la marge de manœuvre accordée aux États membres pour soutenir l'utilisation *off-label*. Dans une Résolution du Parlement européen relative à la sécurité des patients[4], l'EMA a été priée de dresser une liste des médicaments utilisés *off-label* pour lesquels une alternative autorisée existe, et de proposer des lignes directrices sur l'utilisation *off-label.* La Commission européenne a suggéré que bien que l'EMA puisse y jouer un rôle important, l'établissement d'une telle liste ne serait pas représentatif étant donné que tous les États membres ne disposent pas des mêmes médicaments autorisés sur leur marché intérieur et que certains d'entre eux utilisent déjà leurs propres recommandations au sujet de l'usage *off-label.* La Cour de Justice européenne ne s'est jamais prononcée non plus de façon explicite sur la politique de certains États membres pour soutenir, voire rembourser l'utilisation *off-label*, même en présence d'une alternative autorisée.

3.2. Stimuler l'utilisation *off-label* pour des motifs financiers n'est pas conforme, mais prévoir un remboursement de l'utilisation *off-label* dans certains cas individuels l'est

Bien qu'il n'existe aucun arrêt de la Cour européenne de Justice au sujet de la légalité d'une politique nationale qui soutient et rembourse l'utilisation *off-label* (comme en France), un certain nombre de principes peuvent être déduits de la jurisprudence existante. Il s'agit essentiellement d'arrêts de la Cour propres à certaines situations et circonstances spécifiques. Leur application ne peut donc être simplement extrapolée au cas spécifique d'un État membre qui soutient et rembourse une utilisation *off-label.*

Suivant la législation européenne, la **promotion commerciale[e] des médicaments dans des indications non autorisées est interdite**. La Cour Européenne de Justice a toutefois estimé que la politique de soins de santé d'un État membre ne poursuit aucun objectif commercial, de telle sorte qu'un incitant financier qui s'inscrit dans le cadre d'une telle politique – comme par exemple le remboursement d'un médicament – ne peut pas être considéré **comme une forme de promotion commerciale**. Il en va de même pour la diffusion d'informations sur les médicaments par les autorités nationales.

Si la promotion non commerciale de l'utilisation *off-label* par un État membre n'est pas illégale en soi, **ceci ne justifie pas pour autant le soutien proprement dit à l'utilisation *off-label***. Nous l'avons dit, les mesures politiques ne peuvent pas vider de sons sens la réglementation (pharmaceutique) européenne. Les résultats financiers du détenteur d'AMM d'un médicament autorisé peuvent être fortement influencés par la politique en matière d'utilisation *off-label* d'un autre médicament. Si un gouvernement décide de promouvoir l'utilisation *off-label* et de la rembourser pour des raisons strictement budgétaires, il vide du même coup le système existant de son sens, qui recherche un équilibre entre la protection de la santé et la défense de l'industrie qui déploie des efforts en matière de recherche et d'investissements dans des médicaments innovants et sûrs en leur octroyant une AMM.

On peut par conséquent déduire des jugements de la Cour Européenne de Justice (voir chapitre 3.4. du Rapport Scientifique) que **les États membres ne peuvent pas encourager ou rembourser une utilisation *off-label* parce qu'elle serait financièrement plus intéressante pour l'assurance-maladie**.[5] La Cour Européenne a néanmoins déjà estimé dans le passé que des initiatives orientant la consommation de certains médicaments afin de préserver, à plus large échelle, l'équilibre du budget de la sécurité sociale ou l'intégrité du système de santé pouvaient se justifier. La protection de la santé publique doit toutefois toujours primer sur d'autres considérations, et les mesures ne peuvent pas avoir d'impact négatif sur le principe des AMM et des droits afférents.

Par ailleurs, un arrêt du 11 juin 2015 a énoncé plusieurs principes importants concernant la **promotion indirecte de l'utilisation *off-label*.**[6] La Cour a estimé que la présence, dans le résumé des caractéristiques du produit et dans le rapport d'évaluation, de dispositions concernant la sécurité et l'efficacité des indications *off-label* (ceci ne vaut donc pas pour les indications autorisées) minait l'exclusivité du marché pour le médicament (orphelin) concurrent qui en constitue un mécanisme de soutien primordial. Les conclusions au sujet de la sécurité et de l'efficacité dans les indications non autorisées ne contribuent en rien à une meilleure connaissance du médicament dans les indications autorisées et constituent donc une promotion indirecte pour l'indication *off-label.* Dans la mesure où cette exclusivité est justement le principal levier pour les médicaments orphelins, cette promotion indirecte était en contradiction avec les objectifs du droit européen.

---

[e] Comprenez, le fait d'encourager l'utilisation du médicament en-dehors des indications reconnues comme p.ex. en organisant des sessions de formation, en transmettant, via des 'consultants', des conseils d'utilisation *off-label* à l'attention des médecins ou des pharmaciens, en finançant des recherches ou des bourses d'études à finalités commerciales.

L'arrêt stipulait par ailleurs que la responsabilité de la prescription d'un médicament *off-label* revient exclusivement au médecin, sur base des considérations thérapeutiques spécifiques au patient. Le degré de cette responsabilité peut être influencé par des spécifications contenues dans le résumé des caractéristiques du produit et dans le rapport d'évaluation, qui affirment que l'utilisation *off-label* est sûre et efficace. Dans ce cas, la Cour a également estimé que l'inclusion de ces spécifications dans les documents concernés était illégale.

Nous pouvons conclure de ce qui précède que **la promotion de l'utilisation *off-label*** (pour des raisons strictement économiques) n'est pas conforme à la législation européenne actuelle. **Les États membres peuvent toutefois prévoir un remboursement** de l'utilisation *off-label*, dans le cadre duquel le médecin décidera pour chaque patient individuel s'il s'agit bien du meilleur choix thérapeutique. Par ailleurs, **les États membres peuvent également dispenser aux médecins de l'information** concernant l'utilisation *off-label* d'un médicament si celle-ci ne porte pas atteinte à leur liberté de jugement et à leur pouvoir de décision. La **mise à disposition de données probantes concernant l'utilisation *off-label*** semble donc **justifiée**.

Sur la base de ces constats a été élaboré un algorithme (arbre décisionnel) qui peut être utilisé en vue d'une stratégie nationale pour l'utilisation *off-label* (voir plus loin).

4. LA RESPONSABILITÉ EN CAS D'UTILISATION *OFF-LABEL*

Nous l'avons dit : la législation européenne n'interdit pas l'utilisation *off-label*. Dans certains cas, les parties mentionnées ci-après peuvent toutefois voir leur responsabilité engagée pour les dommages qui découleraient éventuellement de cette pratique.

4.1. Responsabilité du producteur vis-à-vis de son produit

La législation européenne considère qu'un producteur est responsable des vices de son produit sans qu'il soit nécessaire d'établir une faute dans son chef.[7] Le producteur est ainsi responsable d'éventuels effets négatifs survenus dans le cadre de l'utilisation autorisée du médicament, contre lesquels il n'aurait pas mis en garde et qui se manifesteraient en dépit d'une utilisation conforme aux instructions de la notice *(on-label).*

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). Étant donné l'attention accrue accordée à l'utilisation *off-label* dans les règles de pharmacovigilance (voir 2.2), on considère que cet usage est prévisible pour le producteur.

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.

4.2. Responsabilité du médecin prescripteur

En vertu du principe de la liberté thérapeutique, les médecins ont la possibilité de 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. 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, en se basant sur trois critères :

- *Quelle est la pratique usuelle et la prescription off-label de ce médicament en fait-elle partie ?*

  Comme nous l'avons déjà fait remarquer, la prescription de médicaments *off-label* est une pratique médicale largement répandue, en particulier en l'absence d'alternative autorisée. Si une telle alternative existe, le risque que le médecin voie sa responsabilité engagée sera plus élevé. Il devra alors démontrer que le médicament prescrit *off-label* constitue le traitement standard dans la pratique ou qu'il était le meilleur choix pour ce patient individuel (p.ex. du fait d'une intolérance au produit autorisé).

- *Existe-t-il un fondement scientifique à l'utilisation off-label ?*

  Lorsqu'un médecin s'est basé sur des recommandations de bonne pratique clinique ou des données de littérature scientifiquement valides, il est réputé avoir agi avec prudence et diligence.

- *Consentement éclairé*

  Le tribunal vérifiera également si le patient a donné son consentement éclairé avant le début du traitement.[f] Cet accord doit avoir été formulé de façon explicite. Il est donc très important que le médecin explique à son patient que le médicament proposé sera utilisé *off-label* et qu'il lui expose les risques potentiels de cette pratique. Si cet usage spécifique n'a pas ou peu fait l'objet de recherches cliniques, le patient doit en être informé. D'un autre côté, il peut arriver dans certaines circonstances et en vertu des mêmes principes que la NON-prescription d'un médicament *off-label* puisse être considérée comme une faute dans le chef du médecin.

Si un médecin est reconnu responsable des dommages physiques encourus par le patient à la suite d'une prescription *off-label* illégitime, il pourra également faire l'objet de sanctions pénales et disciplinaires.

4.3. Responsabilité du pharmacien et du Comité Médico-Pharmaceutique

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…). 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, il doit faire preuve d'une vigilance particulière.

Le pharmacien se doit également d'analyser la prescription sous l'angle pharmacologique, des indications, des interactions, des effets secondaires potentiels et des autres problèmes médicamenteux.[8] Il doit en outre vérifier que les produits visés sont les plus appropriés pour le patient, sans toutefois porter atteinte à la liberté thérapeutique du médecin. Le pharmacien doit donc correctement conseiller ses clients sur l'utilisation *off-label* d'un médicament. 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, femme 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.

---

f Un avis de l'Ordre national des Médecins du 5/09/2009 stipule à ce sujet que le patient doit être informé de manière approfondie : *'Il incombe au médecin de fournir au patient toutes les explications nécessaires, oralement et/ou par écrit, dans un langage compréhensible, concernant l'indication thérapeutique justifiant la prescription médicamenteuse, conformément à l'article 7, § 2, loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients.'*

Le Comité Médico-Pharmaceutique (CMP) est l'organe légal chargé, au sein de l'hôpital, de déterminer quels médicaments les médecins de l'établissement sont autorisés à prescrire. Ces produits sont repris dans un Formulaire Thérapeutique. 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.[9] 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 *on-label* 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.).[g]

4.4. Responsabilité des autorités

Les gouvernements nationaux ont l'obligation générale de protéger et de promouvoir la santé publique. Ils sont habilités à prendre des mesures politiques en matière d'utilisation *off-label*, pour autant que celles-ci ne minent pas le cadre législatif européen en matière de médicaments, ce qui revient notamment à dire qu'elles ne peuvent pas porter atteinte à l'efficacité de l'AMM et des droits afférents. La prescription *off-label* demeure la responsabilité individuelle du médecin et les mesures politiques ne peuvent pas s'opposer à ce principe. Si un gouvernement décide de promouvoir l'utilisation *off-label* d'un médicament dans le but de comprimer les coûts, sa responsabilité peut se trouver engagée.

Dans ce cas, on examinera si un autre gouvernement normalement diligent aurait pu agir de la même manière dans les mêmes circonstances. D'autres gouvernements européens – notamment en France, en Hongrie et en Italie – ont déjà décidé d'intervenir financièrement dans l'utilisation *off-label* de certains médicaments pour des raisons économiques, et ce même en présence d'une alternative autorisée (voir cadre au point 6). Jusqu'ici, aucun jugement n'a toutefois encore été rendu quant à la conformité de ce choix avec le droit européen.

g L'attribution précise de la responsabilité est notamment déterminée par les liens juridiques qui lient les différentes parties (avec qui le patient a-t-il passé un contrat? de quelle nature est la relation de travail entre le médecin et l'hôpital,…).

5. LA RÉGLEMENTATION BELGE EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL*

5.1. Comment l'utilisation *off-label* est-elle actuellement réglementée en Belgique ?

5.1.1. La loi sur les médicaments

L'article 6 de la loi belge sur les médicaments mentionne un certain nombre de cas où des produits pharmaceutiques peuvent être utilisés sans AMM ou en-dehors des conditions de leur AMM. Bien que la plupart des dispositions constituent une transposition du droit européen, le législateur belge a prévu un cadre plus large.

1. Besoins spéciaux (art. 6 quater, 1°)

Le patient présente un besoin spécial auquel il ne peut pas être adéquatement répondu au moyen de médicaments autorisés en Belgique, si ce n'est le produit (non autorisé) en question. Le législateur peut alors décider que ce médicament peut être utilisé chez un patient unique ou un groupe de patients sous la responsabilité directe et personnelle du médecin. Il s'agit donc d'une application de la liberté thérapeutique du médecin.

2. Usage compassionnel (art. 6 quater, §1, 2°)

Chez les patients qui souffrent d'une maladie chronique, d'une maladie qui compromet gravement la qualité de vie ou d'une maladie engageant le pronostic vital, et qui ne peuvent pas être traités de façon satisfaisante au moyen d'un médicament autorisé, le gouvernement peut permettre **l'utilisation de médicaments ne disposant pas d'une AMM – et donc non autorisés –** à condition qu'une demande d'AMM ait déjà été introduite ou qu'une étude clinique soit en cours dans l'indication concernée.

3. Programmes médicaux d'urgence ou nécessité médicale (art. 6 quater, §1, 3°)

Ceci concerne les produits qui **disposent déjà d'une AMM,** mais que celle-ci ne porte **PAS** sur le traitement d'une maladie chronique, compromettant gravement la qualité de vie, ou engageant le pronostic vital, et ne pouvant pas être traitée de façon satisfaisante au moyen d'un médicament autorisé dans cette indication et disponible sur le marché belge. En d'autres termes, il s'agit ici d'une utilisation *off-label* pour un produit autorisé. Le gouvernement peut autoriser cet usage *off-label* pour autant qu'au moins une des conditions supplémentaires suivantes soit rencontrée :

- une demande d'AMM a été introduite pour cette indication OU
- l'AMM pour cette indication a été obtenue mais le produit n'est pas commercialement disponible OU
- des essais clinique sont en cours / ont été réalisés dans cette indication et confirment que ce médicament convient au traitement de la pathologie concernée.

4. Importation au départ d'un autre État membre pour un patient individuel (art 6 quater §1, 4°)

La loi prévoit qu'un patient individuel peut recevoir l'autorisation d'importer un produit non autorisé en Belgique au départ d'un autre pays de l'UE où il est autorisé (« importation parallèle »). La condition est toutefois qu'aucune alternative satisfaisante et autorisée n'existe en Belgique ou qu'une telle alternative soit indisponible de façon temporaire ou permanente.

5. Menace sérieuse pour la santé publique (art 6quater, §1, 5°)

Le ministre de la Santé publique peut également autoriser la distribution de produits non autorisés lorsqu'il existe une menace sérieuse pour la santé publique.

6. Pas d'AMM requise faute de pertinence (art 6 quater §3)

Ceci concerne des produits qui ne font pas l'objet d'une production industrielle (p.ex. plasma, sang, préparations magistrales) ou qui sont soumis à des procédures de sécurité et d'autorisation alternatives (p.ex. produits utilisés dans des expériences médicales).

5.1.2. Liberté thérapeutique du médecin de prescrire off-label

Le droit de prescrire un médicament *off-label* fait partie intégrante de la liberté thérapeutique du médecin, à condition toutefois qu'il ait obtenu pour cela le consentement éclairé du patient et que le traitement au moyen de ce médicament *off-label* repose sur des bases scientifiques. Comme nous l'avons déjà fait remarquer au point 4.2, le médecin peut en effet être tenu responsable des dommages encourus par le patient du fait de cette utilisation *off-label*. À l'inverse, le fait de ne pas utiliser un médicament nécessaire, même s'il s'agit d'une indication *off-label*, peut également constituer une faute médicale.

Nombre de médecins prescrivent des médicaments *off-label* sans connaître suffisamment les obligations et les risques de cette pratique. Il pourrait donc être utile que les autorités organisent des campagnes d'information à ce sujet (voir section 7.1 et recommandations).

5.1.3. Liberté des chercheurs de réaliser des études sur l'utilisation off-label de médicaments

Les chercheurs ont le droit d'investiguer l'utilisation *off-label* d'un médicament, à condition de se conformer à la réglementation en matière d'expérimentation médicale.[10] Ici aussi, obtenir le consentement éclairé des patients est d'une importance cruciale. En outre, un essai clinique ne peut être débuté qu'après avoir été approuvé par un Comité d'éthique médicale et à condition que l'autorité compétente (AFMPS) n'ait pas formulé d'objections endéans le délai prévu dans la loi relative à l'expérimentation sur la personne humaine. Comme nous l'avons déjà signalé au point 1.5, il est toutefois souvent très difficile pour les chercheurs-sponsors d'obtenir une AMM pour un usage *off-label* sans le soutien du fabricant.

5.1.4. La promotion de l'utilisation off-label par le détenteur de l'AMM est interdite

La promotion commerciale de médicaments par les détenteurs d'AMM en vue d'une utilisation *off-label* – sous la forme p.ex. de séances de formation, de la recommandation de l'utilisation *off-label* aux médecins ou pharmaciens par le biais de « consultants » ou du financement de recherches et de bourses d'étude à des fins de marketing – est interdite (art. 9 § 1 1 de la Loi sur les médicaments[11]). Débattre de résultats strictement scientifiques est toutefois autorisé, à condition que l'objectif ne soit pas d'encourager la vente ou la prescription du produit.

5.2. Remboursement de l'utilisation *off-label* en Belgique

5.2.1. Programme « Unmet Medical Need »

Depuis 2014[12], il est prévu qu'une firme pharmaceutique, le ministre des Affaires sociales ou de la Santé publique ou le Collège des Médecins-Directeurs puissent solliciter, pour un groupe de patients (cohorte), une intervention financière dans le coût de certains médicaments innovants, et ce avant même que ceux-ci n'aient obtenu leur AMM. Cette procédure dite « *Unmet Medical Need* » (« besoin médical non rencontré ») permet d'obtenir plus rapidement l'accès à des médicaments innovants. Sur la base d'une telle demande, le Collège des Médecins-Directeurs prend une décision valable pour toute la cohorte. Une demande individuelle doit ensuite être introduite pour chaque patient. Si celle-ci fait l'objet d'une décision positive, le malade ne paiera rien pour son médicament.

Pour cela les conditions cumulatives suivantes doivent être remplies:

1. Le médicament est destiné au traitement d'une pathologie **grave ou menaçant le pronostic vital** ; ET
2. Il n'existe **pas de traitement alternatif acceptable** remboursé par l'assurance-maladie (par « traitement », on entend ici tout type de traitement, pas uniquement les médicaments) ; ET
3. Le médicament est utilisé pour le traitement **d'un cas particulièrement poignant (usage compassionnel)** ou **d'un programme médical d'urgence (voir 5.1.1)** ; ET
4. Le médicament est utilisé pour une pathologie reprise dans la liste des besoins médicaux non rencontrés[h]. S'il n'a pas été possible de soumettre à temps une demande d'inscription sur la liste, un médicament peut quand même être pris en considération pour une décision concernant une cohorte si le Conseil général l'a autorisé après avis de la « Commission d'avis en cas d'intervention temporaire dans l'usage d'un médicament » (CAIT) et du Collège des Médecins-Directeurs.

h Les firmes pharmaceutiques et le ministre des Affaires sociales ou de la Santé publique peuvent soumettre chaque année jusqu'au 15 mai une demande d'ajouts à la liste. Le 31 octobre, le Conseil général établit la liste définitive jusqu'à l'année suivante. Il y est tenu compte des avis de la « Commission d'avis en cas d'intervention temporaire dans l'usage d'un médicament » (CAIT) et du Collège des Médecins-Directeurs. Les aspects économiques et l'impact sur le plan médical interviennent aussi. Au moment de la rédaction de ce rapport, aucune liste n'avait encore été établie.

Comme il s'agit ici d'une mesure très récente, il est encore trop tôt, à l'heure d'écrire ces lignes (juillet 2015), pour en évaluer l'impact. Le « pacte d'avenir » conclu récemment avec l'industrie pharmaceutique au profit des patients (désigné ci-après sous le nom de « pacte pharmaceutique ») stipule que le programme *Unmet Medical Need* sera évalué fin 2016. La procédure et le budget seront adaptés en fonction des résultats. Nous pouvons toutefois d'ores et déjà pointer un certain nombre d'entraves potentielles.

Bien que le Collège des Médecins-Directeurs et le Ministre des Affaires sociales ou de la Santé publique soient habilités, à côté du producteur, à introduire une demande pour une cohorte de patients, la collaboration de la firme pharmaceutique reste impérative. Le médicament doit en effet déjà faire l'objet d'un programme d'usage compassionnel ou d'un programme médical d'urgence. Ceci nécessite au minimum la collaboration du producteur, qui doit mettre son produit à disposition, fournir des données concernant le processus de production, etc. Un producteur peut en outre mettre un terme à un programme médical d'urgence ou d'usage compassionnel de sa propre initiative.

Un producteur peut s'opposer au lancement d'un programme d'usage compassionnel ou d'un programme médical d'urgence pour plusieurs raisons. Si par exemple la nouvelle indication nécessite un dosage beaucoup plus élevé que celui de l'AMM, le producteur pourrait être réticent à s'engager dans un programme médical d'urgence pour cette nouvelle indication. Le risque existe en effet que le prix du médicament soit mis sous pression s'il s'avère que la plus-value thérapeutique du produit dans la nouvelle indication n'est pas proportionnelle au surcoût engendré par rapport au prix existant.

Les données non-cliniques (e.a. toxicologiques) dont la firme dispose mais qui ne sont pas rendues publiques sont un autre facteur qui peut influencer le choix de poursuivre ou non le développement de certaines indications.

Le fait que les éventuels bénéfices futurs ne fassent pas toujours le poids face au coût de mise en place d'un programme avec collecte de données par le producteur peut également jouer un rôle. En outre, un programme d'usage compassionnel ou un programme médical d'urgence engendrent également un certain nombre de responsabilités en termes de pharmacovigilance. Le médecin qui introduit une demande d'usage compassionnel ou de nécessité médicale devra rapporter au producteur certaines informations relatives au fonctionnement et aux effets secondaires, qui pourraient avoir un impact sur l'utilisation du médicament.

Un certain nombre de zones d'ombre persistent en outre quant aux modalités de remboursement des produits administrés dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel ou d'un programme médical d'urgence. Il n'a par exemple jamais été décidé comment serait fixé le remboursement de ces produits. Faute d'alternative remboursée satisfaisante, il n'existe pas non plus de point de comparaison du prix. En outre, la question de savoir si le prix fixé dans le cadre du programme *Unmet Medical Need* aura un impact sur le prix définitif lorsque le produit aura obtenu son AMM n'est pas clairement tranchée. Une évaluation des programmes existants semble donc nécessaire à leur application optimale.

Tableau 1 – Usage compassionnel – programme médical d'urgence et intervention financière via le programme *Unmet Medical Need*

Utilisation dans le cadre de l'accès anticipé au marché	Usage compassionnel (CU)	Programme médical d'urgence (*Medical Need* ou MN)
AMM ?	Non **= Utilisation d'un produit non autorisé**	Oui, mais dans une ou plusieurs indication(s) différente(s) **= Utilisation *off-label***
Demande d'AMM en cours ?	Oui, ou essai clinique en cours	Oui, ou essai clinique en cours
Pour qui ?	Patients atteints d'une maladie chronique, d'une maladie qui compromet gravement leur qualité de vie ou d'une maladie potentiellement létale, et qui ne peuvent pas être traités de façon satisfaisante par un médicament autorisé.	Patients atteints d'une maladie chronique, d'une maladie qui compromet gravement leur qualité de vie ou d'une maladie potentiellement létale, et qui ne peuvent pas être traités de façon satisfaisante par un médicament autorisé dans cette indication et commercialement disponible en Belgique.
Demandeur	Producteur ou autre *stakeholder,* y compris le Ministre de la santé publique ou des Affaires sociales.	Producteur ou autre *stakeholder,* y compris le Ministre de la santé publique ou des Affaires sociales.

Intervention financière	Programme *Unmet Medical Need*
Demandeur	Producteur Collège des Médecins-Directeurs* Ministre des Affaires sociales ou de la Santé publique*
Conditions	• médicament contre une maladie grave ou potentiellement létale ; • pas d'alternatives remboursées acceptables ; • médicament relevant d'un programme CU ou MN ; • médicament utilisé en traitement d'une pathologie reprise dans la liste des besoins médicaux non rencontrés.

** Dans la pratique, la demande est tributaire de la bonne volonté de la firme*

5.2.2. *Demande individuelle par le patient auprès du Fonds Spécial de Solidarité*

Les patients individuels qui souffrent d'une pathologie gravissime peuvent également introduire une demande auprès du Fonds Spécial de Solidarité (FSS) en vue de bénéficier d'une intervention financière pour certaines prestations médicales et frais thérapeutiques onéreux et non remboursés. Certains cas d'utilisation *off-label* peuvent donc entrer en considération pour une telle intervention lorsqu'il n'existe pas d'alternative remboursée satisfaisante.

Il est possible de faire appel au FSS dans les cas de figure suivants [13]:

- L'indication pour laquelle le médecin a effectué la prescription est rare ;
- Maladie rare ;
- Maladie rare nécessitant des soins continus et complexes ;
- Dispositif et/ou prestation médicale relevant d'une technique médicale innovante, à l'exception des médicaments ;
- Traitement d'un enfant souffrant d'une maladie chronique grave ;
- Traitement réalisé à l'étranger.

Certains critères devront en outre être remplis pour chacune de ces catégories. Voici les plus importants :

- La prestation est onéreuse.
- L'efficacité et la valeur scientifique de la prestation sont largement reconnues par des instances médicales faisant autorité, motivations à l'appui.
- La prestation concerne la prise en charge de fonctions vitales compromises.
- Un autre traitement susceptible d'être remboursé ou couvert par une autre source de financement est impossible pour le patient.
- La prestation a été prescrite par un médecin spécialiste spécialisé dans la pathologie concernée.

Le FSS dispose d'un budget annuel limité et fixe lui-même la base de remboursement pour chaque demande individuelle. Le Fonds peut par exemple couvrir 75% des frais et laisser les 25% restants à la charge du patient, avec une contribution personnelle maximale de €1.250 par an. Les règles ne précisent toutefois pas clairement à qui il revient de couvrir les frais si cette contribution maximale est dépassée. Si cette différence n'est pas prise en charge par la firme, le dispensateur de soins, l'hôpital ou toute autre partie devra de facto en supporter les coûts.

L'intervention du FSS peut décourager les fabricants de s'engager dans un programme. En effet, si le FSS intervient déjà, il y a souvent moins de raisons pour la firme de mettre gratuitement son produit à la disposition du patient dans le cadre d'un programme médical d'urgence ou d'usage compassionnel en attendant une éventuelle intervention via le programme *Unmet Medical Need* ou la procédure de remboursement normale.

L'intervention du FSS n'est pas non plus tributaire d'obligations spécifiques en termes de quantité ou de qualité des données probantes disponibles. Le produit doit avoir dépassé le stade expérimental, mais la nature des demandes (rares, difficiles à cadrer dans un remboursement régulier) impose quelquefois de se rabattre sur de petites séries ou des rapports de cas. Contrairement à ce qui se passe pour les programmes médicaux d'urgence ou d'usage compassionnel, il n'est pas nécessaire qu'un essai clinique ou une demande d'AMM soit en cours. En outre, aucune donnée probante supplémentaire ne doit être générée après l'intervention, et les effets de l'utilisation du médicament ne font pas non plus l'objet d'un suivi. Le FSS peut ainsi intervenir durant plusieurs années sans aucune évaluation de l'usage du médicament sur le long terme. Le programme Unmet Medical Need décrit plus haut, qui a été intégré au FSS, a notamment été créé pour répondre à cette problématique.

Le FSS comme « salle d'attente », avec remboursement d'un usage *off-label*

L'utilisation orale du Nizoral (kétoconazole) comme traitement antifongique a été interrompue suite au signalement de cas graves de toxicité hépatique. Comme cette molécule (à la même dose) semble aussi en mesure de bloquer la production de stéroïdes, l'EMA lui a accordé en 2012 le statut de médicament orphelin pour le traitement du rare syndrome de Cushing. Aucune spécialité n'est disponible dans cette indication, mais le kétoconazole figure à présent sur la liste des ingrédients autorisés (ce qui ne doit pas être confondu avec la notion de 'médicament autorisé' telle que définie dans l'introduction). Dans l'attente du remboursement d'une préparation magistrale de kétoconazole, le FSS continue à faire office de « salle d'attente » pour obtenir un remboursement.

5.2.3. Remboursement par l'assurance-maladie obligatoire

À côté des interventions financières accordées dans le cadre du programme *Unmet Medical Need* ou du FSS, qui ne visent qu'une petite niche à l'intérieur du champ de l'utilisation *off-label*, il est également possible d'obtenir un remboursement par le biais des procédures « régulières ». Contrairement à l'intervention du FSS ou du programme *Unmet Medical Need*, cette option peut également s'appliquer lorsqu'il existe une alternative autorisée.

En Belgique, les médicaments de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables sont répartis en plusieurs catégories de remboursement (A, B, C, Cs, Cx, D, Fa, Fb) et chapitres (I, II, III, IV, IVbis, VI).[14] Dans le contexte de l'utilisation *off-label*, nous donnons ci-dessous un exemple de transfert du chapitre IV vers le chapitre I.

Les médicaments du chapitre I ne pouvaient initialement être remboursés que pour les indications reprises dans la notice, **mais depuis une modification législative intervenue en 2012, l'utilisation off-label est toutefois également remboursée.**[15]

Le remboursement d'un **médicament inscrit au chapitre IV** est quant à lui soumis à certaines conditions, imposées pour des raisons médicales et/ou économiques. Cela signifie que leur remboursement est limité p.ex. à certaines indications, groupes-cibles, groupes d'âge, dosages, prescripteurs,… En outre, ces spécialités nécessitent le plus souvent une autorisation préalable du médecin-conseil de l'INAMI.[i] Hormis pour les médicaments du chapitre IV, le médecin n'est jamais tenu de préciser l'indication, le groupe-cible, l'âge, etc. Nous ne pouvons donc pas savoir si une intervention financée par l'INAMI concerne un usage autorisé ou *off-label*.

Depuis la modification législative de 2012, l'INAMI a régulièrement – avec l'accord du producteur et moyennant une baisse de prix pour neutraliser les conséquences budgétaires d'une augmentation de volume – déplacé des médicaments du ch. IV au ch. I, l'objectif étant de permettre un remboursement plus large que celle prévue pour les indications, groupes-cibles, dosages, prescripteurs,… remboursables jusque-là. En d'autres mots, d'élargir les critères de remboursement définis pour le chapitre IV. De cette manière, le remboursement pour l'usage *off-label* est aussi implicitement facilité.

Le récent pacte pharmaceutique mentionne d'ailleurs également l'intention d'inscrire au chapitre I des médicaments oncologiques bon marché, hors brevet, ce qui les dispenserait des procédures liées au chapitre IV. L'idée serait toutefois que leur utilisation soit alors placée sous monitoring afin de continuer à en garantir l'utilisation rationnelle et médicalement justifiée.

L'utilisation *off-label* dans les **hôpitaux** peut également faire l'objet d'un remboursement. Depuis le 1er juillet 2006, les hôpitaux aigus appliquent pour tous les médicaments remboursés un système de remboursement forfaitaire, par séjour, quelle que soit la consommation réelle. Certains produits, comme les médicaments orphelins, cytostatiques, immunoglobulines, inhibiteurs VIH, etc. sont toutefois exclus de cette forfaitarisation.

[i] En cas de délivrance ambulatoire (à quelques exceptions près) et dans un certain nombre de situations bien précises lors d'une utilisation hospitalière

L'utilisation *off-label* de médicaments en milieu hospitalier peut être remboursée de plusieurs manières :

- le médicament est remboursé dans le cadre du chapitre I :
  - Les règles du chapitre I sont de mise. Depuis la modification législative de 2012, l'utilisation *off-label* peut donc également être remboursée.
- le médicament est remboursé sous conditions (chapitre IV) :
  - Si le médicament ENTRE DANS le champ du forfait, aucune autorisation préalable du médecin-conseil n'est nécessaire (sauf exceptions spécifiques) : il existe une présomption incontestable que les conditions de remboursement sont respectées et on suit virtuellement la procédure du chapitre I.
  - Si le médicament ÉCHAPPE au champ du forfait, seules les applications mentionnées dans les critères de remboursement sont remboursables. Les justificatifs confirmant que le produit a été utilisé conformément aux règles de l'INAMI sont ajoutés à la facture. Pour certains médicaments, un formulaire est prévu, conservé par le pharmacien hospitalier et mis à la disposition du médecin-conseil. Lorsqu'un médicament est prescrit dans une application *off-label*, c'est le patient qui en assume le coût, si l'hôpital signifie/justifie au médecin-conseil que les conditions de remboursement n'étaient pas remplies. S'il ne le signale pas, la facturation au patient peut être annulée.

  Depuis 2012, la catégorie F prévoit la possibilité, pour l'assurance-maladie, de rembourser une somme fixe lorsqu'il existe plusieurs médicaments, souvent onéreux, pour le traitement d'un patient hospitalisé. L'assurance-maladie peut par exemple rembourser un montant fixe éventuellement légèrement supérieur au prix du médicament (*off-label*) le moins cher. Si le patient doit malgré tout recevoir un produit plus coûteux, p.ex. parce qu'il ne supporte pas l'alternative moins chère, la différence entre ce montant fixe et le prix plus élevé du médicament utilisé ne peut pas lui être portée en compte, mais l'hôpital pourra utiliser pour la couvrir les revenus provenant de l'utilisation du produit le moins cher. Une application de ce mécanisme de remboursement aux médicaments *off-label* pourrait s'adapter dans l'algorithme (voir 7.11).

Le Cellcept (mycophénolate mofétil) : un exemple de transfert du chapitre IV au chapitre I

Le Cellcept (mycophénolate mofétil) et ses génériques ne sont pas repris dans le forfait hospitalier. Ils ont pour seule indication la prévention du rejet après transplantation d'un organe solide (foie, rein, cœur) et ont donc été inscrits au chapitre IV à ce titre. Cette molécule est toutefois également utilisée *off-label* dans les greffes de moelle osseuse et testée dans une série de maladies auto-immunes. Au cours de la période où le Cellcept figurait au chapitre IV, le Collège (FSS) recevait fréquemment des demandes pour son utilisation dans des indications *off-label*. Depuis son transfert au chapitre I, le FSS ne reçoit plus de demandes en ce sens.

6. LA RÉGLEMENTATION EN MATIÈRE D'UTILISATION *OFF-LABEL* A L'ÉTRANGER

Le rapport scientifique (chapitre 6) décrit la réglementation en matière d'utilisation *off-label* de médicaments en France, en Italie, en Espagne, en Autriche, en Allemagne, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Chine et aux États-Unis.

Quoique l'utilisation *off-label* soit une pratique largement répandue, il n'existe pas de **stratégie uniforme** en la matière et chaque pays a ses propres normes. À côté de l'application de la réglementation européenne (voir section 2.1), certains se sont dotés d'une législation complémentaire. Par exemple, aux Pays-Bas, l'utilisation *off-label* par un médecin individuel est autorisée par la loi, mais uniquement sous certaines conditions. L'utilisation du médicament pour l'application concernée (p.ex. indication/groupe-cible) doit être recommandée dans des lignes directrices ou protocoles. Si ceux-ci sont encore en cours d'élaboration, une concertation doit avoir lieu entre le prescripteur et le pharmacien. En outre, le patient doit être correctement informé et donner son accord à l'utilisation *off-label*.

D'autres pays comme le Royaume-Uni renvoient à l'utilisation par les médecins de recommandations de bonne pratique clinique et de rapports de preuves scientifiques, qui soutiennent ou recommandent l'utilisation *off-label* sur des bases scientifiques.

Dans certains pays, il existe des systèmes de remboursement pour l'utilisation de médicaments *off-label* lorsque celle-ci est scientifiquement justifiée, généralement dans des situations où il n'existe pas d'alternative autorisée. Quelques pays seulement, dont la France et l'Italie, prévoient également un remboursement de médicaments *off-label* lorsqu'il existe déjà une alternative autorisée.

Il ne s'agit toutefois que de solutions *ad hoc*, intégrées à la législation en réaction à l'affaire Lucentis/Avastin (voir encadré), et dont la conformité avec la réglementation européenne n'a pas encore été confirmée. Dans aucun pays étudié, la promotion commerciale de l'utilisation *off-label* n'est autorisée. Par ailleurs, tous les pays exigent que l'**utilisation *off-label* repose sur des bases scientifiques** et que **le patient en soit informé d'une manière adéquate**.

Utilisation *off-label* de l'Avastin (bévacizumab) pour des raisons financières

L'Avastin (bevacizumab) et le Lucentis (ranibizumab) sont deux médicaments utilisés dans le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), une maladie de l'œil susceptible d'entraîner la perte de la vision.

L'Avastin a été mis sur le marché le premier, en tant que traitement anticancéreux, tandis que le Lucentis a été développé spécifiquement pour le traitement de la DMLA. Cette seconde spécialité est conditionnée de manière à pouvoir être facilement injectée dans l'œil, tandis que l'Avastin doit d'abord être conditionné en ampoules. D'après des études britanniques et américaines financées par les autorités, cette utilisation *off-label* de l'Avastin est tout aussi efficace que celle du Lucentis pour le traitement de la DMLA. Tout récemment, une étude rétrospective des données de facturation aux États-Unis a montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de problèmes infectieux (endophtalmie) entre les deux produits.[16]

Le problème est que le prix d'une dose de Lucentis pour le traitement de la DMLA est beaucoup plus élevé que celui d'une dose d'Avastin. Par exemple, en Belgique, une injection de Lucentis coûte plus de € 700 à l'assurance-maladie. On ne s'étonnera donc pas d'apprendre que certains États membres ont choisi, pour des raisons budgétaires, de privilégier l'utilisation *off-label* de l'Avastin.

Toutefois, pour les patients belges, le traitement par Avastin revient plus cher (€40) parce qu'il s'agit d'une utilisation *off-label* qui n'est pas remboursée.

En dépit des appels du pied répétés de politiciens européens, le producteur de l'Avastin a toujours refusé de solliciter une AMM pour son produit dans la DMLA. La France et l'Italie ont décidé entre-temps d'autoriser et de rembourser son utilisation *off-label* dans des conditions bien contrôlées. La majorité des autorités compétentes des autres États membres n'autorisent toutefois pas l'utilisation *off-label* de l'Avastin pour les raisons suivantes :

- Le rapport bénéfices/risques est négatif (principalement pour des raisons de sécurité plutôt que d'efficacité).
- L'application intraveineuse n'a pas été développée en vue d'un usage oculaire et il n'existe pas de données scientifiques à l'appui de cette formulation (y compris en ce qui concerne la stabilité et l'utilisation dans le conditionnement primaire adéquat).
- Les autorités qui ont autorisé l'Avastin pour l'indication DMLA craignent des recours en responsabilité.

La décision de la France et de l'Italie a été contestée devant la Commission Européenne par l'industrie pharmaceutique au motif qu'elle serait en contradiction avec la réglementation européenne.

Un certain nombre d'associations européennes de consommateurs (dont Test-Achats en Belgique) accusent à leur tour les producteurs des deux produits, Roche et Novartis, d'avoir formé un cartel pour entraver l'utilisation de l'Avastin (meilleur marché) et maximiser ainsi leurs bénéfices. On attend aujourd'hui que la Commission Européenne se prononce. Une évaluation de tous les éléments pertinents du dossier – e.a. sécurité, efficacité et rapport coût-efficacité – est indispensable pour pouvoir déterminer quelles sont les mesures pouvant être prises dans ce dossier par les parties impliquées (voir algorithme).

7. MESURES POSSIBLES POUR UN RECOURS PLUS EFFICACE ET PLUS RESPONSABLE À L'UTILISATION *OFF-LABEL* EN BELGIQUE

Contrairement à l'utilisation des médicaments dans le cadre d'une application autorisée, l'administration *off-label* ne repose parfois sur aucune preuve scientifique étayant l'efficacité et la sécurité de cet usage pour le patient. Il est toutefois impossible d'ignorer que l'utilisation *off-label* est un phénomène fréquent, surtout en l'absence d'alternatives. Les initiatives qui ont été prises à l'échelon européen pour réguler cette pratique et les mesures visant à encourager la recherche à ce sujet ne semblent pas toujours avoir eu le succès escompté (voir 2.3).

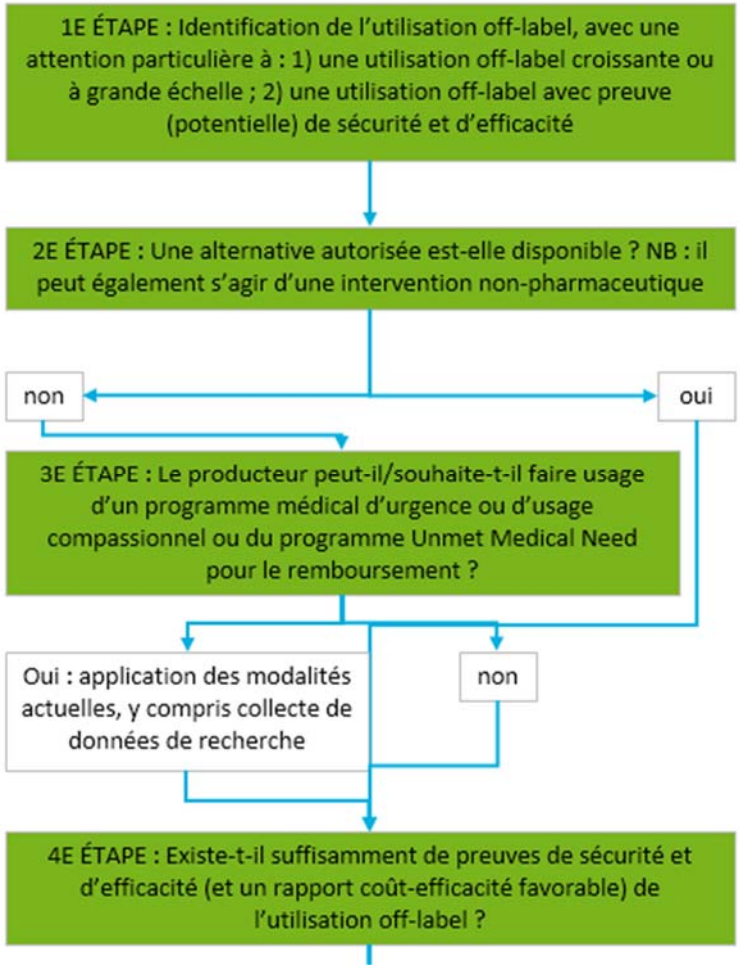
Néanmoins, un certain nombre de mesures peuvent être prises à l'échelon national en vue d'une utilisation *off-label* des médicaments plus adéquate et plus responsable, avec pour objectif principal la protection de la santé du patient.

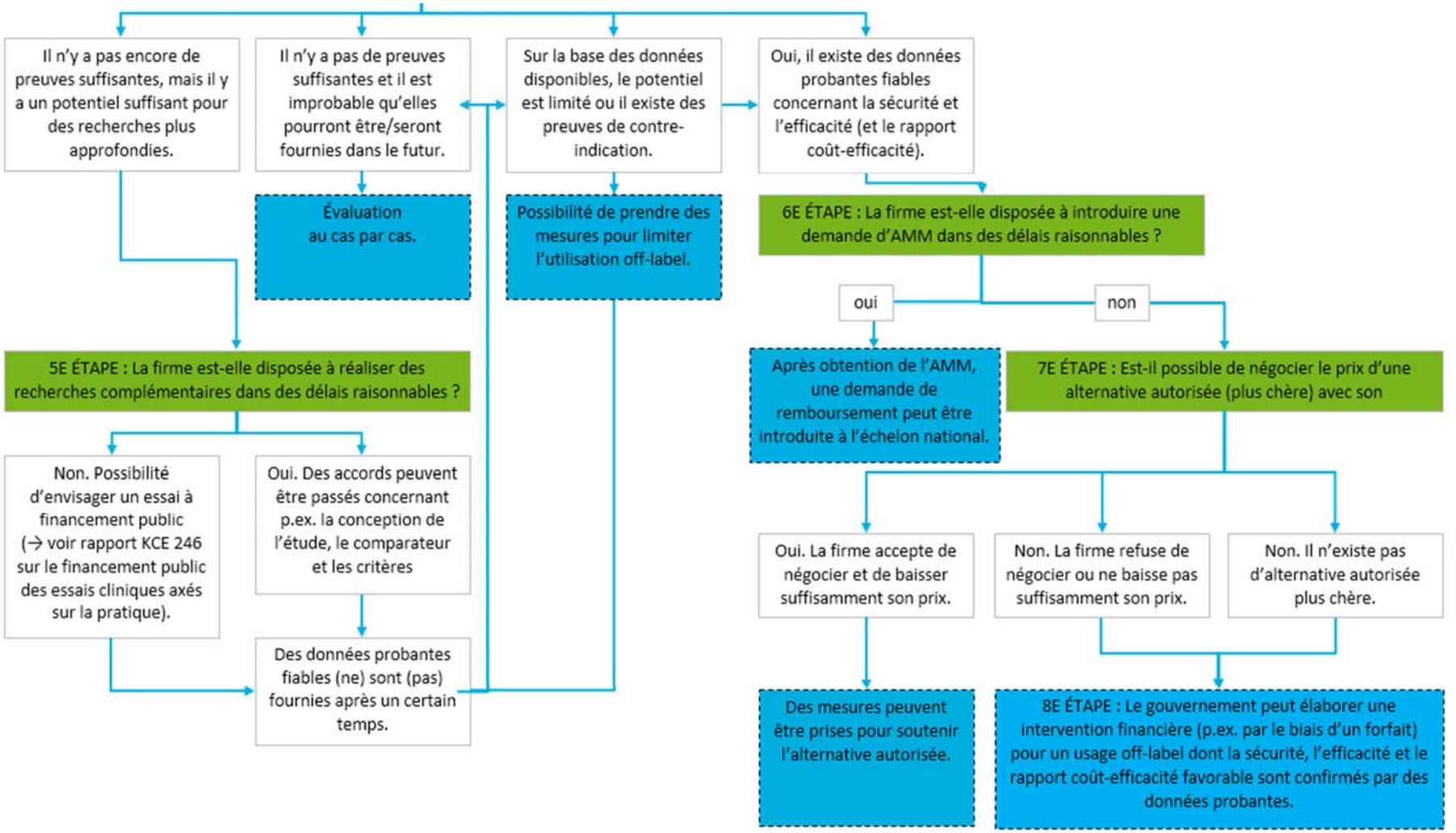
7.1. Un algorithme pour l'évaluation d'une utilisation *off-label* à grande échelle ou pour laquelle il existe une preuve potentielle d'efficacité et de sécurité

Le KCE propose ci-dessous un algorithme (arbre décisionnel) susceptible d'aider les décideurs du secteur de la santé à évaluer et/ou à générer des preuves scientifiques en vue d'une utilisation *off-label* sûre, efficace et efficiente des médicaments.

L'algorithme débute par l'identification **d'une utilisation *off-label* à grande échelle ou d'un usage *off-label* pour lequel il existe une preuve potentielle de sécurité et d'efficacité,** pour se terminer par la décision d'intervention financière. Il permet de tenir compte de l'existence éventuelle d'alternatives et de preuves de sécurité, d'efficacité et de rapport coût-efficacité favorables.

L'algorithme n'apporte pas de réponse définitive à tous les cas individuels d'utilisation *off-label*, car cet usage est souvent tributaire d'un contexte bien spécifique. Il n'existe pas « une » utilisation *off-label* au sens global. L'algorithme propose simplement un certain nombre de pistes potentielles pouvant être utilisées dans le cadre des systèmes existants. Bien qu'il ait été développé pour la situation belge, il peut aussi largement s'appliquer dans d'autres pays, ainsi qu'à l'échelon européen.




Il n'y a pas encore de preuves suffisantes, mais il y a un potentiel suffisant pour des recherches plus approfondies.
Il n'y a pas de preuves suffisantes et il est improbable qu'elles pourront être/seront fournies dans le futur.
Sur la base des données disponibles, le potentiel est limité ou il existe des preuves de contre-indication.
Oui, il existe des données probantes fiables concernant la sécurité et l'efficacité (et le rapport coût-efficacité).
Évaluation au cas par cas.
Possibilité de prendre des mesures pour limiter l'utilisation off-label.
6E ÉTAPE : La firme est-elle disposée à introduire une demande d'AMM dans des délais raisonnables ?
oui
non
5E ÉTAPE : La firme est-elle disposée à réaliser des recherches complémentaires dans des délais raisonnables ?
Après obtention de l'AMM, une demande de remboursement peut être introduite à l'échelon national.
7E ÉTAPE : Est-il possible de négocier le prix d'une alternative autorisée (plus chère) avec son
Non. Possibilité d'envisager un essai à financement public (→ voir rapport KCE 246 sur le financement public des essais cliniques axés sur la pratique).
Oui. Des accords peuvent être passés concernant p.ex. la conception de l'étude, le comparateur et les critères
Oui. La firme accepte de négocier et de baisser suffisamment son prix.
Non. La firme refuse de négocier ou ne baisse pas suffisamment son prix.
Non. Il n'existe pas d'alternative autorisée plus chère.
Des données probantes fiables (ne) sont (pas) fournies après un certain temps.
Des mesures peuvent être prises pour soutenir l'alternative autorisée.
8E ÉTAPE : Le gouvernement peut élaborer une intervention financière (p.ex. par le biais d'un forfait) pour un usage off-label dont la sécurité, l'efficacité et le rapport coût-efficacité favorable sont confirmés par des données probantes.

1e étape : identification de l'utilisation *off-label*

L'algorithme débute par l'identification de l'utilisation *off-label*. Il n'est pas envisageable d'évaluer chaque utilisation *off-label* possible d'un médicament ; il convient de se concentrer d'une part sur les situations où l'utilisation *off-label* d'un médicament s'élargit indubitablement et les usages à grande échelle, et, d'autre part sur les utilisations *off-label* dans des indications pour lesquelles des données probantes peuvent être disponibles. Ceci peut être établi de différentes manières :

- **Recherche ciblée pour l'utilisation *off-label* croissante ou à grande échelle d'un médicament :**

  Une enquête ciblée sur l'ampleur de l'utilisation *off-label* d'un médicament peut être réalisée auprès des médecins ou des patients par les autorités, comme cela s'est déjà fait aux Pays-Bas à la demande de l'inspection des soins de santé (IGZ).[17]

- **Notification d'une utilisation *off-label* étayée par des preuves de sécurité et d'efficacité potentielles :**

  Tout stakeholder peut signaler une utilisation *off-label* reposant sur des données probantes auprès des autorités (AFMPS/INAMI). Par stakeholder, on entend l'AFMPS et l'INAMI eux-mêmes, les mutuelles, le KCE, le CBIP (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), les chercheurs, les médecins, les hôpitaux, Test-Achats, les patients… Une instance spécifique peut ensuite être chargée d'investiguer la sécurité, l'efficacité et éventuellement le rapport coût-efficacité de l'utilisation *off-label* (voir plus loin, 4e étape).

2e étape : une alternative (autorisée) est-elle disponible ?

L'utilisation *off-label* concerne souvent des situations où il n'existe pas de médicament autorisé. Pour ces cas de figure, un certain nombre de modalités ont été élaborées en Belgique (voir 3e étape). Celles-ci peuvent également être appliquées lorsqu'il existe une alternative sous la forme d'un autre produit *off-label*, mais pas lorsqu'il existe une alternative autorisée et remboursée. Dans ce dernier cas, on passera immédiatement à la 4e étape.

3e étape : Le recours à un programme médical d'urgence, un programme d'usage compassionnel ou un programme *Unmet Medical Need* constitue-t-il une option ?

L'utilisation *off-label* d'un médicament contre une pathologie pour laquelle il n'existe pas de médicament autorisé peut être admise au cours de la phase de pré-commercialisation par le biais d'un programme médical d'urgence ou d'usage compassionnel ; elle pourra être remboursée par le biais du programme *Unmet Medical Need*.

Comme nous l'avons mentionné plus haut (section 5.2.1), il est nécessaire pour cela que le producteur souhaite introduire une demande ou à tout le moins qu'il accepte d'y apporter sa collaboration. Le producteur est en outre habilité à interrompre un programme médical d'urgence ou d'usage compassionnel à tout moment.

Si une demande est introduite en vue d'un programme médical d'urgence ou d'usage compassionnel, il est important que les autorités définissent les conditions de collecte des données, afin d'obtenir spécifiquement les informations qui les intéressent. À l'heure actuelle, les données sont demandées sous la même forme que pour un dossier d'AMM. De même, l'évaluation du rapport bénéfices/risques est également réalisée de la même manière que pour l'évaluation de l'octroi d'une AMM ou des études cliniques en cours.

Si les autorités estiment que les informations collectées ne sont pas suffisantes, elles peuvent décider d'évaluer également les données probantes existantes (4e étape) et éventuellement générer des preuves supplémentaires (5e étape).

Si les programmes susmentionnés ne peuvent pas être appliqués, qu'il n'existe pas de volonté d'en faire usage ou qu'un programme de ce type a été prématurément interrompu, il reviendra aux autorités (AFMPS/INAMI) de décider dans des délais raisonnables si la sécurité et l'efficacité (et le rapport coût-efficacité) doivent être évalués (4e étape).

4e étape : existe-t-il des preuves de sécurité et d'efficacité suffisantes ?

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation *off-label* se trouvent au centre des préoccupations ; leur évaluation est donc essentielle. Elle peut être réalisée à relativement court terme sur la base des données probantes déjà disponibles. À plus long terme peuvent être utilisées les données de recherche récoltées dans le cadre de l'une des modalités susmentionnées (voir 3e étape). L'évaluation des aspects médicaux peut intervenir à l'échelon européen (EMA), surtout pour les pathologies très rares, et à l'échelon national (AFMPS, INAMI, KCE, etc.). Il existe déjà aujourd'hui, à l'AFMPS,[18] une procédure qui permet aux demandeurs, moyennant paiement, de solliciter des avis scientifiques ou techniques pour la recherche et le développement de médicaments à usage humain, dans la perspective d'éventuelles demandes d'essais cliniques, d'AMM, de modifications ou d'extensions d'AMM pour des médicaments déjà sur le marché.[j] Pour ces avis, des experts des domaines concernés peuvent être invités à se prononcer. Cette procédure consultative devrait pouvoir être élargie à l'évaluation des produits utilisés *off-label*. Pour l'évaluation de la qualité, elle devrait nécessairement être centralisée à l'AFMPS puisque les données indispensables à cette évaluation ne sont pas toujours publiques.

Dans le domaine spécifique des **traitements innovants (*off-label*) en oncologie**, qui connait des évolutions rapides et complexes, un tel comité consultatif d'experts devient de plus en plus nécessaire. Une grande partie des nouveaux médicaments oncologiques ciblent en effet de façon très pointue certaines caractéristiques moléculaires des tumeurs. Certaines de ces thérapies ciblées font déjà l'objet d'un remboursement par l'assurance-maladie.[19] L'utilisation off-label de ces médicaments contre d'autres tumeurs porteuses des mêmes caractéristiques moléculaires est un nouveau défi qui se présente aux scientifiques.

En fonction du résultat de l'évaluation, les démarches suivantes peuvent être entreprises :

- a) Les données probantes disponibles ne sont pas encore suffisantes pour formuler une conclusion fiable quant à la sécurité et/ou l'efficacité (et éventuellement le rapport coût-efficacité), mais il existe un potentiel suffisant pour espérer un effet bénéfique du traitement → passer à la 5e étape.
- b) Les données fiables disponibles sont insuffisantes et rien ne permet de penser que cette lacune pourra être/sera comblée dans un avenir proche → évaluation au cas par cas pour décider si cette utilisation doit être soutenue et quelles sont les dispositions possibles. On peut tenir compte ici de la gravité de la pathologie, des alternatives disponibles, de la taille de la population, du coût de l'intervention (pour les pouvoirs publics et pour le patient), de l'impact budgétaire, etc.
- c) Si, sur base des connaissances actuelles, le traitement *off-label* a peu de chances de donner des résultats favorables, il est préférable de ne pas soutenir cette utilisation. Lorsqu'il existe des données probantes attestant une contre-indication, mieux vaut même limiter l'utilisation *off-label* – par exemple en stipulant dans une recommandation de pratique clinique rédigée par une association professionnelle de médecins qu'une telle utilisation n'est pas recommandée. Une autre possibilité serait que les instances compétentes (AFMPS ou EMA) mentionnent dans la notice que cette utilisation *off-label* est contre-indiquée. L'AFMPS publie déjà quelquefois des mises en garde concernant l'utilisation *off-label* dans le cadre de la pharmacovigilance → Dans ces cas de figure, le parcours s'arrête là, sauf si ce point de vue est modifié par de nouvelles preuves ou perspectives. Dans ce cas, une nouvelle évaluation est souhaitable.
- d) Oui, il existe suffisamment de données probantes fiables pour soutenir l'utilisation *off-label* → passer à la 6e étape.

[j] Il s'agit d'une AMM au nom du même détenteur, mais où p. ex. la forme pharmaceutique et/ou le dosage diffère d'un ou plusieurs autres médicaments pour lesquels ce détenteur a déjà reçu une AMM.

5e étape : Le producteur est-il disposé à générer des preuves supplémentaires ?

Lorsque la sécurité et l'efficacité de l'utilisation *off-label* n'ont pas encore pu être démontrées de façon satisfaisante mais que la probabilité est grande qu'elle présente une valeur ajoutée pour le patient et la société, on peut demander au producteur s'il est disposé à réaliser dans des délais raisonnables des recherches supplémentaires pour générer des données probantes.

- **Si le producteur est prêt à conduire des recherches supplémentaires,** des accords peuvent être passés concernant p.ex. la conception de l'étude, le choix d'un ou plusieurs comparateur(s) pertinent(s) et les critères d'évaluation.
- **Si le producteur n'est pas d'accord,** il ne peut pas être forcé à réaliser une étude clinique sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation *off-label* de son produit (voir section 3.1).

  Si une telle étude présente un intérêt sociétal suffisamment marqué et que le producteur n'a aucun intérêt (financier) à réaliser lui-même une étude clinique, les autorités peuvent envisager de supporter elles-mêmes cet investissement (voir rapport KCE 246 sur les essais cliniques à financement public[20]) après avoir obtenu la confirmation de l'AFMPS que le dossier non-clinique est suffisant pour réaliser un essai clinique dans la nouvelle application. Ce volet non-clinique est important notamment lorsque la nouvelle application concerne une utilisation chronique alors que le produit n'est autorisé que pour des administrations ponctuelles, car la toxicologie est alors différente. Dans ce cas de figure, l'effet du médicament devrait p.ex. être investigué dans des études animales de plus longue durée.

  La réalisation d'un essai clinique par les autorités n'est pas conseillée lorsqu'il est dans l'intérêt du producteur de procéder lui-même à ces recherches.

Après une évaluation positive des données cliniques et non-cliniques par les autorités compétentes (AFMPS/EMA), les données cliniques peuvent également être évaluées séparément par l'INAMI ou le KCE en vue d'un financement adéquat.

La suite de l'algorithme dépend du résultat de l'étude financée par le producteur ou les autorités et/ou des autres données de recherche disponibles. En cas de résultat négatif, des mesures peuvent être prises pour restreindre l'utilisation *off-label* (voir étape 4c). En cas de résultat positif (étape 4d), on pourra passer à l'étape 6.

6e étape : Le producteur est-il disposé à solliciter une AMM ?

Comme déjà mentionné (voir section 1.5), il n'est pas toujours financièrement ou juridiquement intéressant pour les firmes pharmaceutiques de solliciter une extension de l'usage d'un médicament déjà autorisé, et ce en dépit de mesures européennes visant à encourager cette approche (voir section 2.3). Un arrangement au niveau européen permettant à l'utilisation *off-label* d'être autorisée en suivant la procédure d'autorisation normale reste toujours préférable.

Dans certains cas, il arrive toutefois que le producteur ne possède pas les droits nécessaires pour développer une indication *off-label*. S'il a en principe, en tant que titulaire du brevet, le droit exclusif d'exploiter le médicament, il a aussi la possibilité de vendre à des tiers une licence sur son produit. En théorie, plusieurs producteurs peuvent donc posséder une licence pour des indications thérapeutiques différentes d'un même produit.

Les autorités peuvent-elles forcer les producteurs à solliciter une extension ou une modification de l'AMM s'ils sont bien titulaires des droits nécessaires, mais qu'ils ne sont pas disposés à le faire ? En principe, en vertu de la liberté d'entreprise et des droits et responsabilités du producteur par rapport au médicament, cela ne semble pas possible (voir rapport scientifique 7.2.1). Une telle mesure apparaîtrait en effet comme trop radicale et donc disproportionnée, car il existe d'autres possibilités, moins extrêmes, pour garantir un usage responsable (voir 8e étape).

D'un autre côté, nous l'avons dit, il est pratiquement impossible pour des tiers de solliciter une AMM étant donné l'investissement que cela représente et le fait que ces acteurs ne disposent souvent pas des données nécessaires (notamment les éléments non-cliniques) pour constituer un dossier solide.

La volonté du producteur d'introduire dans des délais raisonnables une demande d'AMM (ou d'extension d'une AMM existante) pour un usage *off-label* étayé par des données probantes fiables est donc déterminante pour la suite du parcours :

- **Le producteur souhaite introduire une AMM**. Si l'AMM est finalement accordée, il n'est plus question d'une utilisation *off-label* et la procédure classique de remboursement (ou d'extension du remboursement) peut être entamée.
- **Le producteur ne souhaite pas introduire d'AMM** → passer à la 7e étape.

Si un producteur refuse d'introduire la demande pour des raisons liées à des accords sur les prix ou les marchés, des amendes sont possibles. Il n'en découle toutefois aucune obligation de solliciter une AMM pour un usage *off-label*.

Néanmoins, l'information scientifique existante pourrait toutefois être diffusée vers les médecins. En plus de générer des données probantes, le producteur pourrait être obligé de communiquer certaines informations à l'échelon européen (p.ex. données provenant d'études de pharmacovigilance ou d'autres recherches) à l'EMA, afin qu'elles puissent être reprises dans la notice ou dans un rapport d'évaluation public européen,[k] si ce n'est pas encore le cas.

En cas d'absence de données probantes ou de données négatives, l'utilisation *off-label* doit être mentionnée parmi les contre-indications dans la notice.

7e étape : Est-il possible de négocier les prix avec le détenteur de l'AMM d'une alternative autorisée ?

S'il existe une alternative autorisée plus chère et que le producteur du médicament utilisé *off-label* ne souhaite pas solliciter d'AMM, les autorités peuvent tenter de **négocier le prix de l'alternative autorisée avec le détenteur de l'AMM.** S'il existe des données probantes, le gouvernement pourra notamment invoquer le fait que le produit *off-label* (moins cher) est équivalent au médicament autorisé. L'issue de ces négociations sera déterminante pour les démarches ultérieures pouvant être entreprises par les pouvoirs publics :

- **Le détenteur de l'AMM accepte de baisser suffisamment le prix du médicament autorisé**. Si la valeur ajoutée des interventions n'est pas très différente, ceci suppose d'abaisser le prix au niveau de celui de l'alternative la moins chère. Dans ce cas de figure, le gouvernement devrait pouvoir récompenser le détenteur de l'AMM de l'alternative autorisée en cessant tout soutien financier à l'utilisation *off-label* du médicament non autorisé.
- **Le détenteur de l'AMM refuse de reconsidérer** le prix du produit autorisé ou les négociations ne permettent pas d'obtenir le résultat souhaité → passer à la 8e étape.
- Si les **alternatives autorisées disponibles ne sont pas plus chères** que le produit *off-label*, cette étape est superflue et on passera immédiatement à la 8e étape.

Nous tenons à souligner ici que les décisions des producteurs s'inscrivent dans une stratégie internationale voire globale de négociations sur les prix. Les négociations locales entre producteurs et officines hospitalières concernent en outre généralement plusieurs médicaments à la fois, sans compter que des hôpitaux distincts développent parfois une stratégie d'achats commune. Les mesures d'encouragement locales et isolées doivent donc être considérées dans ce contexte, ce qui explique qu'elles ne se soldent pas toujours par l'effet escompté.

8e étape : Options disponibles pour une intervention financière dans l'utilisation *off-label* d'un médicament

- **Convention art. 56**

  Dans l'attente d'une optimisation de la législation, le remboursement de certains médicaments *off-label* peut être réglé par une convention art. 56[21] (entre l'INAMI et des groupes de médecins). Une telle convention peut prévoir des exigences quant à la qualité et/ou l'utilisation du produit.

---

k Un rapport d'évaluation public européen (*European Public Assessment Report* ou EPAR) est préparé sur la base du rapport rédigé pour l'évaluation de la demande d'AMM, et publié sur le site de l'EMA.

- **À l'hôpital : un montant forfaitaire par patient atteint d'une pathologie donnée**

  Si l'utilisation *off-label* est scientifiquement étayée et présente un rapport coût-efficacité satisfaisant, les autorités peuvent prévoir une intervention financière pour la rendre possible dans la pratique. On peut par exemple prévoir une intervention forfaitaire (classe de remboursement F[l]) légèrement supérieure au prix de l'alternative (*off-label*) la moins chère, la marge générée par l'utilisation du produit bon marché étant alors utilisée par les hôpitaux pour couvrir celle du produit autorisé plus onéreux lorsqu'elle est justifiée/nécessaire (par exemple parce qu'un patient donné ne supporte que ce médicament).

  Le choix d'utiliser le médicament concerné reste toutefois entre les mains du médecin. Il est important qu'il informe le patient à propos de l'utilisation *off-label* du produit et qu'il obtienne son consentement éclairé. Il existe alors une responsabilité partagée du médecin et de son patient.

- **En ambulatoire ou en hospitalisation de jour : un remboursement par prestation, médicaments inclus**

  Dans le secteur ambulatoire, il devrait être possible de prévoir un remboursement par prestation couvrant à la fois l'honoraire au sens strict et le matériel utilisé (médicaments et autres). En pratique privée ambulatoire, le médecin pourrait alors par exemple payer le médicament au pharmacien – tout en restant, là aussi, responsable du choix du médicament le plus approprié.

  Si le gouvernement souhaite favoriser la transparence dans l'utilisation des produits, il devra prendre des mesures complémentaires nécessaires, comme p.ex. un enregistrement adéquat.

  Enfin, le gouvernement peut également stimuler l'élargissement des indications au travers de sa politique de remboursement. Comme nous l'avons déjà expliqué, les autorités peuvent demander au producteur **de réduire globalement le prix de son médicament** en cas d'extension de l'AMM, en partant du principe que cela lui permettra d'accroître son chiffre d'affaires. Dans la pratique, les producteurs retirent toutefois d'ores et déjà des revenus de l'utilisation *off-label* sans devoir consentir d'investissements supplémentaires. Une politique de prix qui ne pénalise pas l'extension des indications *et* qui favorise une transparence accrue de l'utilisation *off-label* pourrait encourager les producteurs à introduire des demandes d'extension.

Cet algorithme est-il conforme à la réglementation européenne ?

Soutenir l'utilisation *off-label* alors qu'il existe des alternatives autorisées revient à naviguer entre d'une part les intérêts de santé publique, où les aspects économiques jouent un rôle non négligeable en ces temps de disette budgétaire, et d'autre part un système réglementaire européen édifié en prenant en compte la nécessité de soutenir la recherche et le développement de nouveaux médicaments sûrs – ce qui est également un enjeu de santé publique. Faire la part des choses entre ces deux intérêts divergents et pourtant complémentaires est un délicat exercice d'équilibre.

Les États membres sont habilités à fixer eux-mêmes les priorités de leur politique de soins de santé pour autant qu'ils respectent la législation européenne en vigueur. Ils sont également libres de décider eux-mêmes à quelles fins ils consacrent les moyens publics disponibles. En outre, ils sont censés respecter le système actuel d'AMM. Le schéma ci-dessus peut les aider à parvenir à une utilisation *off-label* des médicaments qui soit à la fois sûre et efficace.

---

[l] La catégorie F est une classe de remboursement qui regroupe des médicaments d'importance vitale (érythropoïétines (EPO)) et des spécialités pharmaceutiques importantes d'un point de vue thérapeutique (médicaments utilisés dans la dégénérescence maculaire) auxquels est attribuée une base de remboursement reposant sur un montant fixe, l'éventuelle différence entre le prix appliqué et la base de remboursement ne pouvant pas être portée en compte au patient. http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/unmet-medical-need.aspx

Le schéma fait clairement primer la protection de la santé publique sur les considérations économiques et budgétaires. C'est également vrai pour les principales mesures qui y sont reprises :

- **Les essais cliniques financés par des moyens publics** rendent possible l'accès à des médicaments sûrs et permettent d'éviter de façon proactive une utilisation *off-label* nuisible et à grande échelle.
- **Le remboursement** de l'utilisation *off-label* n'est possible que si l'évaluation peut s'appuyer sur des preuves scientifiques cliniques et non-cliniques suffisantes (à comparer avec l'évaluation de la demande d'AMM). En présence de preuves insuffisantes ou défavorables à l'utilisation *off-label*, cet usage sera interdit ou limité à certains cas où il se justifie, ce qui garantit également une protection optimale de la santé publique. Le détenteur de l'AMM d'un produit autorisé est du reste impliqué à chaque étape. Une intervention financière des autorités dans l'utilisation *off-label basée sur les données probantes* ne sera envisagée que lorsque toutes les autres pistes auront été épuisées. En ce sens, la proportionnalité de la mesure est donc garantie.

Au final, la décision d'utiliser un médicament dans un cas individuel reste l'apanage exclusif du médecin, moyennant le consentement éclairé du patient. Les mesures proposées n'empêchent pas le patient de choisir l'option thérapeutique qui lui convient le mieux. Elles offrent au patient une chance de choisir un médicament en usage *off-label* sur la base des informations disponibles ou ainsi générées. Lors de tels choix thérapeutiques individuels, les considérations de coût peuvent aussi avoir une influence pour le patient. Comme signalé plus haut, dans certains cas où un médicament orphelin n'est pas remboursé (voir p.ex. l'usage *off-label* de la caféine Sterop à la place du Peyona), le patient peut choisir entre supporter lui-même les coûts engendrés ou (si nécessaire) choisir une alternative moins coûteuse.

RECOMMANDATIONS[m]

À l'AFMPS, au SPF Santé Publique et aux médecins prescripteurs

Diffusion d'informations générales

- **Les médecins devraient être informés à propos du cadre légal à l'intérieur duquel une prescription *off-label* est possible, afin qu'ils aient conscience que la prescription *off-label* est autorisée à condition :**
  - **qu'ils aient soigneusement évalué si l'utilisation *off-label* est indiquée dans les circonstances considérées (sur la base de preuves scientifiques cliniques et non-cliniques, de l'état du patient, des alternatives existantes, etc.) ;**
  - **qu'ils aient explicitement informé le patient de cette utilisation *off-label*, des alternatives possibles et des conséquences, et que le patient y ait donné son consentement éclairé.**
- **Les médecins devraient clairement mentionner dans le dossier médical du patient que le médicament a été prescrit *off-label*.**

Au Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

- **Le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) pourrait prévoir sur son site internet une fonction permettant la recherche de médicaments par indication, avec mention du prix et du remboursement. Les résultats scientifiques concernant l'utilisation *off-label* pourraient y être ajoutés.**

À l'AFMPS/l'EMA, à l'INAMI et aux associations scientifiques de médecins concernées

L'algorithme pour l'évaluation d'une utilisation off-label à grande échelle ou pour laquelle il existe une preuve potentielle d'efficacité et de sécurité devrait être appliqué.

Demande d'évaluation de médicaments utilisés *off-label*

<u>Si aucune alternative autorisée n'est disponible</u>

- **Lors de l'utilisation *off-label* d'un médicament pour lequel aucune alternative (autorisée) – même non-pharmaceutique – n'existe sur le marché belge, il convient d'abord de voir si un programme médical d'urgence, un programme compassionnel ou le programme *Unmet Medical Need* peuvent être utilisés, et si le producteur est disposé à faire appel à l'un de ces programmes. Une évaluation de ces programmes devrait être prévue.**

[m] Le KCE reste seul responsable des recommandations.

Si une alternative autorisée est disponible

- **En cas d'utilisation *off-label* croissante ou à grande échelle, tout *stakeholder* peut introduire auprès de l'AFMPS, ou auprès de l'EMA via l'AFMPS (en fonction de leurs compétences respectives), une demande d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de l'utilisation *off-label* du médicament concerné. Ceci devrait pouvoir se faire via une extension de la procédure de demande d'avis technico-scientifiques. Les associations scientifiques, l'INAMI et les autres parties concernées en fonction du domaine (p.ex. le Registre du Cancer) devraient y être représentés. Les résultats de ces évaluations devraient être rendus publics.**

Négociations sur les prix et financement étayés par des preuves

- **S'il existe des preuves satisfaisantes de la sécurité et de l'efficacité d'un médicament *off-label*, le producteur doit être encouragé à solliciter une AMM et éventuellement un remboursement de cet usage *off-label*. S'il n'est pas disposé à le faire, les autorités peuvent décider de prévoir un financement sur la base de la plus-value clinique.**
- **S'il existe une alternative autorisée mais plus chère, les négociations peuvent mener si nécessaire à une suppression des incitants à l'utilisation *off-label*.**
- **Il conviendrait de réévaluer la stratégie consistant à abaisser le prix global d'un médicament en cas d'élargissement des indications afin d'encourager les demandes d'extensions de l'AMM par les producteurs.**

Aux instances concernées à l'échelon européen

- **Tout producteur devrait pouvoir être obligé, lorsqu'il sollicite une AMM pour une indication donnée, de présenter dans le dossier toutes les informations publiques et celles dont il dispose concernant une utilisation *off-label*.**
- **L'élaboration d'une procédure d'évaluation et d'un soutien à une utilisation *off-label* responsable doit être inscrite à l'agenda du groupe de travail « *Safe and Timely Access to Medicines for Patients* » (STAMP).**

Agenda de recherche

- **Des procédures devraient être élaborées au niveau européen pour rendre disponibles, lors de la conception d'essais cliniques sur un usage *off-label*, les données de qualité et les données non-cliniques pertinentes détenues par le titulaire de l'AMM.**

COLOPHON

Titre :	Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments – Synthèse
Auteurs :	Celine Vannieuwenhuysen (EQUAL), Pierre Slegers (EQUAL), Mattias Neyt (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Irina Cleemput (KCE), Irm Vinck (KCE)
Coordinateur de projet et superviseur senior :	Sabine Stordeur (KCE)
Relecture :	Irina Cleemput (KCE), Raf Mertens (KCE), Carine Van de Voorde (KCE)
Rédaction synthèse :	Gudrun Briat (KCE)
Experts externes / Stakeholders :	Francis Arickx (RIZIV – INAMI), Lode De Bot (Vlaams PatientenPlatform), Marc Dooms (UZ Leuven), Els Geeraerts (FAGG – AFMPS), Heidi Goethals (Christelijke Mutualiteit), Denis Lacombe (EORTC), Stéphane Lejeune (EORTC), Greet Musch (AFMPS – FAGG), Leo Neels (CEO pharma.be jusqu'en 2012), Johan Van Calster (FOD Volksgezondheid – SPF Santé publique; CLIVAN), Martine Van Hecke (Test-Aankoop), An Vijverman (Dewallens & Partners Advocatenkantoor)
Validateurs externes :	Steffen Thirstrup (NDA Advisory Services), Hugo Robays (UGent), Peter Bogaert (Covington & Burling LLP)
Remerciements :	Lydie Meheus (Antikankerfonds), Thierry Christiaens (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutisch Informatie (BCFI)), Christiaan Van Hul (Onafhankelijke Ziekenfondsen), Yoeriska Antonissen (RIZIV – INAMI), Evelyn Macken (Onafhankelijke Ziekenfondsen), Claire Huyghebaert (Onafhankelijke Ziekenfondsen), Lies Grypdonck (RIZIV – INAMI), Luc Hombroeckx (KU Leuven), Sarah Koval (RIZIV – INAMI), Bruno Fonteyn (Avocat)
Autres intérêts déclarés :	Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Stéphane Lejeune (EORTC), Leo Neels (CEO pharma.be jusqu'en 2012) Propriétaire de parts de capital, d'options, d'actions ou d'autres instruments financiers : Peter Bogaert (parts dans plusieurs entreprises pharmaceutiques (mais aucune d'entre elles n'est mentionnée dans le rapport) de même que parts de marchés publics, certaines d'entre elles dans les entreprises pharmaceutiques dont certaines sont éventuellement citées dans le rapport), Johan Van Calster (CLIVAN sprl) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Hugo Robays (soins pharmaceutiques, pharmacie clinique et pharmaco-économie), Stéphane Lejeune (études EORTC) Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Peter Bogaert (associé au sein d'un bureau d'avocats qui formule régulièrement des avis pour des entreprises et organisations pharmaceutiques, dont certains concernent des utilisations off-label. Certaines de ces entreprises sont citées dans le rapport), Johan Van Calster (conflit possible à titre de conseiller), Leo Neels (présentations générales, non liées à un produit, pour des entreprises du secteur pharmaceutique).

	Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Hugo Robays (formation en Gestion des pharmacies hospitalières), Peter Bogaert (réalise régulièrement des missions au sujet de 'thématiques en sciences de la vie', frais de voyage occasionnellement remboursés), Leo Neels (présentations générales, non liées à un produit, pour des entreprises du secteur pharmaceutique) Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Hugo Robays (Vice-Président de la Commission de Remboursement des Médicaments), Steffen Thirstrup (exerce une fonction pour une entreprise de consultance dont certains clients appartiennent au secteur pharmaceutique), Els Geeraerts (relations internationales AFMPS), Francis Arickx (RIZIV - INAMI) Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Johan Van Calster (conflit possible à titre de conseiller)
Layout :	Ine Verhulst
Disclaimer :	• **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.** • **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.** • **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise).** • **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :	29 septembre 2015
Domaine :	Health Services Research (HSR)
MeSH :	Off-label use; Drug approval ; Jurisprudence ; Liability, legal
Classification NLM :	QV 771
Langue :	Français
Format :	Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal :	D/2015/10.273/80

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce.



Comment citer ce rapport ?

Vannieuwenhuysen C, Slegers P, Neyt M, Hulstaert F, Stordeur S, Cleemput I, Vinck I. Pistes pour mieux encadrer l'usage 'off-label' des médicaments – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 252Bs. D/2015/10.273/80.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

RÉFÉRENCES

1 European Commission, DG Health & Consumers, *Authorisation procedures for medicinal products*, http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures_en.htm

2 https://www.cm.be/binaries/GebruikGeneesmiddelenRusthuizen_tcm375-102111.pdf;

Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2009. KCE reports 111B (D/2009/10.273/28)

3 CJEU, 11 Avril 2013 Novartis v Apozyt (C-535/11) : http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=136142&pageIndex=0&doclang=nl&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=823401

4 Resolution du Parlement européen du 22 octobre 2013 au sujet du rapport de la Commission au Conseil sur base des rapports des États membres sur la mise en œuvre de la Recommandation (2009/C 151/01) du Conseil relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci.

5 CJEU, 29 mars 2012 Commission v. Poland (C-185/10):

http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=121168&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=823136 ; CJEU, 26 November 2002, Artegodan (T-74/00) : http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=47533&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=823270

6 CJEU, 11 juin 2015 Laboratoires CTRS v Commission (T-452/14)

7 Directive 85/374/CEE relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux (Product Liability Directive), *Pb. JO*. 210, 7 août 1985

8 Annexe à l'Arrêté Royal du 21 janvier 2009 portant instructions pour les pharmaciens, *M.B.* 30 janvier 2009

9 Art. 25§1 de l'Arrêté Royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée, *M.B*. 23 mars 1991

10 Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, *M.B*. 18 mai 2004

11 Loi du 25 mars 1964 relative aux médicaments, *M.B.* 17 avril 1964

12 Loi du 7 février 2014 Loi portant des dispositions diverses en matière d'accessibilité aux soins de santé, *M.B*. 25 février 2014 et Arrêté royal du 12 mai 2014 portant exécution des articles 25 et suivants de la loi relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, *M.B.* 19 juin 2014

13 Pour plus d'informations, voir : http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/fonds-solidarite/Pages/default.aspx#.Vea5CZe2q3M ; Guillaume P, Moldenaers I, Bulté S, Debruyne H, Devriese S, Kohn L, Pierart J, Vinck I. Optimisation du fonctionnement du Fonds Spécial de Solidarité. Health Services Research (HSR). Bruxelles: centre fédéral d'Expertise des Soins de santé (KCE). 2010. KCE Reports 133B. D/2010/10.273/44.

14 Pour plus d'information sur les catégories de remboursement et les chapitres, voir le site de l'INAMI : http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/Pages/liste-specialites-pharmaceutiques-remboursables-categories-remboursement.aspx#.Vea-4pe2q3M

[15] Arrêté royal du 12 mars 2012 modifiant l'AR du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, *M.B*.19 mars 2012

[16] Brian L. VanderBeek, MD, MPH; Sarah G. Bonaffini, BS; Liyuan Ma, MS Association of Compounded Bevacizumab With Postinjection Endophthalmitis JAMA Ophthalmol. Publié online le 13 août 2015. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.2556

[17] http://igz.nl/actueel/nieuws/offlabelvoorschrijvenvangeneesmiddelenkanalleenalsdatverantwoordgebeurt.aspx

[18] http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/avis_scientifique-technique/

Une procédure similaire existe également à l'EMA :
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl%3Dpages/regulation/general/general_content_000049.jsp%26mid%3DWC0b01ac05800229b9

[19] Van den Bulcke M, San Miguel L, Salgado R, De Quecker E, De Schutter H, Waeytens A, Van Den Berghe P, Tejpar S, Van Houdt J, Van Laere S, Maes B, Hulstaert F. Next generation sequencing gene panels for targeted therapy in oncology and haemato-oncology. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 240. D/2015/10.273/26.

[20] Neyt M, Christiaens T, Demotes J, Hulstaert F. Publicly funded Practice-oriented Clinical Trials. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 246. D/2015/10.273/53.

[21] Art. 56 §2,1° de la loi sur l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités, coordonnée le 14 juillet 1994, *M.B*. 27 août 1994 : le Comité de l'assurance peut conclure des conventions qui sont limitées dans le temps et/ou dans leur champ d'application et qui ont pour but d'accorder un remboursement pour des modèles spéciaux de prescription de dispensation et de paiement de soins de santé à caractère expérimental.