

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Obat *Off-Label*

a. Definisi Obat *Off-label*

Obat *off-label* adalah obat diluar indikasi yang tertera dalam label dan belum atau diluar persetujuan oleh badan atau lembaga yang berwenang atau jika di Indonesia adalah Badan POM, sedangkan di US adalah FDA (*Food Drug Administration*). Obat yang telah disetujui atau *approved* oleh FDA atau BPOM akan mendapat label *approved* yang berisi informasi tentang cara dan dosis penggunaannya berdasarkan hasil uji klinis. Peresepan atau penggunaan obat *off label* ini sangat umum sekali saat ini. Sebagian orang mungkin akan khawatir dengan maraknya dokter yang meresepkan obat *off-label* jika mengetahui bahwa obat *off-label* diluar persetujuan oleh badan yang berwenang (Dresser dan Frader, 2009).

Tujuan pemberian izin edar adalah untuk menjamin bahwa obat telah diuji keamanan, efikasi dan kualitasnya. Obat yang beredar ditujukan untuk orang dewasa memiliki izin yang menjelaskan indikasi khusus, dosis dan rute pemberian obat, atau disebut *on-label*. Namun demikian, beberapa obat yang digunakan untuk pasien dewasa tidak memiliki izin penggunaan pada pasien dewasa atau penggunaan diluar

ketentuan izin yang diberikan untuk obat, atau disebut *off-label* (Victor, 2007).

Ketentuan yang berlaku bahwa semua obat yang beredar harus memiliki izin untuk diedarkan atau izin penjualan, yang dikeluarkan oleh Badan POM. Seperti telah dijelaskan diatas sistem perizinan dirancang untuk menjamin bahwa obat telah diuji efikasi, keamanan dan kualitasnya. Perusahaan farmasi mengajukan permintaan izin edar obat dan dalam pengajuan dijelaskan indikasi, dosis, cara pemberian dan kelompok usia pasien yang akan menggunakan obat tersebut. Di dalam permintaan izin, informasi mengenai penggunaan pada pasien dewasa mungkin terbatas atau belum ada. Sebetulnya obat yang tidak diberi izin untuk penggunaan yang tidak dicantumkan pada labelnya tidak berarti obat tidak aman (belum dibuktikan keamanannya), kadang-kadang penggunaan *off-label* hanya dianggap sebagai ketidakpatuhan produsen obat terhadap izin yang diberikan (Victor, 2007).

Penggunaan obat *off-label* adalah penggunaan umum yang biasa digunakan untuk praktek klinik dan tersebar luas di seluruh dunia. Namun, penggunaan obat-obatan di luar indikasi dapat menyebabkan beberapa masalah. Bukti tentang penggunaan obat-obatan ini yang tidak sesuai indikasi sangat tidak disetujui, dan dokter memiliki sedikit informasi tentang bagaimana menggunakannya. Selain itu, penggunaan obat *off-label* dapat menyebabkan efek samping dan risiko yang

mungkin lebih besar daripada manfaat potensial. Masalah etika dan hukum yang berkaitan dengan promosi komersial penggunaan obat *off-label* ini juga telah meningkat (Danés, *et al.*, 2014).

Sejak tahun 2009, undang-undang Spanyol mengatur dan mengklasifikasikan ketersediaan penggunaan obat dalam situasi khusus, yaitu penggunaan obat-obatan dalam kondisi yang tidak disetujui, penggunaan obat harus diteliti dan penggunaan obat-obatan yang tidak dipasarkan di dalam negeri. Saat ini, hanya laporan dokter yang digunakan untuk membenarkan penggunaan obat *off-label* dan diperlukan persetujuan pasien. Namun demikian, meluasnya penggunaan obat *off-label* ini mungkin sering meningkatkan pemakaian obat, terutama di rumah sakit. Untuk menghindari risiko yang tidak beralasan dan efikasi biaya obat yang terbatas, *Catalan Health Service* telah menempatkan prosedur internal di tempat. Peraturan ini menyatakan bahwa komite obat dan terapi dari setiap rumah sakit perlu melakukan evaluasi dari semua kasus penggunaan obat *off-label* dalam situasi khusus, dan direktur medis dari setiap rumah sakit harus memberikan otorisasi individu untuk setiap pasien (Danés, *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian telah mengevaluasi penggunaan obat *off-label*, tetapi mereka sering berfokus pada kelompok-kelompok tertentu dari obat atau obat-obatan, seperti obat antikanker, rituximab, atau pada populasi tertentu, seperti anak-anak. Namun, sangat sedikit

penelitian yang telah mengevaluasi hasil klinis obat *off-label* dalam hal efektivitas dan keamanan serta biaya yang terkait (Danés, *et al.*, 2014).

Jika tidak ada bukti klinis yang mendukung penggunaan *off-label*, penggunaan tersebut tidak direkomendasikan. Menurut beberapa penulis, prinsip *Evidence Based Medicine* (EBM) yang diterapkan dalam membuat keputusan klinis tentang *off-label*, maka seharusnya terdapat etika dan hukumnya, bahkan dalam kasus ini sering timbul adanya dilema mengenai penggunaan obat *off-label*. Namun, telah ditemukan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* dan *unlicensed drug* dengan izin edar. Hal ini penting untuk pemegang izin edar dan pihak peraturan nasional dan internasional yang berwenang untuk memantau setiap masalah keamanan dan untuk mengambil tindakan yang tepat, serta untuk mengidentifikasi prioritas penelitian dan studi klinis untuk menyelesaikan pertanyaan penting tentang penggunaan *off-label* dan obat tanpa izin. Pihak berwenang harus menggunakan bukti klinis yang ada pada penggunaan *off-label* dan obat tanpa izin dalam pengambilan keputusan dan dukungan melakukan uji klinis yang ketat (Palcevski, *et al.*, 2012).

b. Klasifikasi Obat *Off-label*

Penggunaan obat *off-label* diklasifikasikan sebagai berikut:

1) *Off-label* usia

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia jika digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui. Parasetamol yang

diberikan kepada bayi prematur adalah salah satu contoh penggunaan obat *off-label* usia / berat (Kimland dan Odland, 2012; Pratiwi, *et al.*, 2013).

2) *Off-label* dosis

Informasi dosis merupakan hal penting dalam pengobatan karena profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap rentang usia individu berbeda-beda. Obat yang diberikan dengan dosis lain dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis (Pratiwi, *et al.*, 2013).

3) *Off-label* indikasi

Obat dikategorikan sebagai *off-label* indikasi jika digunakan diluar indikasi yang tertera pada leaflet (Kimland dan Odland, 2012).

4) *Off-label* kontraindikasi

Obat dikatakan termasuk kategori *off-label* kontraindikasi jika menimbulkan kontraindikasi saat diberikan kepada pasien yang usianya tidak sesuai dengan peruntukan obatnya (Pratiwi, *et al.*, 2013).

c. Contoh Penggunaan Obat *Off-label*

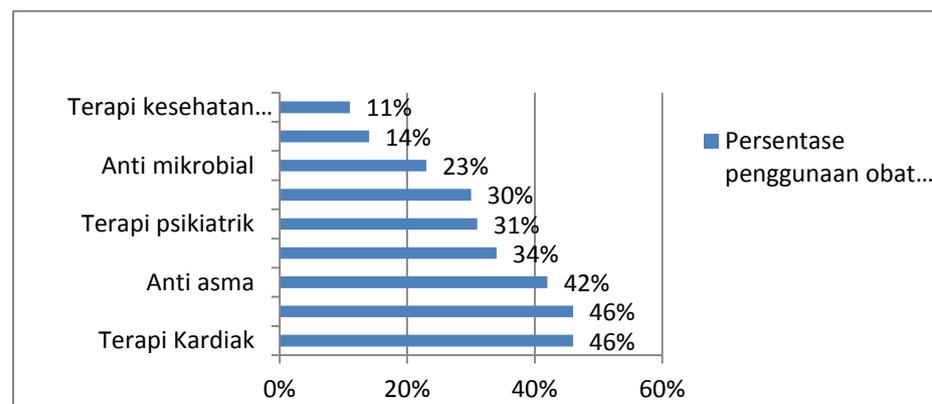
Berikut beberapa contoh obat *off-label* (AHFS, 2005):

- 1) Actiq (*oral transmucosal fentanyl citrate*), digunakan secara *off-label* untuk mengatasi nyeri kronis yang bukan disebabkan oleh kanker, meskipun indikasi yang disetujui oleh FDA adalah untuk nyeri kanker.

- 2) Carbamazepine, suatu obat anti epilepsi, banyak dipakai sebagai *mood stabilizer*.
- 3) Gabapentin, disetujui sebagai anti kejang dan neuralgia (nyeri saraf) post herpes, banyak dipakai secara *off-label* untuk gangguan bipolar, tremor/gemetar, pencegah migrain, nyeri neuropatik, dll.
- 4) Sertraline, yang disetujui sebagai *anti-depressant*, ternyata banyak juga diresepkan *off-label* sebagai pengatasan ejakulasi dini pada pria.

Banyak obat *off-label* yang akhirnya sudah menjadi *on-label*, seperti aspirin sebagai antiplatelet, sildenafil untuk disfungsi ereksi, magnesium sulfat untuk tokolitik pada preeklamsia, amitriptilin untuk neuropati pada kanker, dll.

Gambar 1 menunjukkan persentase penggunaan obat *off-label* yang tidak disetujui oleh regulator untuk beberapa kelas obat. Data tersebut diambil dari resep 160 obat yang biasa digunakan pada tahun 2001 di Amerika.



Gambar 1. Daftar obat *off-label* yang sering digunakan
(Sumber: *Archives of Internal Medicines*, 2006)

d. Alasan Penggunaan Obat *Off-label*

Alasan penggunaan obat *off-label* adalah kurangnya respon klinis pada pengobatan sebelumnya, intoleransi atau kontraindikasi dengan alternatif atau alasan lain seperti tersedianya obat yang disetujui sesuai indikasi atau pasien dengan pengobatan alternatif karena alasan klinis atau logistik (Danés, *et al.*, 2014).

Pengobatan *off-label* tidak selalu buruk dan merugikan, pengobatan ini sangat bermanfaat terutama ketika pasien telah kehabisan opsi dalam terapinya, misal dalam kasus kanker. *American Society Cancer* menyatakan bahwa pengobatan kanker sering melibatkan penggunaan obat kemoterapi *off-label*, hal ini disebabkan karena satu jenis obat kanker hanya disetujui untuk satu jenis kanker saja. Penggunaan obat kanker *off-label* secara kombinasi sering digunakan untuk terapi standar kanker (Dresser dan Frader, 2009).

Beta blocker adalah salah satu contoh obat *off-label* yang menguntungkan. FDA menyetujui obat ini digunakan sebagai terapi hipertensi, namun secara luas obat ini diakui oleh ahli kardiologi/jantung sebagai standar perawatan/terapi pada pasien gagal jantung (*heart failure*). Pada kenyataannya saat ini, beberapa *beta blocker* secara resmi telah disetujui oleh FDA sebagai standar perawatan/terapi pasien gagal jantung (Dresser dan Frader, 2009).

e. Ketentuan Secara Hukum

Dalam sejarah, terdapat banyak obat *on-label* yang dulunya ditemukan dan telah disetujui oleh FDA untuk suatu indikasi, namun pada perjalanan penggunaannya obat-obat *on-label* ini digunakan untuk indikasi baru (*off-label* indikasi) dan akhirnya setelah ada laporan hasil uji klinik yang memenuhi syarat oleh FDA, obat-obat ini dapat digunakan untuk indikasi yang baru dan menjadi obat-obat *on-label*. Sebagai contoh aspirin yang awalnya digunakan untuk antipiretika anak-anak dengan dosis kecil, saat ini banyak digunakan untuk antiplatelet untuk orang dewasa. Sildenafil yang awalnya digunakan untuk mengobati angina pektoris saat ini dapat juga digunakan untuk mengobati disfungsi ereksi sehingga menjadi obat *on-label*, namun sildenafil juga *off-label* untuk terapi *pulmonary hypertension*, dan masih banyak lagi contoh obat *off-label* lainnya (Klein dan Tabarrok,2004).

Obat-obat *off-label* ini beberapa sudah banyak diresepkan dan digunakan oleh dokter/klinisi dan sudah mulai menunjukkan hasilnya. Namun pabrik obat yang memproduksinya, terutama pabrik inovator belum mengajukan tambahan informasi indikasi baru dari produk obatnya. Jika sudah mengajukan ke badan regulasi yang berwenang, tentunya badan tersebut akan mengevaluasi hasil uji klinik yang diajukan bersama para pakar sesuai bidang keahliannya. Bila disetujui,

maka informasi indikasi baru bisa ditambahkan dalam brosur atau leaflet produk paten tersebut (Danés, *et al.*, 2014).

Di Indonesia semua obat yang beredar harus memiliki ijin untuk diedarkan atau ijin penjualan yang dikeluarkan oleh Badan POM. Sistem perijinan ini dirancang untuk menjamin bahwa obat telah diuji terhadap efikasi, keamanan dan kualitasnya. Pada prosesnya perusahaan farmasi mengajukan permintaan ijin edar obat yang akan dipasarkannya dan dalam pengajuannya itu dijelaskan usia pasien, indikasi, dosis dan rute pemberian dalam menggunakan obat tersebut. Informasi obat yang dimiliki perusahaan farmasi tersebut diberikan kepada masyarakat melalui brosur obat yang didalamnya berisi tentang informasi mengenai penggunaan obat (BPOM, 2009).

Peresepan obat *off-label*, tidak bisa dikategorikan sebagai peresepan yang melanggar hukum, tetapi bisa dikategorikan sebagai peresepan yang berisiko. Salah satu risiko adalah sangat sedikit data tentang efek samping, sementara efek samping sering terjadi pada penggunaan obat *off-label* (Anthony J, 2002).

Suatu studi di Swedia, melalui analisis pelaporan spontan, 112 pasien mengalami efek samping, 32% diantaranya merupakan kejadian yang serius. Kebanyakan disebabkan oleh penggunaan obat asma. Besarnya penggunaan obat *off-label* adalah 42,4% dan berkaitan dengan timbulnya efek samping yang serius, sebagian besar karena *off-label* kategori dosis dan usia (Cuzzollin L, 2003).

Alasan penggunaan *off-label* dikarenakan tidak cukupnya data farmakokinetik, farmakodinamik dan efek samping obat, terutama pada anak-anak dan ibu hamil. Sediaan obat dan informasi hasil penelitian klinik pada populasi anak-anak masih kurang, sehingga menyebabkan terjadinya penggunaan obat *off-label* pada pasien anak-anak. Informasi yang tidak spesifik tentang dampak obat pada anak-anak menjadi dasar pemberian obat pada anak dengan menggunakan data penelitian obat pada orang dewasa yang sudah ada, dikarenakan anak-anak memiliki daya metabolisme yang berbeda, maka respon terhadap obat juga berbeda. Alasan mengapa tidak dilakukannya penelitian klinik obat pada anak-anak diantaranya berkaitan dengan pasar atau *market* obat untuk anak-anak adalah pasar yang kecil sehingga investasi atau pembiayaan pada uji klinik ini tidak menguntungkan. Selain itu, penelitian klinik pada anak-anak cukup sulit dan tidak sesuai dengan etika dan moral penelitian (Suharjono,2009).

Di Indonesia kasus *off-label* masih banyak terjadi dan belum ada banyak penelitian yang memberikan data tentang masalah ini. Hal ini juga belum mendapat perhatian lebih dari pemerintah, terbukti dengan masih belum adanya peraturan ataupun undang-undang yang menetapkan tentang diperbolehkannya penggunaan *off-label* asalkan disertai dengan alasan yang valid. Peraturan-peraturan tentang *off-label*

seperti itu pada umumnya sudah ada pada negara-negara lain seperti Inggris, Skandinavia, Belanda dan negara lainnya (Suharjono, 2009).

Pemerintah pernah mengeluarkan peraturan melalui KEPMENKES No. 1027/Menkes/SK/IX/2004 yang menyatakan bahwa apotek melakukan pelayanan kefarmasian yang meliputi: pembuatan, pengolahan, peracikan, pengubahan bentuk, pencampuran, penyimpanan dan penyerahan obat atau bahan obat. Peraturan tersebut dapat berpotensi terjadi pada praktek-praktek kefarmasian yang *off-label* di apotek seperti meracik/menggerus tablet untuk dijadikan puyer atau dimasukkan ke dalam sirup untuk sediaan anak bahkan menggeruskan tablet atau kaplet untuk dijadikan sediaan salep dan krim (Depkes, 2004).

Berbagai hal yang telah disebutkan diatas menunjukkan masih minimnya perhatian pemerintah terhadap masalah *off-label* yang terjadi, berbagai peraturan yang dibuat juga hanya merupakan solusi jangka pendek pada negara berkembang seperti di Indonesia. Pemberian informasi obat yang tersedia pada masyarakat juga tidak semuanya benar, masih ada banyak informasi yang disembunyikan, sehingga promosi dari obat akan semakin maksimal. Melihat kondisi seperti ini, praktisi kesehatan harus lebih perhatian pada tanggung jawab mereka saat menggunakan obat *off-label*, dimana harus memiliki cukup informasi, pengetahuan atau pengalaman agar langkah

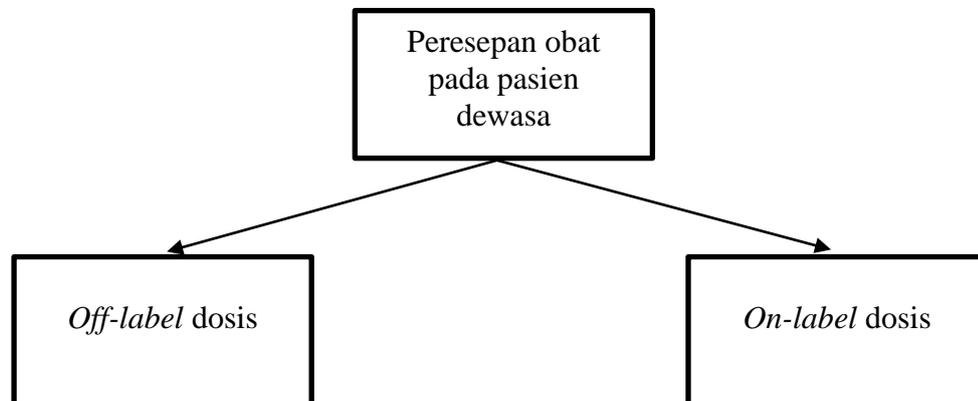
pemberian obat *off-label* lebih besar manfaat daripada resiko kerugiannya (Suharjono, 2009).

2. Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Rumah Sakit PKU Muhammadiyah awalnya didirikan berupa klinik sederhana pada tanggal 15 Februari 1923 di kampung Jagang Notoprajan Yogyakarta. Awalnya bernama PKO (Penolong Kesengsaraan Oemoem) dengan maksud menyediakan pelayanan kesehatan bagi kaum dhuafa'. Didirikan atas inisiatif H.M. Sudjak yang didukung sepenuhnya oleh K.H. Ahmad Dahlan. Seiring dengan perkembangan jaman, pada sekitar era tahun 1980-an nama PKO berubah menjadi PKU (Pembina Kesejahteraan Umat).

Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta merupakan rumah sakit tipe B, yaitu rumah sakit yang mampu memberikan pelayanan kedokteran spesialis dan sub spesialis terbatas. Rumah sakit ini didirikan di setiap Ibukota propinsi yang menampung pelayanan rujukan di rumah sakit kabupaten.

B. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

C. Keterangan Empirik

Adanya penggunaan obat *off-label* dosis pada pasien dewasa rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.