

Pertimbangan Etika untuk Penggunaan Obat *Off-Label*

Rianto Setiabudy^{1,2}, Julitasari Sundoro^{1,3}

¹Majelis Kehormatan Etik Kedokteran (MKEK) Pusat, Ikatan Dokter Indonesia, Jakarta

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

³The Indonesian Technical Advisory Group on Immunization Communicable Disease Control (ITAGI CDC)

Kata Kunci

etika, beban biaya, *off-label drug use*

Korespondensi

rianto.setiabudy@ui.ac.id

Publikasi

© 2024 JEKI/ilmiah.id

DOI

10.26880/jeki.v8i1.73

Tanggal masuk: 1 Januari 2024

Tanggal ditelaah: 1 Februari 2024

Tanggal diterima: 1 Maret 2024

Tanggal publikasi: 30 April 2024

Abstrak Penggunaan obat *off-label* (*off-label drug use*, OLDU) adalah cara penggunaan obat yang indikasinya, dosisnya, atau cara pemberiannya menyimpang dari apa yang disetujui oleh otoritas regulasi obat (untuk Indonesia ialah Badan Pengawas Obat dan Makanan, BPOM). Dalam praktik sehari-hari OLDU amat sering terjadi dan ini dapat membahayakan pasien karena risiko dan manfaatnya tidak diketahui dengan pasti. Praktik OLDU ini dapat dianggap etis kalau dilakukan untuk tujuan baik bagi pasien, dimintakan *informed consent*, dikonsultasikan dengan sejawat dokter yang kompeten, hasilnya dibuka untuk publik, dan bila hasilnya baik akan dilanjutkan dengan penelitian untuk memastikan keamanan dan manfaatnya. OLDU menjadi tidak etis kalau dilakukan dengan tujuan komersial dan hasilnya dirahasiakan agar dapat dimanfaatkan untuk keperluan pribadi. Sering juga terjadi praktik pengobatan *off-label* ini menimbulkan beban biaya berat bagi pasien tapi tidak ada manfaatnya.

Abstract *Off-label drug use* (OLDU) refers to the utilization of a medication in a manner that does not align with the label approved by the drug regulatory authority. This may entail deviations in indications, dosage, or route of administration, and is a widely prevalent practice in daily medical routines. However, OLDU is associated with increased harm to patients since its risk-benefit ratio is not fully understood. Nonetheless, the practice of OLDU is ethically acceptable if it is carried out in the intention to aid patients in a serious condition where all established medications have failed to work, the patient has given informed consent, and the case has been appropriately discussed with fellow physicians with similar competence. Furthermore, the outcome of the treatment should be made accessible to the public and followed by a clinical trials to ensure the safety and efficacy of the intervention if the result is encouraging. Obviously, OLDU is considered unethical if it is executed for commercial purposes and the result is kept confidential for private use, which often leads to an unnecessary financial burden on patients.

Penggunaan obat *off-label* adalah penggunaan obat di luar indikasi yang disetujui otoritas regulasi obat di suatu negara (di Indonesia ialah BPOM). Sebagai contoh penggunaan furosemid untuk menurunkan berat badan, suntikan vitamin C untuk mengencangkan kulit, prednison untuk menggemukkan badan, heparin untuk melisis trombus, dll. Praktik penggunaan *off-label* terjadi pada anak maupun dewasa di Indonesia.

Untuk setiap obat yang sudah mempunyai ijin edar, BPOM mewajibkan produsennya mencantumkan indikasi, cara pemakaian, dan dosis yang sudah disetujui BPOM. Ini berarti bahwa BPOM telah menimbang dengan

seksama risiko dan manfaat penggunaan obat itu dan menyetujui indikasi penggunaan tertentu untuk pasien pemakainya. Dengan demikian, jelas pada penggunaan obat *off-label* terdapat risiko yang lebih tinggi.

Berbagai indikasi yang diusulkan industri farmasi namun tidak disetujui oleh BPOM ini mungkin disebabkan karena:

1. Pertimbangan risiko manfaatnya belum pernah dinilai oleh BPOM karena data pendukungnya tidak ada, atau sudah pernah dinilai tapi hasilnya tidak konklusif. Sebagai contoh penggunaan isoprinosin untuk infeksi virus pada saluran nafas atas anak

2. Sudah dinilai dan efektivitasnya memang terbukti, tetapi pertimbangan risiko-manfaatnya tidak menguntungkan bagi masyarakat misalnya penggunaan misoprostol terminasi kehamilan pada fase dini.
3. Data uji klinis pendukungnya tidak disertai sertai metodologi yang mantap sehingga hasilnya tidak kokoh. Contoh jumlah sampel yang terlalu sedikit sehingga tidak mempunyai *power* yang cukup untuk mencapai kemaknaan statistik.
4. Penyakitnya langka sehingga sulit mengumpulkan pasien dalam jumlah yang cukup (*orphan drug*)

Pertimbangan Etika

Dari segi etika, suatu perbuatan dinyatakan baik bila memenuhi 3 syarat, yaitu: tujuannya baik, dikerjakan dengan cara yang baik, dikerjakan pada tempat, situasi dan kondisi yang sesuai

Pertanyaan mendasar terkait masalah ini ialah: Apakah penggunaan obat *off-label* itu etis atau tidak? Jawabannya tergantung dari beberapa hal berikut:

1. Niat dokter pelakunya. Jawabannya tergantung dari tujuan pelaksanaan pengobatan *off-label* itu. Kalau niatnya mencari upaya menolong pasien dalam keadaan mendesak di mana semua obat yang *established* sudah tidak memberi hasil, maka ini menjadi suatu perbuatan yang baik. Namun bila ini digunakan untuk motif komersial maka ini menjadi sesuatu tindakan yang tidak etis, bahkan dapat dianggap suatu tindakan penipuan.
2. Caranya. Kalau tujuannya memang tulus dan baik, dokter harus menjelaskan dengan baik dan lengkap kepada pasien mengenai ketidakpastian efektivitas dan toksisitas obat itu serta kondisi penyakit pasien. Bila pengobatan *off-label* itu mempunyai risiko yang berbahaya, tentu perlu semua ini juga harus dijelaskan dan dimintakan *informed consent* dari pasien yang bersangkutan. Masalah penggunaan obat *off-label* ini juga harus didiskusikan dulu dengan pakar yang sederajat pengetahuannya. Dan kalau

hasilnya ternyata bagus, ini tidak berarti pengobatan *off label* itu boleh diteruskan menjadi layanan rutin, tapi harus dijadikan topik penelitian agar dapat dipastikan keamanan dan efikasinya.

3. Situasi dan kondisi: Bila pemberian obat *off-label* yang dilakukan dalam kondisi darurat atau keadaan yang membahayakan pasien di mana berbagai pengobatan standar sudah tidak menolong, maka ini menjadi suatu perbuatan yang etis. Namun bila ini diberikan pada kondisi ringan atau sedang, maka ini memberi petunjuk kuat bahwa motivasi dokter yang memberikan obat itu adalah komersial dan merupakan tanda bahwa perilaku ini tidak etis.

Kalau kita simak penggunaan obat *off-label* yang banyak dipraktikkan sehari-hari dewasa ini di Indonesia maka kita mendapat kesan kuat bahwa dasarnya adalah komersial. Sebagai contoh dalam hidup sehari-hari ada banyak iklan promosi yang menawarkan layanan pengobatan *stem cell* untuk melawan proses penuaan (*anti-aging*), berbagai kelainan kulit, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, gagal jantung, penyakit Parkinson, dll. Ada juga yang disertai pemberian diskon atau harga promosi.

Penerapan yang etis berdasarkan Deklarasi Helsinki (butir 37) menunjukkan bahwa penggunaan suatu obat yang belum berbasis bukti ilmiah diperbolehkan bila memenuhi syarat sebagai berikut:

1. Berbagai obat standar yang diindikasikan untuk penyakit pasien sudah diberikan tapi hasilnya mengecewakan
2. Kondisi pasien dalam keadaan kritis
3. Pasien telah memberikan *informed consent* untuk pengobatan yang belum berbasis bukti ilmiah itu
4. Telah dilakukan konsultasi dengan para pakar dari keilmuan yang sama
5. Hasil pengobatan dapat diakses oleh ilmuwan lain
6. Bila hasil pengobatan itu baik, maka tidak boleh dijadikan prosedur terapi rutin, tapi harus dipastikan dengan penelitian

Contoh Kasus:**1. Kasus Dr. S**

Pada tahun 1979, di kota Pati, pasien perempuan, 28 tahun, datang berobat ke Dr. S karena menderita faringitis. Ia kemudian diberi suntikan streptomisin oleh dokter. Beberapa menit setelah itu pasien mengalami syok anafilaksis. Dokter coba menolong dengan memberikan suntikan kortikosteroid, lalu *delladryl* (antihistamin difenhidramin), dan adrenalin, tapi pasien meninggal dunia.

Suami almarhumah lalu mengajukan tuntutan hukum. Pengadilan negeri setempat memutuskan Dr. S. bersalah dan menjatuhkan hukuman yang amat ringan yaitu hukuman percobaan 3 bulan. Terhukum naik banding dan Pengadilan Tinggi di Semarang tahun 1982 memperkuat keputusan pengadilan terdahulu. Terhukum kemudian naik banding lagi, dan Mahkamah Agung (MA) pada tahun 1984 membatalkan keputusan Pengadilan Tinggi Semarang itu dan memutuskan bahwa terhukum tidak bersalah karena MA berpendapat bahwa dokter tersebut telah berupaya maksimal menyelamatkan nyawa pasien sesuai dengan kemampuannya dan sesuai dengan sarana yang tersedia setempat. Salah satu mantan petinggi Ikatan Dokter Indonesia sering menyebut kasus Dr. S sebagai contoh kriminalisasi terhadap profesi dokter. Benarkah demikian?

Kalau kita perhatikan Mahkamah Agung hanya menyoroti kecukupan tindakan pertolongan yang diberikan Dr. S pada waktu terjadi syok anafilaksis. Namun adakah MA juga mempertimbangkan bahwa pasien kehilangan nyawanya akibat tindakan pengobatan *offlabel*? Seorang pasien yang datang ke dokter dengan faringitis kemungkinan besar disebabkan karena infeksi virus atau bakteri. Tidak ada satu pun fakultas kedokteran di dunia ini yang mengajarkan mahasiswanya memberikan streptomisin untuk indikasi faringitis akut. Juga tidak ada satu pun buku ajar standar di dunia ini yang menganjurkan hal yang sama. Indikasi penggunaan streptomisin ialah untuk pengobatan tuberkulosis saja. Selain itu perlu juga dipertanyakan mengapa Dr. S merasa perlu memberikan suntikan

untuk pasiennya. Bukankan pemberian obat oral (yang diminum) sudah memadai? Jelas ini adalah contoh penggunaan obat *offlabel* oleh dokter yang harus dibayar dengan nyawa pasien. Jadi andaikata Dr.S sampai dijatuhi hukuman pidana oleh pengadilan, ini bukanlah tindakan kriminalisasi terhadap dokter, tapi penegakan prinsip keadilan untuk dokter yang menerapkan penggunaan obat *offlabel* secara tidak bertanggung jawab.

2. Prosedur Intra Arterial Heparin Flushing (IAHF)

Dalam bidang radiodiagnostik dikenal tindakan *digital subtraction angiography* (DSA) untuk mendiagnosis terjadinya sumbatan pada pembuluh darah pada organ tubuh tertentu, misalnya di otak pada waktu terjadi stroke. Dalam prosedur ini digunakan kateter yang dimasukkan melalui arteri femoralis lalu sampai di otak dilepaskan zat kontras yang dicampur dengan sedikit heparin untuk mencegah terjadinya bekuan darah di ujung kateter waktu kontras akan dilepaskan. Fungsi heparin di sini adalah untuk mencegah terjadinya bekuan darah (antikoagulan). Ini adalah indikasi yang benar untuk penggunaan heparin.

Dewasa ini di beberapa senter pengobatan di Indonesia melakukan praktik prosedur DSA seperti yang dijelaskan di atas tapi bukan untuk tujuan diagnostik, melainkan untuk tujuan terapeutik yaitu melisis trombus (melarutkan bekuan darah) yang sudah lama terjadi di otak. Inilah yang dikenal dengan IAHF atau dalam bahasa awamnya “cuci otak”. Ini adalah juga contoh penggunaan heparin secara *offlabel*. Praktik IAHF ini sudah bertahun-tahun dilakukan di Indonesia. Banyak dokter dan rumah sakit melakukan layanan ini karena terdapat aspek komersial di belakangnya. Dewasa ini praktik IAHF bahkan juga diterapkan terhadap indikasi lain, misalnya meningkatkan libido, penyakit Parkinson, dll. Semuanya tanpa didukung bukti penelitian.

Heparin ditemukan sudah lebih dari 100 tahun yang lalu. Pakar hematologi sedunia sudah sangat mengetahui bahwa heparin adalah suatu antikoagulan, bukan suatu zat trombolitik sehingga praktik IAHF yang lazim dikerjakan

di Indonesia ini tidak dikenal di negara lain. Di Indonesia telah terjadi korban jiwa akibat prosedur ini, namun hingga sekarang belum terjadi tuntutan hukum. Sampai sekarang Kementerian Kesehatan juga belum pernah mengambil tindakan terhadap prosedur medis yang melanggar etika ini.

3. Vaksin anti-pneumokokus PCV13 menurut label yang disetujui BPOM seharusnya diberikan 4 kali (3 kali pemberian vaksinasi dasar + satu kali *booster*). Namun di lapangan sering diberikan hanya 3 kali saja, mungkin untuk alasan penghematan. Vaksin fraksional IPV (untuk anti-polio) menurut label seharusnya diberikan 0,5 mL intramuskular atau subkutan, namun di lapangan sering diberikan 0,1 mL intrakutan.

4. Penggunaan obat anti-kanker juga sering terjadi dan menimbulkan masalah besar dari segi keamanan maupun pembiayaan. Sebagai contoh: Menurut label trastuzumab hanya diindikasikan untuk pasien kanker payudara bermetastasis dengan HER2 positif, namun di lapangan masih ada penggunaan obat ini pada pasien yang tidak diperiksa status HER2-nya. Pasien yang HER2-nya negatif jelas tidak mendapat manfaat obat ini tapi tetap mendapat efek sampingnya. Selain itu mereka juga harus membayar biaya obat yang amat mahal.

REFERENSI

1. US FDA. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs
2. Declaration of Helsinki, 2013
3. Kusmaryanto CB. Bioetika Fundamental, pp 23-24, Gramedia, 2022
4. Magalhaes J, Rodrigues AT, Rogue F, et al. Use of Off-Label and Unlicensed Drugs in Hospitalised Paediatric Patients: a Systematic Review. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 1-13
5. Andrade SRA, Santos PANM, Andrade PHS. Unlicensed and Off-Label Prescription of Drugs to Children in Primary Health Care: A systematic Review. J Evid Based Med 2020;13:192-300
6. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-Label Drug Use in Oncology: a Systematic Review of Literature. Clin Pharm Ther. 2017;42:251-58

KESIMPULAN

Penggunaan obat *off-label* banyak terjadi dalam praktik sehari-hari. Walaupun keamanan dan efektivitasnya tidak jelas, penggunaan obat *off-label* masih dapat dibenarkan secara etis kalau dikerjakan dengan tujuan yang baik dan cara yang benar sesuai dengan pedoman yang tercantum dalam Deklarasi Helsinki. Sangat disayangkan bahwa penggunaan obat *off-label* yang dijumpai sehari-hari di Indonesia banyak yang berlatar belakang kepentingan komersial.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan.