



바람직한 의약품 허가초과사용

이 상 무 | 건강보험심사평가원

Appropriate off-label drug use

Sang Moo Lee, MD

Health Insurance Review and Assessment Service, Seoul, Korea

After new drugs are introduced into an area of medical practice through the regulatory approval process, clinicians gain further experience using the drugs and amass real-world evidence regarding their efficacy. For these reasons, drugs can be prescribed in contexts extending beyond their labeled indication, dosage, or route because of unmet needs or additional benefits, such as cost-effectiveness. Off-label drug use (OLDU) is widespread in various clinical fields, especially in pediatrics, obstetrics, psychiatry, and oncology; however, the small amount of supporting evidence associated with increased adverse drug events has emerged as an important issue regarding OLDU. Nonetheless, OLDU has officially been allowed in South Korea by an announcement of the Ministry of Health and Welfare, a public announcement of the Health Insurance Review and Assessment Service for cancer drugs, and through submissions to the Health Insurance Review and Assessment Service by hospitals after receiving institutional review board approval. Despite these systems, the proper scope of OLDU has been a topic of debate. In order to improve the appropriateness of OLDU, a transparent system for evidence-based recommendations, conditional decision-making, and monitoring of adverse drug events should be established and organized in collaboration with existing systems to promote consistent decision-making.

Key Words: Off-label use; Drug-related side effects and adverse reactions; Evidence-based medicine; Patient safety

서론

의약품의 안전한 사용을 위해 세계 각 나라들은 국가주도의 인허가 및 관리체계를 갖고 있다. 탈리도마이드사건과 같

은 의약품과 관련된 비극적 사례들을 포함한 다양한 의약품의 효능과 안전성과 관련된 역사가 이러한 국가적 규제 시스템의 정당성을 말해주고 있다[1]. 미국의학원(Institute of Medicine)의 1999년 보고서에 따르면 의료의 과오로 인하여 미국에서 1년에 10만 명 정도의 환자들이 피할 수 있는 죽음에 이르렀는데 이러한 원인 중 하나가 약물의 부작용인 것을 감안해 보면, 허가단계뿐만 아니라 의료에 도입된 이후 사용에 있어서도 단순한 주의가 아닌 시스템적 접근이 필요해 줄을 말해 주고 있다[2].

의약품의 의료시장 진입과 시판 후 안전관리를 담당하는 식약처는 시중에 판매하는 의약품의 라벨에 효능·효과, 용

Received: January 14, 2018 **Accepted:** January 28, 2018

Corresponding author: Sang Moo Lee
E-mail: lsmlight@hira.or.kr

This article is not the official position of Health Insurance Review and Assessment Services, but the author's opinion.

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

법·용량 및 안전성에 관한 주의사항을 고지하도록 하고 있다. 이러한 규제 절차를 통해 의료현장에 도입된 후 의사들은 약물의 기전과 추가적으로 입증된 효능과 사용 경험을 토대로 허가사항범위 밖의 환자들에게도 사용하게 된다. 즉 약학의 영역에서 의학의 영역으로 전이가 일어나게 된다. 의약품이 의료의 영역으로 진입한 이후 식약처는 안전에 관한 사항은 주도적으로 관리하지만 외국의 유사한 규제기관과 마찬가지로 효능의 확대나 실제 의료현장에서 입증되는 효과에 대해서는 제약사가 그 적응증을 확대해달라고 요청하기 전에는 그 어떠한 일도 할 수 없다. 그런데 건강보험은 의약품 급여의 원칙에 있어서 허가사항 범위 내에 사용할 것을 규정하고 있어 허가초과사용에 관한 행정적 문제가 발생하게 된다. 심지어 인정되지 않은 허가초과사용은 불법적인 진료로 여겨져 꼭 사용하여야 할 환자들에게 필요한 약을 처방할 수 없게 되는 일도 발생해 지난 십여 년간 이 문제로 많은 논란이 있었다. 이에 국가적으로 바람직한 허가사항초과 의약품 사용을 어떻게 인정하며 관리할지에 대하여 논하고자 한다.

의약품 허가초과사용의 정의

의약품의 규제정책이 도입된 이후로 의약품 인허가 관점에서 ‘비승인의약품’이란 용어가 생겼고 시장 사용이 허가된 의약품 중 허가된 사항 이외로 사용되는 경우를 지칭하는 ‘의약품 허가초과사용’이라는 용어가 사용되고 있다[3]. 의약품 허가초과사용은 규제기관이 승인하여 해당 의약품의 제품에 고지하는 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 이외의 사용으로 정의되는데, 즉, 허가된 사용 적응증, 용량, 요법, 투약경로, 금기사항을 벗어난 모든 사용을 말한다[4].

의약품 허가초과사용이 발생하는 이유

규제기관의 인허가를 위한 임상연구를 계획할 때, 일반적으로 신약이 해당 환자군에 유효한 작용을 할 수 있을지를 알아보기 위해 효과를 가장 잘 나타내 보일 수 있고 위해

는 가장 적게 나타날 수 있는 환자군을 대상으로 이상적 환경 하에 임상시험을 하도록 설계하게 된다. 이를 위해서 임상시험에 포함할 군과 배제할 군을 명시하며 임상연구 과정 또한 엄격하게 관리하여 진행하게 되고 이러한 이상적 환경 하에 얻어진 결과를 효능이라고 부른다. 일반적으로는 중증의 환자나 동반질환이 있는 환자들, 소아, 임신부, 고연령층 등의 경우 배제 대상에 들어가게 되고 제한된 포함기준에 있는 환자들에 대해서만 사용가능하도록 라벨에 구체적으로 명시될 경우 그 외의 경우는 허가초과 대상이 되게 되는 것이다. 미국에서 보고된 연구에서는 소아과의 경우 퇴원 환자의 79% 가량이 한 가지 이상의 허가초과 의약품을 처방 받았고[5], 프랑스의 연구에서는 소아과 외래에서 한 가지 이상 허가초과 의약품을 처방받은 예는 56%에 달한다는 보고가 있었다[6]. 영국에서 연구된 보고에 따르면 산부인과 영역에서는 약제 종류로 볼 때 산모에게 처방된 약제 중 83%의 약제들이 허가초과나 임신부에 사용주의 또는 금기인 약제들이었고 1%에서는 허가되지 않은 약제의 사용되었다[7]. 미국의 경우에 대한 보고이긴 하지만 전체 약물처방의 21% 정도가 허가초과사용인 것에 비해[8] 소아과 영역과 산과 영역의 환자에 허가초과사용률이 높은 것은 일반적으로 임상연구 당시 배제대상이 되는 것을 고려해 보면 당연한 결과일 것이다.

또한 대상질환에 있어서도 임상시험에 들어간 질병군에서만 허가되는 것이 대부분이므로 그 외 질환들에 사용하게 될 경우에는 허가초과사용이 되게 된다. 여포형 림프종 치료목적으로 도입된 항암제 말테라(성분명 rituximab)의 경우를 보면 B림파구에 대한 항체로 개발된 키메라 생쥐 단클론 항체이다. B세포 소실 효과로 인해 시장 진입 후에도 처음에는 허가초과이었지만 류마티스성관절염 같은 자가면역질환에 임상시험을 거쳐 세계 각국의 규제기관에 추가적으로 허가를 받아 정식으로 임상에 사용하게 되었다. 이에 반하여 특발성막성신증, 시신경척수염, 눈간대성근경련 및 중증근 무력증 환자 같은 경우 약물 작용기전을 고려해 기존치료에 반응하지 않는 환자들에 대해 사용을 시도해 보았고 반응을 보인 일부 사례들을 학회나 학술지를 통해 발표하면서 동료 의사들에게 의학적으로 그 사용에 대해 점차 인정을 받기 시

작하였으며 때로는 전향적인 추가적인 임상연구를 통해, 때로는 사용한 사례들에 대한 후향적 결과 분석을 통해 그 사용의 정당성이 확보되어 심지어는 임상진료 지침이나 교과서에서 치료법으로 권고되게 되었다. 하지만 이들은 흔한 질환이 아니므로 제약회사입장에서 규제기관의 정해진 절차에 따른 임상시험을 추가 시행하여 허가사항 내 적응증을 확대할 동기를 갖지 못하고, 여전히 해당 질환에 관해서는 허가초과사용의 범주로 남아있게 된다.

연령관련황반변성의 치료에 사용되는 혈관내피세포성장저해제가 또 다른 좋은 예이다. 아바스틴(avastin)은 진행성 고형암의 치료에 사용되도록 고안된 항암제이나 혈관형성저해 작용기전으로 인해 시력손실을 가져올 수 있는 연령관련 황반변성 환자 한 명에 사용하게 되었고 매우 효과적인 결과를 관찰하여 이를 보고하게 된다. 이후 많은 안과 의사들이 이 약제를 사용하게 되면서 그 효과가 점차 입증되어 Food and Drug Administration (FDA)에 적응증을 받은 루센티스(lucentis)라는 약제가 시장에 진입하였지만 여전히 안과 의사들이 선호하는 약제는 아바스틴이었다. 아바스틴과 루센티스는 동일한 제약회사에서 판매하는 약이지만 루센티스의 가격이 훨씬 비싸므로 제약회사는 동 상병에 대한 아바스틴의 인허가임상시험을 추가로 진행하지 않았다. 제약회사에는 아무런 이득이 없기 때문이었다. 하지만 공익적 연구비로 진행된 연구자주도 임상연구인 단일 맹검 비열등성 임상시험에서 아바스틴은 루센티스와 동등한 효과가 입증되었고[9], 미국 안과학회에서는 신생혈관생성형의 연령관련황반변성의 첫 치료로 루센티스와 함께 허가초과사용으로 아바스틴도 사용할 수 있는 약물로 권고하였고[10], 2006년 루센티스가 허가되었지만 2015년에도 훨씬 저렴한 아바스틴이 삼출성 연령관련황반변성 치료에 미국에서 가장 많이 사용하는 약제임을 교과서에서도 언급하고 있다[11].

신약개발이 활발하고 기존의 치료가 불완전한 암질환에서도 허가초과사용이 빈번하게 일어나고 있다. 13~71%의 암환자가 적어도 한 가지 이상의 허가초과의약품으로 치료받게 되는데[12] 어떤 특정 암종에 허가가 국한된 경우 다른 암환자가 기존의 치료에 반응하지 않았을 때, 즉, 미충족 필요가 있는 경우, 사용하지 못할 이유가 없지 않는 한 임상상의사

들은 일반화하여 약물을 사용하게 된다. 또한 암치료의 특성상 병용요법을 시도하게 되는데 이 과정에서 허가초과사용이 발생하게 된다[13].

만약 의약품을 허가 이외에는 사용하지 못하게 할 경우, 수많은 교과서적 치료방법들이 환자들에게 적용되지 못하게 될 것이다. 실제 임상 의사들은 의약품을 사용할 때 규제기관의 허가사항을 참조하기 보다는 교과서나 임상 논문 및 학술대회 발표 등을 참고로 하여 진료에 임하기 때문에, 대다수의 경우 허가초과사용 여부에 대한 인식이 없을 수 있다. 미국에서 진행된 설문조사에 의하면 22개의 약과 그 사용 목록을 놓고 FDA 허가 여부에 대하여 물었을 때 평균 점수가 55%로 허가사항에 대한 인지정도가 낮은 것을 볼 수 있었으며 이 상황은 우리나라도 크게 다르지 않을 것이다[14].

의약품 안전과 허가초과사용

다양한 임상 분야에서 의약품의 허가초과사용이 필요하고 환자들에게 도움을 주는 것은 틀림없지만 과학적 근거에 의해 지지되는 사용은 30% 정도에 불과하며, 근거가 부족한 상태에서 사용되는 비율은 특히 정신과, 감염병, 고혈압 및 알레르기질환에서 높다는 보고가 있다[8]. 캐나다에서 이루어진 4만6천21명의 환자에서 처방된 151,305개 약제들에 대한 분석을 보면 11.8%인 17,847건의 허가초과사용이 있었고 허가초과건 중에 19% 정도가 강한 과학적 근거를 바탕으로 처방된 경우였다. 이 연구에서 총 3,484건의 약물이상사례가 발생하였는데 허가사항 내 사용의 경우보다 근거가 부족한 허가초과사용의 경우 1.7배 정도 약물이상사례 발생이 높았으나 과학적 근거가 있어 사용한 의약품 허가외사용의 경우는 허가내사용과 차이가 없었다[15]. 이 연구에서 사용된 '강한 근거'는 허가초과사용에 효과가 있고, 허가초과사용의 적응증이 되는 환자들 대부분에게 권고되며, 최소한 하나 이상의 무작위대조군임상시험에서 효능이 있는 경우로 정의하였다. 이 연구결과를 통하여 볼 때 의학적 근거가 일정 수준 이상인 경우는 허가 내 사용과 안전성 측면에서 차

이가 없으므로 해당약품이 주는 이득이 크다면 다른 제한 없이 의료현장에서 사용될 수 있도록 하는 것이 바람직하겠다는 생각을 할 수 있다.

외국의 사례

의약품의 규제 정책의 국제적 표준을 제시하는 미국의 사례를 보면 의약품의 허가초과사용은 불법적이지 않으며, FDA는 임상연구목적으로 사용 시 피시험자 보호 측면에서 엄격한 평가를 요구하나 일상적인 임상에서 허가초과사용에 대해 규제하지 않고 있다. 즉 허가초과사용이 의학적 판단의 문제라는 관점을 갖고 있다. 다만 제약회사가 허가초과사용에 대해 홍보할 수 없도록 규제하고 있다. 메이요 클리닉의 Wittich 등[4]은 의약품 허가초과사용이 의학적 표준에 맞는 것인지 점검을 위해 해당 의약품 자체는 규제기관의 허가를 통과 한 것인지, 허가초과사용이 동료심사를 거친 것인지, 치료에 의학적으로 필요한 것인지, 그리고 실험적인 것은 아닌지에 대한 질문을 던져볼 것을 권하고 있다. 메디케어는 암질환에 사용되는 약제의 경우 1993년 미의회는 법에 명시된 약품전 중 하나에 명시된 경우나 두 편 이상의 동료심사 학술지에서 사용을 지지하는 경우에 급여할 수 있도록 법제화 하였다. 법에 명시된 약품전은 ‘American Hospital Formulary Service-Drug Information’를 포함한 세 가지였는데 메디케어가 적절한 의약품전 목록을 승인하도록 권한을 부여받아 최근 세 가지가 더 추가 되었다. 상기 약품전에 없는 경우는 2008년 기준으로 26개의 동료심사가 이루어지는 학술지에 게재된 경우 급여를 고려할 수 있도록 하였다[16].

유럽의 경우 각 나라마다 상황은 다르나 일반적으로는 사보험에서는 허가초과의약품 사용이 비교적 수월한 편이며 공적보험에서는 다소 까다로워 중증 혹은 생명을 위협받는 질환에서 다른 대안이 없을 때, 치료결과를 기대할만한 합리성이 있는 경우에 한하여 제한적 사용을 허용하고 있다[6]. 영국의 경우 약물 인허가 책임을 지는 정부 규제기관인 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency와 의료법상 환자보호 및 의사 교육 관리감독기관인

General Medical Council은 공히 환자의 특별한 필요에 따라서 의학적인 이유로 허가초과사용을 할 수 있다고 공식적으로 명시하였고 허가범위 내 사용으로 환자의 필요가 충족되지 못할 경우 필요할 수 있다고 지적하면서 그 사용의 책임은 처방권자와 약사가 공히 지도록 하며 병원의 경우 다학제팀으로 구성된 처방집 위원회를 통해 그 책임이 수행될 수 있다고 지적하고 있다. 이 모든 책임 있는 자들은 약물부작용에 대해 면밀히 추적관찰할 것을 요구하고 있다[3]. 프랑스는 2012년 ‘잠정사용 권고(temporary recommendations for use)’로 불리는 허가된 이외로 처방되는 약제사용에 대한 경과적 규제 정책을 만들었는데 한시적으로 사용하도록 허락함으로써 추후 이득과 위해에 대한 평가를 할 수 있도록 정보를 수집하며 최대 3년간 기간을 정하고 제약회사에게 허가초과처방에 대한 컨트롤 책임을 부과하였다. 이러한 잠정사용 권고는 모든 약에 대해 한 번의 기회가 주어지며 그 적응증으로 보험 급여될 권리를 가질 수 있다[17].

호주의 경우 미국과 마찬가지로 허가범위 내 사용이 환자의 필요를 충족시켜주지 못할 때 허가초과 외 의약품 사용은 불법적이지 않으며, 이러한 사용이 호주의 의약품 규제기관인 Therapeutic Goods Administration의 규제 하에도 있지 않으나, 제약회사는 허가초과외사용에 대하여 판촉활동을 할 수 없도록 규정하고 있다. 처방의는 전문가로서 각 환자의 개인의 상황에 맞게 적절성을 판단하여 사용할 것이 요구된다. 그 적절성 판단에 대한 공식적인 규정은 없으나 주정부지원 독립단체인 New South Wales Therapeutic Group은 전문가 합의권고문을 발표한 바 있는데 허가초과사용으로 인한 해로움을 능가하는 이득이 있다는 것에 대한 높은 수준의 양질의 근거가 있다면 일반적인 허가초과사용이 정당화 될 수 있고, 그렇지 않아 낮은 수준의 근거 밖에 없으나 중증 또는 드문 질환이거나, 대체할 다른 치료법이 없거나 허가 내 의약품이 품질 등의 이유로 사용할 수 없는 경우 예외적으로 그 개인에 한한 사용이 정당화 될 수 있으며, 그 외 합의된 사전계획서에 따른 근거창출조건부로 사용할 수 있고 이 외 사용은 정당화되지 못한다고 권고하고 있다[18].

Table 1. Recent off-label drug use allowance system in South Korea

Category of allowance		Available organization	Coverage status
Notice of MOHW		All hospitals	Coverage in most cases, some 100% OOP
Severe disease (cancer)	Public notice of HIRA	All hospitals	Coverage in almost all
	Pre-request regimen	Requesting hospitals only (multidisciplinary team approval required)	100% OOP
Other drugs		Requesting hospitals only (IRB approval required)	Uncovered

MOHW, Ministry of Health and Welfare; OOP, out of pocket; HIRA, Health Insurance Review and Assessment Service; IRB, institutional review board.

우리나라에서 허가초과의약품사용

국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 중 요양급여의 적용기준 및 방법에 따르면 의약품은 식약처 허가사항 범위 내에서 사용해야 하고 ‘진료상 반드시 필요한’ 경우 보건복지부장관의 고시에 의해 허가초과사용을 할 수 있고, 중증환자에게 처방·투여하는 약제의 경우는 건강보험심사평가원장의 공고로 허가초과사용이 가능하다. 현재 중증환자의 경우 암질환 분야에서만 활발하게 활용되고 있다. 그 외 일반약제들의 허가사항외의 사용의 경우 비급여 사용은 보건복지부 고시 제2010-43호에 의거하여 대체가능한 약제가 없거나 사용할 수 없는 경우 혹은 대체가능한 약제에 비해 비용효과적이거나 부작용이 적고 효과가 더 높을 것이 기대될 경우 해당 요양기관의 장이 임상시험심사위원회(institutional review board, IRB)의 심사를 거쳐 건강보험심사평가원장에 승인을 신청하도록 하고 있으나 해당 요양기관은 의약품임상시험실시기관으로 한정되어 있다. 심사평가원이 사용을 승인한 경우 식품의약품안전처에 통보하도록 되어있고 식품의약품안전처에서는 안전성, 유효성이 인정되지 않을 경우 심사평가원에 사용 중지 요청을 할 수 있게 돼 있다.

우리나라의 현행 허가초과사용의 종류를 정리하면 Table 1과 같다. 다소 복잡하게 다양한 제도가 운영되고 있으나 업무 범위외의 사안이 IRB에 부과된 것과 IRB가 없는 기관에서는 적용대상이 되지 못한다는 점 등으로 허가초과사용에 대한 임상현장의 필요가 충분히 반영되지 못하고 있다

는 임상 의사들의 요구가 있다. 반면 국회 등을 통하여 허가초과사용을 엄격히 규제하라는 요구도 상존하고 있고 환자 단체들은 사용허가 요구의 목소리를 높이고 있어 좀 더 합리적인 허가초과사용의 기전이 필요하며 시장에 진입한 의약품의 허가외사용에 대한 결정은 건강보험권내에서 이루어지는 것이 절차적으로 타당하다. 그러나 이러한 결정이 제약사들의 추가 임상연구를 통한 기존

의 규제기관을 통한 적응증 확대 기전에 영향을 주는 것은 바람직하지 않고, 근거가 적은 경우 의약품이상사례 발생이 높은 점, 결과의 일관성을 보기 위해서는 적어도 두 편 이상이 별개의 임상연구의 뒷받침이 필요한 점, 이해관계에 따라 결과에 영향을 줄 개연성 존재하는 점[19,20] 등을 감안하여 허가초과의약품사용의 이득과 해로움을 고려하여 다음과 같은 근거에 기반한 급여 인정의 일반 원칙을 다음 첫째와 둘째 항을 모두 만족하는 경우로 제안한다.

첫째로, 효능, 효과를 입증할 의학적 근거가 있어야 한다(다음 중 한 가지 이상 만족할 경우). 양질의 무작위대조군 임상시험 결과 2편 이상에서 위해를 상회하는 이득이 증명된 경우, 두 편 이상의 양질의 전향적코호트연구들에서 일관적이며 효과의 크기가 중등도 이상이라고 판단될 경우, 여러 편의 양질의 관찰적 연구에서 효과의 크기가 매우 크며 일관성이 있는 경우(1-3항에서 각 항의 해당 연구문헌이 2편만 존재할 경우, 모두 해당 의약품과 이해관계가 없는 연구이어야 하며 연구문헌의 질과 효과의 크기에 대한 판단은 임상진료지침 제작의 국제표준을 제시하였으며 의학계에서 보편적으로 사용되고 있는 GRADE [the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation]의 지침을 따를 수 있다[21]).

둘째로, 의학적 표준으로 인정되어야 하며 교과서, 임상진료지침, 및 동료심사 학술지의 종설에서 일관성 있게 권고되는 경우를 의학적 표준으로 간주할 수 있다.

상기 기준이 충족된다면 일반적으로 모든 요양기관에서 해당 의약품을 사용할 수 있도록 하고 추후 건강보험 및 제

약사 등의 다양한 재원으로부터 임상연구기금을 조성하여 불확실성이 존재하는 의약품에 대한 레지스트리를 구축하여 근거창출조건부급여의 형태로 한시적으로 사용하고 일정기간 경과한 후 재평가하는 기전을 구축할 것을 제안한다[22].

결론

임상적으로 환자의 필요가 충족되지 못하거나 허가초과의약품 사용이 더 비용효과적인 경우 의약품 허가초과사용이 필요하게 된다. 외국에서는 이러한 사용을 불법으로 간주하지 않고 있으나 실제로 근거가 불충분한 채 사용되는 경우도 많고 그런 경우 의약품이상사례 발생률이 더 높은 것도 사실이다. 따라서 적절한 관리체계를 갖고 허가초과의약품사용이 임상현장의 필요에 맞게 이루어질 수 있도록 사회가 도와야 한다. 허가초과사용의 문제는 성격상 규제기관이 주도로 해결하기는 힘들고 의약품을 허가범위 내 사용하도록 규정하는 건강보험권 내에서 해결해야 할 문제이다. 근거에 기반한 허가초과사용의 사용 적절성을 위해 명료한 국가적 기준이 마련되길 바란다.

찾아보기말: 허가초과사용; 의약품이상 사례; 근거기반의학; 환자안전

ORCID

Sang Moo Lee, <https://orcid.org/0000-0002-8369-433X>

REFERENCES

1. Park BJ. Policy for drug safety and its impact on the patient safety. *J Korean Med Assoc* 2012;55:816-818.
2. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
3. Sutherland A, Waldek S. It is time to review how unlicensed medicines are used. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1029-1035.
4. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012;87:982-990.
5. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, Hyman D, Jenkins K, White ML, Levy FH, Levin JE, Bertoch D, Slonim AD. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:282-290.
6. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:537-546.
7. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract* 2010;18:226-229.
8. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021-1026.
9. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-335.
10. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous PPP Panel. Age-related macular degeneration PPP: updated 2015 [Internet]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>.
11. Leung LS, Zarbin MA, Rosenfeld PJ, Toy B, Martin DF, Blumenkranz MS. Pharmacotherapy of age-related macular degeneration. In: Schachat AP, Sadda SR, Hinton DR, Wilkinson CP, Weidemann P, editors. *Ryan's retina*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2018. p. 1373-1422.
12. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:251-258.
13. Mellor JD, Van Koeveerden P, Yip SW, Thakerar A, Kirsas SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J* 2012;42:1224-1229.
14. Chen DT, Wynia MK, Moloney RM, Alexander GC. US physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for commonly prescribed drugs: results of a national survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:1094-1100.
15. Egual T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016;176:55-63.
16. Recent developments in medicare coverage of off-label cancer therapies. *J Oncol Pract* 2009;5:18-20.
17. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med* 2012;367:1279-1281.
18. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 2006;185:544-548.
19. Friedman LS, Richter ED. Relationship between conflicts of interest and research results. *J Gen Intern Med* 2004;19:51-56.
20. Riaz H, Raza S, Khan MS, Riaz IB, Krasuski RA. Impact of funding

source on clinical trial results including cardiovascular outcome trials. *Am J Cardiol* 2015;116:1944-1947.

21. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Akl EA, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:151-157.
22. Park S, Lee SM. Evidence-based healthcare and the need of conditional decision. *J Korean Med Assoc* 2011;54:1319-1329.