

Predictores del uso *off-label* de rituximab en pacientes adultos: un estudio piloto

Augusto Ferraris, Nicolás Tentoni, Alejandro Gabriel Szmulewicz, Nicolás Meyer, María Agustina Arslanian, Guido Iglesias y Federico Angriman

RESUMEN

Introducción: comprender los factores que condicionan el uso *off-label* de los agentes monoclonales es crucial para su utilización racional. El objetivo de nuestro estudio fue describir la prevalencia de uso *off-label* de rituximab y los factores médicos, clínicos y socioeconómicos que se vinculan con dicha práctica.

Métodos: estudio de corte transversal retrospectivo. Incluimos pacientes adultos con una primera indicación de rituximab entre 2010 y 2016. La exposición primaria fue definida como el momento de la pérdida de patente de rituximab. Otros factores considerados fueron el diagnóstico de base y las comorbilidades, así como también datos referentes a los médicos tratantes. El evento primario fue la prevalencia de prescripción *off-label* de rituximab. Utilizamos un modelo de regresión logística para estimar la asociación entre el tiempo y el evento primario.

Resultados: de 160 pacientes adultos que iniciaron tratamiento con rituximab y fueron potencialmente elegibles se tomó una muestra aleatoria; 22 de ellos fueron incluidos en el análisis final. La prevalencia de uso *off-label* fue del 30,4% (IC 95%, 13,9 a 54,9%). No evidenciamos un cambio en el patrón de prescripción de rituximab asociado al tiempo de caída de la patente. El único factor predictor de dicho uso fueron las internaciones previas (7 vs. 1, $p = 0,04$).

Conclusión: el uso *off-label* de rituximab es frecuente en nuestra población. Futuros estudios deberían estar dirigidos a determinar los factores asociados a esta práctica, así como a estimar el impacto en términos de eficacia y potencial toxicidad en esta población.

Palabras clave: rituximab, prescripción, *off-label*, factores predictores.

OFF-LABEL USE OF RITUXIMAB AND ASSOCIATED FACTORS IN ADULT PATIENTS: A PILOT STUDY ABSTRACT

Background: the description of those characteristics that are associated with the off-label use of monoclonal antibodies remains paramount if we are to maximize the rational use of available resources. Our main objective was to describe the prevalence of off-label use of Rituximab, in addition to its associated factors (for example, prescribing physician and patient's clinical and socioeconomic characteristics).

Methods: we designed a retrospective cross-sectional study which included patients starting treatment with Rituximab between 2010 and 2016. Our main exposure was the time when Rituximab's patent expired. Other potential factors associated with the off-label prescription pattern were baseline diagnosis and comorbidities in addition to the main characteristics of the prescribing physician. The main outcome was the prevalence of off-label use of Rituximab. We used a multivariate logistic regression model in order to estimate the association between time and our main endpoint.

Results: out of 160 eligible patients that started treatment with Rituximab we included 22 adult patients in our main analysis by conducting a random sampling procedure. The prevalence of off-label use was 30.4% (95% CI, 13.9 to 54.9%). We did not find a change in the prescription pattern of Rituximab with regards to time and patent expiration. The only factor associated with off-label use were previous hospitalizations (7 vs. 1, $p = 0.04$).

Conclusions: the off-label use of Rituximab is common in our population. Future studies evaluating distinct factors associated with such use as well as its impact in both potential efficacy and toxicity are warranted.

Key words: rituximab, prescription, off-label, risk factors.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(4): 129-135.

INTRODUCCIÓN

El uso *off-label* de medicamentos –prescripción de una droga por fuera de sus condiciones especificadas en el prospecto– es una práctica frecuente¹⁻⁶. Representa para los

agentes quimioterapéuticos tanto orales como intravenosos aproximadamente un 30% del total de prescripciones⁵⁻⁸. Varios trabajos previos han estudiado los motivos que inclinan a los médicos a recetar medicamentos en forma *off-label*, siendo el uso con fines paliativos y la falta de respuesta a terapéuticas previas los principales motivos. La falta de tratamientos aprobados para una enfermedad específica, la mayor seguridad del fármaco implicado o su mayor eficacia en el escenario utilizado también representan una importante proporción de las causas restantes^{1,7,9}.

Recibido: 28/08/17

Aceptado: 18/09/17

Facultad de Medicina (A.F., N.T., A.G.S., N.M., M.A.A., G.I., F.A.), Universidad de Buenos Aires. Servicio de Clínica Médica (A.F., N.T., F.A.), Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
Correspondencia: augusto.ferraris@hospitalitaliano.org.ar

El rituximab constituye un caso particular entre los agentes quimioterapéuticos. Su mecanismo de acción involucra múltiples vías de inmunomodulación, incluidas la citotoxicidad celular y mediada por complemento, así como la depleción de células B^{10,11}. Esto hace que sea un fármaco de potencial aplicación en aquellos escenarios clínicos que están signados por una alteración de la autotolerancia, por ejemplo en los rechazos agudos de trasplantes, enfermedades dermatológicas severas, patologías reumatológicas diversas y enfermedades de probable mecanismo autoinmunitario como la púrpura trombocitopénica trombótica. Algunos informes previos describieron una prevalencia de prescripción *off-label* de rituximab, que varía desde el 15 al 75%^{6,8,12,13}. Sin embargo, esos estudios presentan varias limitaciones, ya que fueron llevados a cabo en cohortes que incluían únicamente médicos oncólogos⁶, períodos acotados de tiempo⁷, o consideraban las indicaciones en forma retrospectiva subestimando entonces potencialmente la prevalencia de la prescripción *off-label*. Además, ningún estudio de nuestro conocimiento ha descrito esta problemática en el ámbito local.

Comprender los factores clínicos que condicionan el uso *off-label* de los agentes monoclonales y particularmente de rituximab resulta crucial para lograr su uso racional, ya que puede exponer a los pacientes a tratamientos potencialmente fútiles, costosos y dañinos, y a los médicos a potenciales litigios^{1,14,15}. En contrapartida, algunos trabajos enfatizan el papel de esta práctica en el desarrollo de terapéuticas innovadoras¹⁶.

En consecuencia, el objetivo de nuestro estudio fue describir la prevalencia de uso *off-label* y los factores médicos, clínicos y socioeconómicos que se vinculan con dicha práctica para el caso específico del rituximab.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y fuente de datos

El presente es un estudio de corte transversal, retrospectivo, construido a partir de una base de datos electrónica de un hospital terciario universitario de Buenos Aires, República Argentina. Los datos fueron extraídos a partir de las evoluciones ambulatorias e intrahospitalarias de los pacientes que tuvieron al menos una prescripción documentada de rituximab entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Se registraron datos referentes al diagnóstico de base, comorbilidades, resultados de anatomía patológica y de medidas de laboratorio. También se buscaron datos referentes a los médicos tratantes, incluyendo edad, sexo, especialidad y años de práctica médica. Utilizamos el registro de la farmacia del hospital para obtener la fecha de prescripción y las medicaciones utilizadas con fines inmunomoduladores en los 180 días previos a la prescripción de rituximab. Los datos fueron recolectados por tres investigadores independientes, empleando un formulario especialmente diseñado para tal fin.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de ética institucional (número de protocolo 3174) y fue conducido de acuerdo con los lineamientos asentados por la declaración de Helsinki.

Población

Los criterios de inclusión consistieron en tener al menos 18 años al momento de la prescripción y pertenecer al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, a los fines de optimizar la disponibilidad de información de los participantes (n=174). Excluimos a aquellos pacientes que tuvieran una prescripción de rituximab previa al período especificado (n=14). Luego realizamos un muestreo probabilístico, del 14% de la muestra (n=23) para conducir el presente estudio piloto. Fueron excluidos del análisis final aquellos pacientes con información insuficiente respecto del diagnóstico principal que motivó el uso de rituximab (n=1).

Variables

Características asociadas a los pacientes

Se obtuvieron datos referentes a la edad, sexo, peso, altura, fecha inicial del diagnóstico principal que motivó el uso de rituximab, índice de masa corporal (IMC), enfermedad coronaria (es decir, diagnóstico de síndrome coronario agudo o presencia de angioplastia percutánea, *bypass* (derivación) coronario documentado o defectos de la perfusión miocárdica medidos por métodos no invasivos e invasivos), tasa de filtrado glomerular (TFG) calculada con la ecuación de la CKD-EPI¹⁷ e internaciones previas en nuestra institución.

También se obtuvo información referente a la presencia de serologías positivas para los virus hepatotropos primarios B y C (VHC, VHB) y de la inmunodeficiencia humana (VIH), utilizando métodos automatizados de búsqueda en la base de datos electrónica. Se empleó el registro de la farmacia del hospital para documentar el uso de medicación inmunomoduladora e inmunosupresora previa en los 180 días anteriores a la prescripción de rituximab, buscando las medicaciones con el código correspondiente a la *ATC classification index*¹⁸.

Características relacionadas con los médicos tratantes

Identificamos a los médicos prescriptores revisando manualmente los registros hospitalarios previos a la fecha de primera prescripción documentada de rituximab. En primer lugar, definimos la especialidad tratante de acuerdo con el diagnóstico principal que motivó el uso del monoclonal. Luego seleccionamos las evoluciones previas a la prescripción que fueran solo pertenecientes a dicha especialidad. Finalmente, identificamos al médico prescriptor como aquel que más frecuentemente había atendido al paciente en las consultas previas a la administración de rituximab. Para preservar los datos del médico se codificó su nom-

bre en una tabla solo accesible al investigador principal. Este fue responsable de buscar la información referente a edad, sexo, año de graduación y número de matrícula del médico tratante.

Exposición y evento primario

La exposición primaria fue definida como el momento de caída de la patente de rituximab en febrero de 2013^{17,18}. Otros potenciales predictores considerados *a priori* incluyeron las características de los médicos tratantes, el diagnóstico basal y la carga de comorbilidad de los pacientes y el índice de actividades de la vida diaria. El evento primario fue la prevalencia de uso *off-label* de rituximab, definida como cualquier indicación por fuera de las aprobadas para ese fármaco al 19/04/2011, fecha de aprobación para el uso de rituximab en el tratamiento de la granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica (Tabla 1). Nuestra muestra incluyó pacientes con prescripciones posteriores a todas las fechas de aprobación y la única para granulomatosis con poliangéitís fue realizada en 2016.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se resumieron como media y desvío estándar o como mediana y rango intercuartil (RIC), de acuerdo con la distribución observada. Las proporciones se resumieron utilizando proporciones. Para evaluar la distribución de las variables continuas entre los grupos de pacientes con prescripción *on-label* y *off-label* utilizamos el test de Wilcoxon. Para aquellas variables binarias, utilizamos el test exacto de Fisher. Se calculó el intervalo de confianza (IC) exacto binomial de 95% para la proporción de prescripciones *off-label*. Con el fin de evaluar la variación en la prevalencia de prescripción de rituximab entre los periodos anterior y posterior a la pérdida de su patente, utilizamos un modelo de regresión logística modelando el tiempo como un *spline* lineal con

un nudo en el momento de cambio (febrero de 2013). Dicho modelo permite comparar explícitamente el cambio del impacto del tiempo sobre la prescripción de rituximab antes y después de la caída de la patente.

Se estableció un nivel de significancia estadística de 0,05 sin ajuste por múltiples testeos estadísticos. Todos los valores informados son el resultado de testeos a dos colas. Utilizamos STATA v. 14.1 para todos los análisis (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTADOS

De los 174 pacientes iniciales, 14 fueron excluidos por presentar una prescripción previa de rituximab. De los 160 restantes, 22 fueron incluidos en el análisis final (Fig. 1). La prescripción *off-label* de rituximab representó el 30,4% del total de prescripciones (IC 95%, 13,9 a 54,9%). Más de la mitad de las prescripciones *on-label* son atribuibles a su uso como tratamiento de primera línea en el linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. Las prescripciones *off-label* fueron sumamente variadas, sin seguir un patrón de uso claro (Tabla 2).

La muestra estuvo conformada predominantemente por pacientes mujeres adultas mayores, con una carga de comorbilidad moderada según el índice de Charlson y escasas internaciones previas a la administración de rituximab (Tabla 3). Tres pacientes presentaban infección por el VHB al momento de la prescripción, factor anunciado como *black-box label* de rituximab. Ninguno de ellos reactivó dicha infección. Las diferencias observadas en las variables clínicas de los pacientes fueron más notables para edad, sexo y número de internaciones previas, superando solo en esta última el umbral de significancia estadística (Tabla 3).

Respecto de las variables relacionadas con los médicos tratantes, la mayoría de ellos eran mujeres y casi la mitad pertenecía al servicio de hematología (Fig. 2). Dichas

Tabla 1. Indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration para el uso de rituximab

Indicación	Año de aprobación
Linfoma no Hodgkin de bajo grado o folicular, CD20-positivo, refractario o recaído	1997
Linfoma no Hodgkin de células B, de bajo grado o folicular, CD-20 positivo, terapia de primera línea	2006
Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes	2006
Artritis reumatoide	2006
Leucemia linfocítica crónica	2010
Granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica	2011

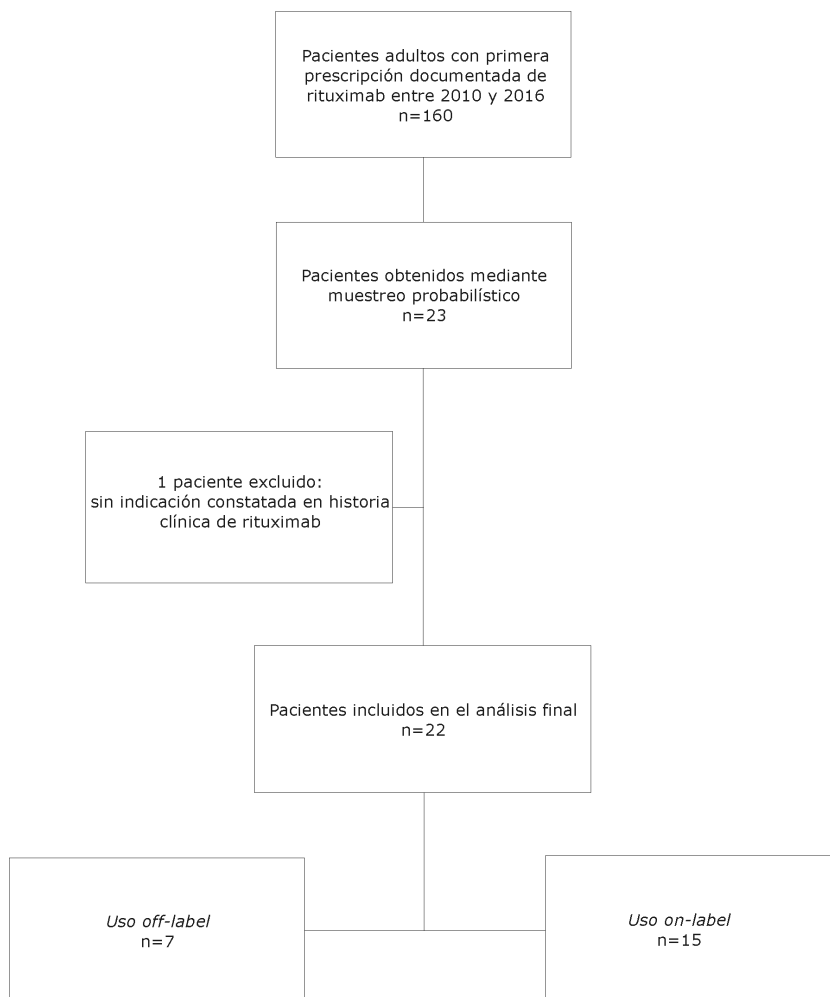


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 2. Indicaciones de rituximab *on-label* y *off-label* en la muestra

<i>On-label</i> (n=15)	<i>Off-label</i> (n=7)
Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (n=9)	Linfoma del manto, terapia inicial (n=2)
Linfoma no Hodgkin folicular, terapia inicial (n=3)	Linfoma de Burkitt (n=1)
Artritis reumatoide (n=2)	Esclerosis sistémica (n=1)
Granulomatosis con poliangeítis (n=1)	Macroglobulinemia de Waldeström (n=1)
	Rechazo de trasplante agudo (n=1)
	Neuromielitis óptica (n=1)
	Vasculitis con neuropatía (n=1)

características se mantienen en ambos grupos de pacientes, tanto aquellos con prescripciones *on-label* como *off-label*. Debido al elevado número de información faltante referente a la edad y año de graduación de los médicos tratantes, se decidió excluir esa variable del análisis final.

Finalmente, el modelo de regresión logística no reveló diferencias en el patrón de prescripción *off-label* de rituximab en los períodos previo y posterior a la pérdida de la patente, indicando que tal vez este evento no sea fundamental a la hora de determinar la prescripción del agente monoclonal.

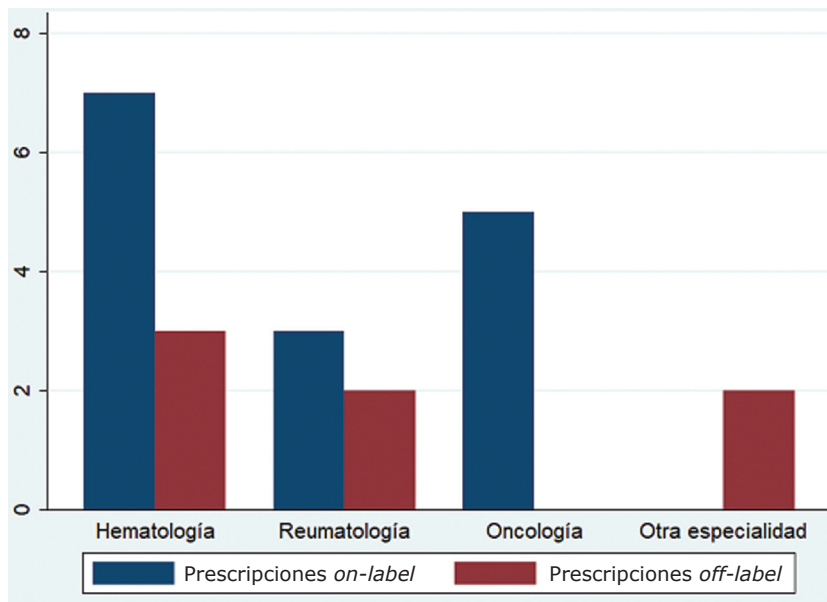


Figura 2. Frecuencia de prescripciones *on-label* y *off-label* de acuerdo con la especialidad del médico tratante.

Tabla 3. Características basales de la población incluida y de los médicos tratantes

	Muestra completa	Uso <i>off-label</i> (n=7)	Uso <i>on-label</i> (n=15)	Valor p ¹
Características del paciente				
Edad, años - (mediana, RIC)	71 (62-75)	62 (36-74)	73 (64-80)	0,14
Femenino - n, %	16 (72)	7 (100)	9 (60)	0,12
Índice de Charlson - (mediana, RIC)	2 (2-3)	2 (2-2)	2 (2-3)	0,07
IMC - (mediana, RIC)	25 (23-29)	24 (22-30)	26 (23-29)	0,65
TFG - (mediana, RIC)	86 (68-96)	84 (54-106)	88 (68-94)	0,92
Enfermedad coronaria - n, %	1 (4,6)	0 (0,0)	1 (6,7)	1,00
Infección HBV - n, %	3 (13,6)	2 (28,7)	1 (6,7)	1,00
Número de tratamientos previos - (mediana, RIC)	2 (2-2)	2 (2-3)	2 (2-2)	0,77
Internaciones previas - (mediana, RIC)	2,5 (0-6)	7 (1-14)	1 (0-3)	0,04
Tiempo entre diagnóstico y prescripción - (mediana, RIC)	40 (20-472)	28 (14-2987)	40 (20-111)	0,86
Características del médico tratante				
Femenino - n, %	15 (68)	5 (71,4)	10 (66,7)	1,00
Especialidad				
Hematología	10 (45,5)	3 (42,9)	7 (46,7)	0,16
Oncología	5 (22,7)	0 (0,0)	5 (33,3)	
Reumatología	5 (22,7)	2 (28,6)	3 (20,0)	
Otra	2 (9,1)	2 (28,6)	0 (0,0)	

RIC: rango intercuartil.

¹ Las proporciones se compararon utilizando el test exacto de Fisher y las medianas con el test de Wilcoxon.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio piloto muestran que el uso *off-label* de rituximab representa aproximadamente un tercio de las prescripciones de dicho monoclonal en nuestro medio. Además, el análisis inicial del impacto de la pérdida de patente en el patrón de prescripción de rituximab indica que, tal vez, este factor no sea determinante en la práctica clínica diaria en nuestro medio. Según lo que sabemos, este es el primer estudio exploratorio de la problemática del uso *off-label* de medicamentos monoclonales en nuestro medio y del papel de la pérdida de patente en particular.

Nuestro trabajo no reprodujo los hallazgos de estudios previos que se han centrado en los predictores de prescripción *off-label* de drogas en general y de quimioterapéuticos en particular. Factores como la edad y el sexo del médico, que se asocian al papel de los visitantes médicos como fuente de información y al uso de fármacos nuevos entre médicos varones²¹⁻²⁴ que podrían estar asociados al uso *off-label*, no difieren significativamente en nuestra muestra. La carga de comorbilidad de los pacientes medida con el índice de Charlson³ se comporta en forma similar.

Sin embargo, estos hallazgos deben ser considerados a la luz de las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el reducido tamaño muestral condiciona una falta de poder estadístico para observar diferencias en variables potencialmente asociadas al uso *off-label* de rituximab, como por ejemplo la edad del paciente y la expectativa de supervivencia medida a través del índice de Charlson. En segundo lugar, el diseño retrospectivo condiciona nuestras observaciones a aquellas efectivamente plasmadas en la historia clínica electrónica, dejando de lado potenciales factores de interés para la prescripción *off-label*. Además, la existencia de un registro subóptimo de comorbilidades en la historia clínica electrónica puede haber condicionado una tendencia hacia la hipótesis nula de las diferencias entre los grupos de pacientes con prescripción *on-label* y *off-label*. A pesar de dicha limitación, nuestro estudio muestra una diferencia en la cantidad de internaciones previas entre estos dos grupos de pacientes que podría reflejar una mayor severidad de enfermedad en el grupo *off-label*. Dicho hallazgo debe tomarse con precaución, especialmente considerando que no empleamos medidas de ajuste del nivel de significancia para múltiples tests. En tercer lugar, nuestro estudio se llevó a cabo en una población de pacientes particular, incluyendo a aquellos pertenecientes al plan de salud institucional. Esto podría afectar los resultados de dos maneras, al excluir a pacientes asegurados por otros prestadores. En primer lugar, dejando afuera a pacientes con auditorías médicas

más estrictas a la hora de aprobar la compra de rituximab, sobreestimando de esta forma la prevalencia de uso *off-label* en nuestra institución, o por el contrario, subrepresentando a pacientes que son derivados desde otros centros con patologías infrecuentes, que serían más susceptibles de ser tratados con rituximab por fuera de sus indicaciones aprobadas, subestimando de esta manera la prevalencia de uso *off-label* en nuestra muestra.

Comprender qué factores influyen en la dinámica de la prescripción médica es capital, en vista particularmente de los hallazgos de estudios recientes que han informado una mayor incidencia de eventos adversos entre usuarios de medicamentos cuando estos son prescritos en forma *off-label*⁴. Sin embargo, este tema es un campo de constante discusión. El uso *off-label* de medicaciones no es sinónimo de uso indebido; algunos estudios han revelado que muchas veces el uso clínico *off-label* precede a su testeado en ensayos clínicos¹⁶ que luego los prueban eficaces. Esto coincide con trabajos que muestran que la innovación en tecnología desarrollada por los usuarios tiende a ser original en términos cualitativos en su aplicación, empleando tecnologías ya conocidas en campos para los cuales no habían sido concebidas²⁵. En contrapartida, los productos desarrollados por los fabricantes tienden a estar orientados a optimizar usos ya conocidos de tecnologías antiguas²⁶. Además, el uso *off-label* no representa una práctica indebida en términos legales *per se*²⁷, especialmente considerando, por ejemplo, que muchas enfermedades no poseen tratamientos aprobados, ya sea por la infrecuencia de su aparición o la ausencia de interés en su investigación.

En conclusión, nuestro estudio piloto muestra que la prescripción *off-label* de rituximab es frecuente en nuestro medio, pero aún se desconoce el impacto de la pérdida de patente en dicha práctica. Quedan justificados futuros estudios para esclarecer la injerencia que poseen este factor y aquellos relacionados con las características clínicas del paciente y demográficas y profesionales de los médicos en el uso *off-label* de terapias dirigidas.

Abreviaturas

- IMC: índice de masa corporal.
- TFG: tasa de filtrado glomerular.
- CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- VHB: virus de la hepatitis B.
- VHC: virus de la hepatitis C.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- IC: intervalo de confianza.
- RIC: rango intercuartil.

REFERENCIAS

- Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol*. 2016; 7(2):253-7.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006; 166(9):1021-6.
- Egualé T, Buckeridge DL, Winslade NE, et al. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care. *Arch Intern Med*. 2012; 172(10):781.
- Wong J, Motulsky A, Egualé T, et al. Treatment indications for antidepressants prescribed in primary care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA*. 2016; 315(20):2230-1.
- Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, et al. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pr*. 2015; 11(2):e139-43.
- Conti RM, Bernstein AC, Villafior VM, et al. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013; 31(9):1134-9.
- Danés I, Agustí A, Vallano A, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: A multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(11):1385-93.
- Zarkali A, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, et al. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 20]; 30(3):471-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127749>.
- Laetz T, Silberman G. Reimbursement policies constrain the practice of oncology. *JAMA*. 1991; 266(21):2996-9.
- Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006; 6(5 1):859-66.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83(2):435-45.
- Van Allen EM, Miyake T, Gunn N, et al. Off-Label Use of Rituximab in a Multipayer Insurance System. *J Oncol Pract*. 2011; 7(2):76-9.
- Kocs D, Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: The rituximab experience. *Am J Manag Care*. 2003; 9(5):393-400.
- Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of Off-Label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*. 2015; 176(1):1-9.
- Butterly SJ, Pillans P, Horn B, et al. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital: ORIGINAL ARTICLE. *Intern Med J*. 2010; 40(6):443-52.
- Demonaco HJ, Ali A, Hippel E Von. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(3):323-32.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 [cited 2017 Aug 25];150(9):604-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839>.
- WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2017 Aug 20]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- GaBI Journal Editor. Patent expiry dates for biologicals: 2016 update. *Generics Biosimilars Initiat J* [Internet] 2017 [cited 2017 Aug 20];6(1):27-30. Available from: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2016-update.html>
- GaBI Journal Editor. Patent expiry dates for best-selling biologicals. *Generics Biosimilars Initiat J* [Internet] 2015 [cited 2017 Aug 20];4(4):178-9. Available from: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-best-selling-biologicals.html>
- Inman W, Pearce G. Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet*. 1993; 342(8872):658-61.
- Wazana A. Is a Gift Ever Just a Gift ? *J Am Med Assoc*. 2000; 283(3):373-80.
- Tamblyn R, Mcleod P, Hanley J. Physician and practice characteristics associated with the early utilization of new prescription drugs. *Med Care*. 2003; 41(8):895-908.
- Haayer F. Rational prescribing and sources of information. *Soc Sci Med* [Internet]. 1982 [cited 2017 Aug 20]; 16(23):2017-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7157034>.
- Urban GL, Von Hippel E. Lead User Analyses for the Development of New Industrial Products. *Manage Sci* [Internet] 1988 [cited 2017 Aug 25]; 34(5):569-82. Available from: <http://links.jstor.org/sici?sici=0025-1909%28198805%2934%3A5%3C569%3ALUAFTD%3E2.0.CO%3B2-2>.
- Ogawa S. Does sticky information affect the locus of innovation? Evidence from the Japanese convenience-store industry. 1997 [cited 2017 Aug 25]; Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=87B1A392CE38B27F68750D185ABE3EAC?doi=10.1.1.474.4551&rep=rep1&type=pdf>
- Meadows WA, Hollowell BD. "Off-label" drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *Int J Impot Res*. 2008; 20:135-44.