

东北三省超说明书用药专家共识(实体瘤、血液病篇)

金瑶^{1*}, 佟志强¹, 董梅^{1#a}, 蔡爽^{2#b}(1. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部, 哈尔滨 150086; 2. 中国医科大学附属第一医院药学部, 沈阳 110001)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)23-2817-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.23.01



摘要 目的 为医疗机构的合理用药提供理论依据, 助力药事服务质量的提高, 进而满足临床用药需求。方法 采用共识会议法, 由辽宁省药学会、吉林省药学会和黑龙江省药学会联合组织本区域内临床和药学专家, 通过对东北三省医疗机构超说明书用药相关信息进行收集和整理, 并考察、引用部分专家共识及用药目录中的超说明书用药信息, 通过多次投票和探讨研究后形成共识。结果 最终编写的《东北三省超说明书用药专家共识》中实体瘤、血液病篇总计收录了70种药品的198条超说明书用药信息。结论 《东北三省超说明书用药专家共识》(实体瘤、血液病篇)为医疗机构治疗实体瘤和血液病提供了合理用药的理论依据, 对提高药品治疗的有效性和安全性具有积极意义。

关键词 超说明书用药; 实体瘤; 血液病; 东北三省; 合理用药; 专家共识

Expert consensus on off-label drug use in the three Northeastern provinces of China (solid tumors and hematology)

JIN Yao¹, TONG Zhiqiang¹, DONG Mei¹, CAI Shuang²(1. Dept. of Pharmacy, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide theoretical basis for the rational use of drugs in medical institutions, assist in improving the quality of pharmaceutical services, and thus meet clinical drug demands. **METHODS** Adopting consensus meetings, Liaoning Pharmaceutical Association, Jilin Pharmaceutical Association and Heilongjiang Pharmaceutical Association collaborated with clinical and pharmaceutical experts in the region to compile the expert consensus on off-label drug use in the three Northeastern provinces of China after many votes and discussions by collecting and collating the information related to off-label drug use in medical institutions from the three northeastern provinces of China, and referring to and citing off-label drug use stated in some expert consensus and medication catalog. **RESULTS** Finally, a total of 198 pieces of off-label drug use information for 70 drugs were included in the two sections of solid tumors and hematological diseases in *Consensus of Experts on Drug Use beyond the Instructions in the Three Provinces of Northeast China*. **CONCLUSIONS** *Consensus of Experts on Off-label Drug Use in the Three Northeastern Provinces of Northeast China* (solid tumors and hematology) offers a theoretical foundation for rational drug use in the treatment of solid tumors and hematological diseases within medical institutions, and has a positive significance in improving the effectiveness and safety of drug treatment.

KEYWORDS off-label drug use; solid tumors; hematology; three Northeastern provinces of China; rational drug use; expert consensus

在国内外医疗实践中, 超说明书用药普遍存在^[1]。为进一步规范东北三省超说明书用药管理, 提升超说明书用药的安全性, 辽宁省药学会、吉林省药学会和黑龙江省药学会联合组织本区域内临床和药学专家, 综合收集、梳理和规范超说明书用药相关问题, 编写了《东北三省超说明书用药专家共识》。

* 第一作者 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: jinyao03300509@126.com

#a 通信作者 主任药师。研究方向: 药事管理、医院药学。E-mail: 13804567370@163.com

#b 通信作者 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: caishuang1972@126.com

实体瘤、血液病患者由于自身特点, 导致许多患者面临着药物选择有限或无法满足治疗需求的情况, 往往会出现超说明书用药^[1]。此外, 精准医学的发展使抗肿瘤药物“异病同治”“同病异治”的现象越来越普遍。有研究显示, 逾一半的血液病患者会用到抗肿瘤药物^[2], 而且超说明书用药较为普遍^[3]。中国药理学会的超说明书用药调查结果显示, 超说明书使用最多的是抗肿瘤药物^[4]。一项基于全国医疗保险数据(针对抗肿瘤药物超说明书用药)的分析发现, 临床治疗恶性肿瘤超说明书用药的现象普遍^[5]。在治疗儿童恶性肿瘤中, 超说明书用药占比更是高达59%^[6], 而且罕见的恶性肿瘤更容易

出现超说明书用药现象,常见的抗肿瘤药物更可能超说明书使用。有研究显示,我国抗肿瘤药物超说明书用药的发生率超过30%^[7-8];同时,约有71%的医务人员清楚抗肿瘤药物使用风险及使用不当带来的危害,但是其对肿瘤药物使用风险防范的认知程度一般^[9]。

本文重点对《东北三省超说明书用药专家共识》(实体瘤、血液病篇)进行介绍,旨在规范实体瘤和血液病治疗相关药品超说明书使用,加强合理用药管理,降低医疗机构及医务人员的执业风险,为提高药品治疗的有效性和安全性提供参考。

1 超说明书用药信息的收集

本共识采用共识会议法制定。辽宁省药学会、吉林省药学会和黑龙江省药学会联合组织本区域内临床和药学专家,收集本区域内医疗机构超说明书用药信息1 010条,并参考、引用《超药品说明书用药目录(2022年版新增用法)》^[10]中超说明书用药信息267条及《山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)》^[11]中超说明书用药信息239条,总计1 516条超说明书用药信息,形成《东北三省超说明书用药专家共识》初稿。然后邀请本区域内53家医疗机构的147位临床专家以及其中31家医院的36位药学专家和40位临床药师分组、分阶段地对初稿进行校对、审核、投票及讨论。其中,实体瘤、血液病部分共收集到33家医疗机构的超说明书用药信息362条、《超药品说明书用药目录(2022年版新增用法)》中超说明书用药信息85条、《山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)》中超说明书用药信息42条,共计489条超说明书用药信息。

2 循证标准

参考《超药品说明书用药目录(2022年版新增用法)》^[10]和《山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)》^[11]中超说明书用药信息的收录标准,本共识中纳入的超说明书用药信息必须满足以下条件之一:(1)被美国FDA、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)、日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)收录;(2)被《中国药典临床用药须知》《临床诊疗指南》《药物临床应用指导原则》以及普通高等教育本科国家

级规划教材(人民卫生出版社最新版)、主流专业书籍收录;(3)被国际/国内主流指南或共识,如美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、国家卫生健康委办公厅和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)等收录;(4)循证医学知识库(Micromedex)的有效性、推荐等级在II b级及以上,证据等级在B级及以上;(5)有高质量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究(多中心)支撑。

本共识(实体瘤、血液病篇)仅收录了与实体瘤、血液病相关的化学药品及生物制品的超说明书用药信息,暂未纳入中药和天然药物的超说明书用药信息。

3 证据评估

根据循证标准对证据文献资料进行分析评估和排列汇总。

4 专家审议及共识形成

由本区域内10家三级甲等医疗机构(7家综合医疗机构、3家肿瘤专科医院)的10位临床药师分成2组进行背对背核对、整理、查证、分析和评估收集的所有超说明书用药信息,初步形成《东北三省超说明书用药专家共识》(2022年8月1日版),并提交至上述医疗机构和组织机构的药学专家(共12位,职称均为主任药师)进行讨论。

根据专家意见及汇总的循证标准对纳入的超说明书用药信息进行充分评估、论证、筛选,删除无证据、证据级别低、临床使用少及已纳入其他同一通用名称药品说明书中的用药信息,形成《东北三省超说明书用药专家共识》(2022年8月11日版)。然后经过学术专家组对《东北三省超说明书用药专家共识》(2022年8月11日版)中纳入的超说明书用药信息进行逐条投票、研讨,将超过2/3的专家都同意推荐的用药信息纳入到共识中。最终形成的《东北三省超说明书用药专家共识》终稿共收录了涵盖16个科系的630条超说明书用药信息。其中,《东北三省超说明书用药专家共识》(实体瘤、血液病篇)共涉及70种药品的198条超说明书用药推荐信息,详见表1(表中信息收集时间截止到2022年7月)。

表1 东北三省实体瘤、血液病的超说明书用药推荐信息

排序	药品信息			超说明书内容	用法	Micromedex分级		
	通用名	剂型	规格			适应性	有效性	推荐等级
1	阿伐曲泊帕	片剂	20 mg	肿瘤治疗相关的小血小板减少症	A	-	-	-
2	阿那曲唑	片剂	1 mg	乳腺癌的新辅助治疗	A	II a	II b	B
3	阿帕替尼	片剂	0.425 g	卵巢癌后线治疗	A	-	-	-
4	艾立布林	注射剂	2 mL:1 mg	不可切除或转移性脂肪肉瘤	B	II a	II b	B
5	艾曲泊帕	片剂	25 mg	肿瘤治疗所致血小板减少症	A	-	-	-
6	奥氮平	片剂	2.5 mg/5 mg/10 mg	化疗相关呕吐	A	I	II a	B
7	奥拉帕利	片剂	100 mg/150 mg	经一线铂类药物化疗16周及以上仍未出现疾病进展且乳腺癌易感基因BRCA1/2突变的转移性乳腺癌	B	II a	II a	B
				BRCA基因突变乳腺癌	B	II a	II a	B
				辅助治疗携带种系BRCA基因突变(gBRCAm)的高风险HER2阴性早期乳腺癌	B	II a	II a	B

①:截至2023年7月,对应适应症已纳入药品说明书;用法A:参见指南;用法B:参见FDA说明书;用法C:参见PMDA说明书;用法D:参见指导原则;用法E:参见相关共识;-:未提及。

续表 1

排序	药品信息			超说明书内容		Micromedex 分级		
	通用名	剂型	规格	适应证	用法	有效性	推荐等级	证据强度
8	奥曲肽	注射剂	1 mL:0.1 mg	癌症复发的伴有消化器官症状的肠梗阻	C	—	—	—
9	奥沙利铂	注射剂	100 mg/50 mg	胆道恶性肿瘤	A	II a	II b	B
				非霍奇金淋巴瘤	A	II a	II b	B
				与5-氟尿嘧啶/亚叶酸联合辅助治疗成人II期结肠癌	A	II a	II b	A
				食管癌	A	II a	II b	B
				胃癌	A	II a	II a	B
				卵巢癌	A	II a	II b	B
				神经内分泌瘤	A	—	—	—
				晚期或转移性胰腺癌(一线治疗联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸和伊立替康,二线治疗联合5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙)	A	II a	II b	B
10	奥希替尼	片剂	80 mg	EGFR基因突变的非小细胞肺癌脑转移/脑膜转移	A	—	—	—
11	贝伐珠单抗	注射剂	100 mg:4 mL/400 mg:16 mL	铂耐药型复发卵巢癌(联合紫杉醇、多柔比星脂质体或托泊替康治疗)	B	II a	II a	B
				转移性三阴性乳腺癌	A	II a	II b	B
				转移性肾癌(联合干扰素治疗)	B	II a	II b	B
12	苯达莫司汀	注射剂	25 mg	多发性骨髓瘤	A	II a	II b	B
13	布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂	胶囊剂 片剂	80 mg/140 mg 50 mg	已经接受过至少1种基于抗CD20疗法的复发或难治边缘区淋巴瘤	A	II a	II a	B
				滤泡性淋巴瘤	A	—	—	—
14	泊马度胺	胶囊剂	1 mg/4 mg	复发难治患者弥漫大B细胞淋巴瘤的解救治疗	A	—	—	—
				复发难治患者原发中枢系统淋巴瘤	A	—	—	—
				复发难治的系统性轻链型淀粉样变性患者	A	II a	II b	B
15	达沙替尼	片剂	20 mg/50 mg	原发性中枢神经系统淋巴瘤	A	—	—	—
				1岁及以上初发慢性髓性白血病慢性期儿童患者	B	I	II a	B
16	地塞米松	片剂 注射剂	0.75 mg 1 mL:5 mg/1 mL:2 mg	对先前治疗耐药或不耐受的费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病成年患者	B	II a	II b	B
				预防化疗药物所致的呕吐	A	II a	II a	B
17	地西他滨	注射剂	25 mg/10 mg/50 mg	老年急性髓系白血病	A	II a	II b	B
18	度伐利尤单抗	注射剂	120 mg:2.4 mL/500 mg:10 mL	胆道癌	A	—	—	—
				肝癌	A	—	—	—
				小细胞肺癌的一线治疗 ^①	A	I	II a	B
				联合治疗多发骨髓瘤	60 mg/m ² , q 21 d	II a	II a	B
19	多柔比星	注射剂	10 mg/50 mg	子宫内腺癌	A	II a	II b	B
				复发卵巢癌	B	II a	II b	B
20	多柔比星脂质体	注射剂	10 mg/20 mg/50 mg	多发性骨髓瘤	B	II a	II b	B
				复发卵巢癌	B	II a	II b	B
21	多西他赛	注射剂	0.5 mL:20 mg/2.0 mL:80 mg	宫颈癌	A	—	—	—
				局部晚期头颈部鳞状细胞癌	B	II a	II a	B
				卵巢癌	A	I	II b	B
				食管癌	A	II a	II b	B
				小细胞肺癌	A	II a	II b	B
				前列腺癌 ^①	A	I	I	A
22	厄洛替尼	片剂	100 mg/150 mg	局部晚期、不可切除或转移性的胰腺癌(联合吉西他滨作为一线治疗方案)	B	II a	II a	B
23	氟尿嘧啶	注射剂	250 mg	鼻咽癌诱导化疗	A	II a	II b	B
24	环孢素	胶囊剂	25 mg	溶血性贫血	A	—	—	—
25	吉西他滨	注射剂	1 g/200 mg	再生障碍性贫血	A	II a	II a	B
				膀胱癌	膀胱灌注	II a	II b	B
26	甲泼尼龙	注射剂	20 mg/40 mg/125 mg/250 mg/500 mg	不能手术切除的局部晚期或转移性胆管癌	A	II a	II b	B
				非霍奇金淋巴瘤	A	II a	II b	B
				头颈部肿瘤	A	II a	II b	B
				外周T细胞淋巴瘤	A	I	I	B
				晚期或转移性子宫颈癌	A	—	—	—
				晚期卵巢癌(联合卡铂(以铂类药物为基础的治疗后6个月以上的复发患者))	B	II a	II a	B
				晚期软组织肉瘤(单药或联合化疗)	A	II a(联合); II b(单药)	II b	B
				子宫内腺癌	A	—	—	—
				免疫检查点抑制剂相关心肌炎	A	—	—	—
				27	卡铂	注射剂	15 mL:150 mg/10 mL:100 mg	胸膜间皮瘤(与培美曲塞、与或不与贝伐珠单抗联合用于不适合顺铂治疗的患者) ^①

续表 1

排序	药品信息			超说明书内容	用法	Micromedex 分级		
	通用名	剂型	规格			适应性	有效性	推荐等级
28	卡培他滨	片剂	150 mg/500 mg	转移性乳腺癌	A	II a (联合紫杉醇和曲妥珠单抗治疗的HER2阳性转移性乳腺癌)	II b (联合紫杉醇和曲妥珠单抗治疗的HER2阳性转移性乳腺癌)	B (联合紫杉醇和曲妥珠单抗治疗的HER2阳性转移性乳腺癌)
				恶性黑色素瘤	A	—	—	—
				前列腺癌	A	—	—	—
				软组织肉瘤	A	—	—	—
				胃癌	A	—	—	—
				食管癌	A	II a	II b (联合化疗); B	II a (联合表柔比星和奥沙利铂或顺铂)
				胰腺癌	A	II a	II b	B
				胆管癌	A	—	—	—
				卵巢癌	A	II a	II b	B
				乳腺癌(HER2阴性乳腺癌的辅助治疗)	A	I	II a	B
				乳腺癌(转移性乳腺癌,HER2过表达,与曲妥珠单抗联合使用)	A	II a	II b	B
				29	卡瑞利珠单抗	注射剂	200 mg	胰腺癌
30	克拉屈滨	注射剂	10 mg	胆管癌	A	—	—	—
31	克唑替尼	胶囊剂	200 mg/250 mg	卵巢癌	A	II a	II b	B
32	拉帕替尼	片剂	0.25 g	乳腺癌(HER2阴性乳腺癌的辅助治疗)	A	I	II a	B
				乳腺癌(转移性乳腺癌,HER2过表达,与曲妥珠单抗联合使用)	A	II a	II b	B
33	来那度胺	胶囊剂	5 mg/10 mg/25 mg	输卵管癌/原发性腹膜癌	A	—	—	—
				胃癌晚期化疗(取消说明书中限制条件)	A	II a	II a	B
34	来曲唑	片剂	2.5 mg	新辅助环类紫杉类药物治疗后HER2阴性乳腺癌	A	I	II a	B
				直肠癌辅助化疗	A	I	I	B
35	利妥昔单抗	注射剂	100 mg/500 mg	联合阿帕替尼治疗晚期一线肝癌 ^①	A	—	—	—
36	芦可替尼	片剂	5 mg	复发难治性髓系白血病	A	—	—	—
				ALK阳性的间变性大细胞淋巴瘤	B	—	—	—
37	仑伐替尼	胶囊剂	4 mg	细胞间质上皮转换因子(cMET)/I4外显子跳跃突变的晚期非小细胞肺癌	D	II a	II a	B
				高倍MET扩增的晚期非小细胞肺癌	D	II a	II a	B
38	洛铂	注射剂	10 mg/50 mg	联合来曲唑治疗绝经后HER2过表达转移性乳腺癌	B	I	II b	B
				非霍奇金淋巴瘤	A	II a	II b	B
39	咪喹莫特	乳膏剂	250 mg/12.5 mg	弥漫大B细胞淋巴瘤的维持治疗	25 mg/d, 每3周1次	—	—	—
				乳腺癌的新辅助治疗	A	II a	II b	B
40	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	激素耐药的慢性移植植物宿主病	A	II a	II b	B
				复发难治免疫性血小板减少症	C	II a	II b	B
41	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	伯基特淋巴瘤	A	I	I (成人); II a (儿童)	B
				巨大淋巴结病	A	—	—	—
42	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	边缘区淋巴瘤	A	—	—	—
				华氏巨球蛋白血症	A	II a	II a	B
43	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	套细胞淋巴瘤	A	I	I	A
				复发难治的特发性血小板减少性紫癜	A	II a	II b	B
44	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	血栓性血小板减少性紫癜	C	II a	II b	B
				自身免疫性溶血性贫血	A	II a	II b	B
45	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	急性慢性移植植物宿主病(恶性血液性疾病异基因造血干细胞移植后)	A	II a	II b	B(成人);C(儿童)
				既往接受系统治疗后出现疾病进展的晚期、复发非错配修复缺陷(dMMR)/高度微卫星不稳定(MSI-H)子宫内腺癌(不适宜手术或放疗)	B	II a	II b	B
46	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治分化型甲状腺癌患者 ^①	B	—	—	—
				晚期肾细胞癌	B	II a	II a	B
47	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	卵巢癌	A	—	—	—
				腹腔灌注	—	—	—	
48	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	浅表的基底细胞癌	B	I	II a	B
				(1) 联用伊匹木单抗治疗不可切除或转移性黑色素瘤或单药治疗丝/苏氨酸特异性激酶突变基因(BRAF)V600野生型不可切除或转移性黑色素瘤;	B	I	II a	A
49	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	(2) 单药治疗BRAF V600突变阳性的不能切除或转移性黑色素瘤	B	I	II a	A
				伴淋巴结转移的黑色素瘤或伴转移黑色素瘤患者完全切除术后的辅助治疗	B	I	I	B
50	纳武利尤单抗	注射剂	40 mg: 4 mL/100 mg: 10 mL	既往接受过索拉非尼治疗的肝癌	B	II a	II b	B
				在使用氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的MSI-H/dMMR转移性结直肠癌	B	II a	II a	B

续表 1

排序	药品信息			超说明书内容	Micromedex 分级			
	通用名	剂型	规格		适应证	用法	有效性	推荐等级
41	奈达铂	注射剂	10 mg/50 mg	中、低风险的既往未治疗的晚期肾细胞癌(与伊匹木单抗联用)	B	I	II a	B
				小细胞肺癌三线治疗	A	—	—	—
42	帕博利珠单抗	注射剂	100 mg/4 mL	宫颈癌 ^①	C	—	—	—
				既往用索拉非尼治疗过的肝癌 ^①	B	II a	II b	B
				局部晚期不可切除或转移性胃或食管结合部腺癌(联合曲妥珠单抗、铂类和氟尿嘧啶类药物用于HER2阳性患者;单药用于程序性死亡受体-配体1综合阳性评分≥1分的患者)	B	II a	II b(联合使用);	B
				局部晚期或转移性尿路上皮细胞癌	B	II a(既往治疗不含铂类药物); I(既往治疗含铂类药物)	II a(既往治疗不含铂类药物); I(既往治疗含铂类药物)	B
				联合阿昔替尼用于一线治疗晚期肾细胞癌	B	I	II a	B
				完全切除后伴有淋巴结转移的黑色素瘤,无法切除或转移的黑色素瘤 ^①	B	II a(无法切除或转移的黑色素瘤)	II a(无法切除或转移的黑色素瘤)	B(无法切除或转移的黑色素瘤)
				转移性或不可手术切除的复发性头颈部鳞状细胞癌(联合铂类药物和氟尿嘧啶类药物用于程序性死亡受体-配体1综合阳性评分≥1的患者,经含铂类药物化疗后疾病进展的患者)	B	II a(既往治疗不含氟尿嘧啶和铂类药物); I(既往治疗含铂类药物)	II b(既往治疗不含氟尿嘧啶和铂类药物); I(既往治疗含铂类药物)	B
				持续性、复发性或转移性宫颈癌	B	II a	II b	B
				既往接受系统治疗后出现疾病进展的晚期/复发性非MSI-H/dMMR子宫内	B	II a	II b	B
				癌(不适宜手术或放疗者)	B	—	—	—
43	派安普利单抗	注射剂	100 mg/10 mL	晚期/复发伴MSI-H/dMMR的子宫内	B	—	—	—
				无驱动基因突变的IV期鳞癌一线治疗(体能状况评分为0-1分)	200 mg, 每2周1次	—	—	—
44	培美曲塞	注射剂	100 mg/200 mg/500 mg	复发卵巢癌	500 mg/m ² , 每3周1次	II a	II b	B
				宫颈癌	A	—	—	—
45	培哌帕尼	片剂	200 mg/400 mg	既往接受过化疗的晚期软组织肉瘤	B	II a	II b	B
46	曲氟咪昔替匹嘧啶	片剂	15 mg/20 mg	三线治疗不可切除的转移性胃癌(包括胃食管交界处腺癌)	B	II a	II a	B
47	沙利度胺	片剂	25 mg/50 mg	新诊断的多发性骨髓瘤(与地塞米松联用)	B	I	II a	B
48	顺铂	注射剂	10 mg/20 mg/30 mg	胆系肿瘤	A	II a	II b	B
				乳腺癌 ^①	A	II a	II a	B
				胃癌 ^①	A	II a	II a	B
				胆道癌	C	—	—	—
49	替吉奥	胶囊剂	20 mg/25 mg	胃癌辅助化疗	A	—	—	—
				胰腺癌	A	—	—	—
50	替莫唑胺	胶囊剂	20 mg/50 mg/100 mg	神经内分泌瘤(转移性胃/肠/胰/肺/胸腺神经内分泌瘤)	200 mg/(m ² ·d), q28 d, 共5 d	—	—	—
				原发中枢神经系统淋巴瘤	A	—	—	—
51	托瑞米芬	片剂	60 mg	转移性恶性黑色素瘤	A	II a	II b	B
				绝经前和围绝经期妇女雌激素受体阳性乳腺癌	A	—	—	—
52	西妥昔单抗	注射剂	100 mg	局部复发或转移性头颈部鳞状细胞癌(与以铂类药物为基础的化疗及5-氟尿嘧啶联用) ^①	B	II b	II b	B
				联合放疗治疗局部晚期的头颈部鳞状细胞癌 ^①	B	I	II a	B
53	亚甲蓝	注射剂	2 mL:20 mg	口底恶性肿瘤	B	II a	II b	B
				常用作淋巴示踪染料	A	II a	II b	B
54	盐酸安罗替尼	胶囊剂	12 mg/10 mg/8 mg	晚期二线及以上食管鳞癌	A	—	—	—
55	伊达比星	注射剂	10 mg	中、高危转移性或不可切除性晚期透明细胞型肾细胞癌	A	—	—	—
				复发或难治性费城染色体阴性的急性淋巴细胞白血病的诱导治疗	A	II a	II b	B
56	伊立替康	注射剂	2 mL:40 mg/5 mL:0.1 g/15 mL:0.3 g	不可切除的局部晚期、复发或转移性胃癌的综合治疗	A	II a	II b	B
				广泛期小细胞肺癌	A	II a	II b(联合卡铂)/II a(联合顺铂)	B
				食管癌	A	II a	II a	B
				宫颈癌	A	II a	II b	B
				卵巢癌	A	II a	II b	B
				联合顺铂用于胃癌术前放、化疗	A	II a	II b	B
				局部晚期或转移性胰腺癌的一线治疗(FOLFIRINOX方案)	A	II a	II b	B

续表 1

排序	药品信息			超说明书内容	用法	Micromedex 分级		
	通用名	剂型	规格			适应证	有效性	推荐等级
57	伊尼妥单抗	注射剂	50 mg	胰腺癌辅助治疗(mFOLFIRINOX方案)	A	—	—	—
				胰腺癌新辅助治疗(FOLFIRINOX方案)	A	—	—	—
58	伊匹木单抗	注射剂	200 mg:40 mL 50 mg:10 mL	HER2阳性转移性乳腺癌 ^①	D	—	—	—
				不可切除或转移性恶性黑色素瘤(联合纳武利尤单抗或单药治疗)	B	II a	II a	B
59	依托泊苷	注射剂	100 mg	恶性黑色素瘤(完整切除后的辅助治疗)	B	II a	II b	B
				5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的MSI-H/dMMR转移性结肠癌(与纳武利尤单抗联用)	B	II a	II b	B
				肝癌(既往使用过索拉非尼联合纳武利尤单抗治疗的患者)	B	II a	II a	B
				晚期、中期或低风险肾细胞癌(与纳武利尤单抗联用)	B	I	II a	B
				无EGFR或ALK基因突变的转移性或复发性非小细胞肺癌(与纳武利尤单抗和两周期含铂双药联用)	B	I	II a	B
				宫颈癌	A	—	—	—
60	依维莫司	片剂	2.5 mg/5 mg/10 mg	急性淋巴细胞白血病	A	II a	II b	B
				子宫颈神经内分泌癌	A	—	—	—
				与依西美坦联用治疗绝经后激素受体阳性、HER2阴性、使用来曲唑或阿那曲唑治疗失败的进展性乳腺癌 ^①	B	II a	II b	B
61	依西美坦	片剂	25 mg	乳腺癌新辅助治疗	A	II a	II b	B
62	异环磷酰胺	注射剂	0.5 g/1 g	宫颈癌	A	II a	II b	B
63	右丙亚胺	注射剂	0.25 g	子宫内腺癌	A	—	—	—
				预防蒽环类药物引起的心脏毒性	A	II a	II b	A(成人); B(儿童)
64	长春地辛	注射剂	1 mg	急性淋巴细胞白血病	C	—	—	—
65	长春瑞滨	注射剂	1 mL:10 mg	复发转移宫颈癌二线及以上治疗	A	II a	II b	B
				小细胞肺癌	A	II a	II b	B
				食管癌	A	II a	II b	B
				头颈部肿瘤	A	II a	II b	B
				多发性骨髓瘤导致的贫血	A	II a	II b	B
66	重组人促红素	注射剂	3 000/10 000 U	骨髓增生异常综合征导致的贫血	A	II a	II b	B
				恶性黑色素瘤	A	II a	II b	B
				恶性胸腔积液	A	—	—	—
67	重组人血管内皮抑制素	注射剂	15 mg/2.4×10 ⁸ U/3 mL	骨肉瘤	7.5 mg/m ² , d ₁ ~ d ₁₄ ,每4周1次	—	—	—
				骨肉瘤	45 mg,胸腔注射	—	—	—
				骨肉瘤	7.5 mg/m ² , d ₁ ~ d ₁₄ ,每3周1次	—	—	—
68	重组人血小板生成素	注射剂	7 500 U/15 000 U	肿瘤治疗所致血小板减少症无出血,10×10 ⁹ L ⁻¹ <血小板计数<75×10 ⁹ L ⁻¹ ;肿瘤治疗所致血小板减少症无出血,血小板计数≤10×10 ⁹ L ⁻¹ ;肿瘤治疗所致血小板减少症有出血	A	—	—	—
				儿童原发性免疫性血小板减少症	A	—	—	—
				二级预防肿瘤治疗所致血小板减少症	A	—	—	—
				脓毒症血小板减少	A	—	—	—
				再生障碍性贫血	E	—	—	—
				再生障碍性贫血	E	—	—	—
69	紫杉醇	注射剂	5 mL:30 mg 10 mL:60 mg 16.7 mL:100 mg 25 mL:150 mg	膀胱癌	A	II a	II b	B
				鼻咽癌	A	II a	II b	B
				宫颈癌	A	II a	II b	B
				食管癌	A	II a	II b	B
				胃癌	A	II a	II b	B
				子宫内腺癌	A	II a	II b	B
				铂敏感或铂耐药的复发性卵巢癌	A	II a	II b	B
				黑色素瘤	A	—	—	—
70	紫杉醇(白蛋白结合型)	注射剂	100 mg	局部晚期或转移性的非小细胞肺癌(联合卡铂作为一线治疗方案)	B	II a	II b	B
				联合吉西他滨作为转移性胰腺癌的一线治疗	B	II a	II a	B
				乳腺癌	B	II a	II b	B
				胆道恶性肿瘤	B	—	—	—
				复发/转移性宫颈癌	B	—	—	—
				尿路上皮癌	B	—	—	—
				远处转移性食管癌及食管胃交界部癌的一、二线及以上治疗	A	—	—	—
				转移性鼻咽癌	A	II a	II b	B
				晚期转移性胃癌HER2阴性的二线及后线治疗	A	II a	II b	B
				复发转移或高危子宫内腺癌	A	—	—	—

5 讨论

5.1 超说明书用药信息的选择

肿瘤是一组异质性疾病,许多因素(如乳腺癌妇女的激素受体状态)都可能影响肿瘤的治疗,进而决定抗肿瘤药物的选择,因此抗肿瘤治疗需要明确肿瘤患者的疾病阶段^[12]。部分超说明书信息没有纳入在本共识中,一是因为其适应证过于宽泛,没有标明疾病阶段。比如,阿那曲唑治疗卵巢癌的信息,根据指南^[13]应写明阿那曲唑可用于低级别浆液性(IC期)或 I 级子宫内膜样体(IC期)的上皮性卵巢癌首选治疗、铂耐药的上皮性卵巢癌的复发治疗,但实际上查到的信息中无具体疾病分期;再如,多柔比星脂质体治疗乳腺癌,根据指南^[14-15]应写明用于治疗复发不可切除的(局部或区域)或 IV 期乳腺癌等,但实际上查到的信息中也无具体疾病分期。二是适应证中的疾病阶段与用药证据中的内容不符。比如,卡瑞利珠单抗用于晚期 MSI-H/dMMR 结直肠癌的一线及以上治疗与指南^[16]中用于晚期 MSI-H/dMMR 结直肠癌的二线、三线治疗不符。

5.2 超说明书用药信息的更新

由于小分子靶向药和大分子生物药等疗效确切的抗肿瘤新药的陆续上市,使抗肿瘤药成为目前新药研发的焦点。在《东北三省超说明书用药专家共识》中实体瘤、血液病治疗相关药品信息的条目数最多,并且随着我国临床指南的更新速度不断加快,抗肿瘤药物的说明书更新也相应加快。截至 2023 年 7 月,本共识中纳入的 14 条推荐药品信息已被纳入药品说明书。例如,帕博利珠单抗于 2022 年 9 月 30 日获批“单药用于既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的肝细胞癌(HCC)患者的治疗”,卡瑞利珠单抗于 2023 年 1 月 29 日获批“用于既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗”等。这提示药师作为处方审核工作的第一责任人,应紧跟研究前沿,掌握药品的应用规范,合理审核、调配和使用药物,并运用临床思维充分权衡患者风险和效益,为临床提供必要的用药建议,共同促进合理用药。

本共识共收录了涵盖 16 个科系的 630 条超说明书用药信息,其中实体瘤和血液病部分共涉及 70 种药品的 198 条超说明书用药信息,这也提示医务工作者要加强后续的随访监测,持续评估药物的安全性和有效性,让患者最大程度地得到临床获益。药品生产企业可以加强探索该用法申报注册和加速审评的可能性,尽快更新药品说明书,降低用药风险。后续《超说明书用药专家共识》(实体瘤、血液病)也需要持续动态更新,从而为超说明书用药提供更多的参考。

组织机构

辽宁省药学会、吉林省药学会、黑龙江省药学会
指导专家

马 军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

学术专家组

组 长:董 梅、蔡 爽

专家成员(以姓氏笔画为序):

于 雁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

马海英(中国医科大学附属第四医院)

王彦荣(吉林省肿瘤医院)

王 巍(哈尔滨医科大学附属第二医院)

曲秀娟(中国医科大学附属第一医院)

任既晨(吉林省肿瘤医院)

刘广宣(辽宁省肿瘤医院)

刘 艳(哈尔滨医科大学附属第四医院)

刘爱春(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

苍爱军(辽宁省人民医院)

李 玫(吉林省肿瘤医院)

李 凯(中国医科大学附属盛京医院)

李桂茹(大连医科大学附属第二医院)

张敬东(辽宁省肿瘤医院)

孟庆威(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

赵阿娜(长春市中心医院)

席雅琳(大连市中心医院)

海 鑫(哈尔滨医科大学附属第一医院)

董 梅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

赫丽杰(辽宁省人民医院)

蔡 爽(中国医科大学附属第一医院)

颜晓菁(中国医科大学附属第一医院)

学术工作组(以姓氏笔画为序):

王 雨(辽宁省人民医院)

安胜男(中国医科大学附属第四医院)

刘楠楠(大连市中心医院)

孙向菊(哈尔滨医科大学附属第四医院)

孙嘉良(哈尔滨医科大学附属第一医院)

李瑶姬(吉林省肿瘤医院)

易 涵(中国医科大学附属第一医院)

金 瑶(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)

姜红柳(长春市中心医院)

参考文献

[1] 钱素云,杨梅. 超说明书用药的现状 & 原则[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(1): 1-3.

QIAN S Y, YANG M. Current situation and principles of off-label drug uses[J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2018, 25

- (1):1-3.
- [2] 唐晓霞,白崧力,李珂佳.某医院血液科24种抗肿瘤药超说明书用药评价[J].安徽医药,2023,27(3):625-629.
TANG X X, BAI S L, LI K J. Evaluation of off-label use of 24 kinds of anti-tumor drugs in the department of hematology in a hospital[J]. *Anhui Med Pharm J*, 2023, 27(3): 625-629.
- [3] 韩芙蓉,张弢,李彤,等.基于循证药学的血液科药品说明书外用情况分析与评价[J].临床药物治疗杂志,2023,21(7):60-64.
HAN F R, ZHANG C, LI T, et al. Analysis and evaluation of off-label uses of hematological drugs based on evidence-based pharmacy[J]. *Clin Med J*, 2023, 21(7): 60-64.
- [4] 张镭,谭玲,陆进.超说明书用药专家共识[J].药物不良反应杂志,2015,17(2):101-103.
ZHANG L, TAN L, LU J. Expert consensus on out-of-specification drug use[J]. *Adverse Drug React J*, 2015, 17(2):101-103.
- [5] WEI G X, WU M, ZHU H, et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 616453.
- [6] 雷玮成,杜宝萍,林晓泉,等.2 198条儿童肿瘤科医嘱超说明书用药分析[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(5):612-615.
LEI W C, DU B P, LIN X Q, et al. Analysis on 2 198 medical orders with off-label medication in department of pediatric oncology[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2019, 19(5): 612-615.
- [7] 孟新源,梁永红,阿提合尼木·艾买提,等.2 000张门诊抗肿瘤药处方超说明书用药情况分析[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(6):758-760,764.
MENG X Y, LIANG Y H, Atihenimu·Aimaiti, et al. Analysis of off-label use of 2 000 outpatient anti-tumor drug prescriptions[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2022, 22(6): 758-760, 764.
- [8] 郝帅.医院抗肿瘤药物超说明书使用调查分析[J].名医,2022(8):45-47.
HAO S. Investigation and analysis on the use of anti-tumor drugs beyond the instructions in hospitals[J]. *Renowned Dr*, 2022(8): 45-47.
- [9] 杨春松,杨亚亚,林芸竹,等.四川地区抗肿瘤药物风险分级现状及需求研究[J].儿科药学杂志,2023,29(2):7-12.
YANG C S, YANG Y Y, LIN Y Z, et al. Study on the current status and demand of risk classification of antineoplastic drugs in Sichuan[J]. *J Pediatr Pharm*, 2023, 29(2): 7-12.
- [10] 广东省药学会,中山大学孙逸仙纪念医院.超药品说明书用药目录:2022年版新增用法[J].今日药学,2022,32(6):401-408.
Guangdong Pharmaceutical Association, Sun Yai-Sen Memorial Hospital, Sun-Sen University. List of drugs beyond the drug instructions : new usage in 2022 edition[J]. *Pharm Today*, 2022, 32(6): 401-408.
- [11] 山东省药学会循证药专业委员会.山东省超药品说明书用药专家共识:2021年版[J].临床药物治疗杂志,2021,19(6):9-40.
Evidence-based Pharmacy Committee of Shandong Pharmaceutical Expert consensus on off-label drug use of Shandong province: 2021[J]. *Clin Med J*, 2021, 19(6): 9-40.
- [12] BRIERLEY J, O' SULLIVAN B, ASAMURA H, et al. Global Consultation on Cancer Staging: promoting consistent understanding and use[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(12): 763-771.
- [13] NCCN. Clinical practice guidelines in oncology-ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer: 2022 version 2[EB/OL]. (2022-07-13) [2022-08-19]. <http://www.nccn.org>.
- [14] NCCN. Clinical practice guidelines in oncology-breast cancer: 2022 version 4[EB/OL]. (2022-06-21) [2022-08-19]. <http://www.nccn.org>.
- [15] 中国肿瘤临床协会指南工作委员会.中国肿瘤临床协会(CSCO)乳腺癌诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2022:1-197.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) breast cancer[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022: 1-197.
- [16] 中国肿瘤临床协会指南工作委员会.中国肿瘤临床协会(CSCO)结直肠癌诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2022:1-141.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) colorectal cancer[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022: 1-141.

(收稿日期:2023-07-17 修回日期:2023-10-14)

(编辑:林 静)