

DOI: 10.19538/j.nk2024010107

血液系统疾病超说明书适应证用药 辽宁省专家共识(2023版)

辽宁省免疫学会淋巴系统基础与临床免疫分会

摘要:随着分子学检测技术的不断发展,血液系统疾病的诊断率持续上升。血液系统疾病尤其是恶性血液病的药物治疗也随之飞速发展,使得越来越多的患者临床获益。血液系统疾病的规范诊疗以及合理用药,尤其是新型免疫治疗和靶向治疗药物受到临床医生和患者的广泛关注。超药品说明书用药在临床实践中普遍存在。2022年3月起施行的《中华人民共和国医师法》为我国临床医生超药品说明书用药提供了法律依据。《血液系统疾病超说明书适应证用药辽宁省专家共识(2023版)》整理了血液系统疾病化疗药、靶向药和支持治疗的超说明书用药目录。根据专家组制定的循证评价方法,通过查阅文献、证据质量评价分级、专家论证等过程凝练完成,以期为临床用药提供循证支持和参考。

关键词:超说明书用药;血液系统疾病;共识

中图分类号:R55 **文献标识码:**A

Expert consensus on off-label drug use of Liaoning province in hematological diseases (2023 edition). *The Lymphatic System Foundation and Clinical Immunity Branch of Liaoning Immune Society, Shenyang 110001, China*
Corresponding author: YANG Wei, E-mail: yangw@sj-hospital.org

Abstract: With the continuous development of molecular detection techniques, the diagnostic rate of hematological diseases is rising. The drug treatment of hematological diseases, especially malignant hematological diseases, also develops rapidly, benefiting more and more patients clinically. The standardized diagnosis and treatment of hematological diseases and the rational drug use, especially the new immunotherapy and targeted therapy drugs, have been widely concerned by clinicians and patients. Off-label drugs use is common in clinical practice. The implementation of the Law on Doctors of the People's Republic of China effective on March 2022 provides a legal basis for off-label drug use in China. Expert Consensus on Off-Label Drug Use of Liaoning Province in Hematological Diseases (2023 Edition) has compiled a list of off-label drugs for chemotherapy, targeted drugs and supportive care for hematological disorders. According to the evidence-based evaluation method developed by the expert group, this list is condensed through literature review, evidence quality evaluation grading and expert argumentation, to provide evidence-based support and reference for clinical medication.

Keywords: off-label drug use; hematological diseases; consensus

药品说明书是指导临床正确使用药品的技术性资料,包括药理学、毒理学、药效学等药品安全性、有效性的科学数据和结论,具有法律的约束性和临床适用性。说明书的修订需要药物临床试验的支撑,但由于药物临床试验周期长的原因,导致部分药品说明书的适应证、用法用量等信息严重滞后于临床,特别是一些抗肿瘤药物具有较高级别循证医学证据的用法未能及时写入药品说明书。超说明书用药,是指经国家药品监督管理部门批准的

药品说明书中未包含的药物使用方式,包括:适应证、剂量、给药频率或持续时间、给药方式和适应人群等^[1]。超说明书用药广泛存在,一项对美国全科诊所常用药物的审查结果显示,约有21%的处方存在超说明书用药情况^[2]。统计显示,国内部分医院门诊或急诊超说明书用药处方占比在9.0%~25.5%^[3-4]。基于我国2008—2010年医疗保险数据的回顾性研究显示,在10%~61%的肿瘤病例中存在抗肿瘤药物超说明书用药的情况^[5]。抗肿瘤药物的毒副反应较大且价格较高,若在没有专业指导的情况下进行超说明书用药,可能会出现法律、经济及

基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划(20180550879)

通信作者:杨威,电子信箱:yangw@sj-hospital.org

安全性问题。美国、日本、德国、意大利等多个国家已立法允许一定范围内的超说明书用药,我国于2022年3月起施行的《中华人民共和国医师法》中规定“在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者明确知情同意后,可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗”^[6]。近年来我国癌症发病率和死亡率持续上升,规范新的抗肿瘤药物和抗肿瘤疗法非常必要。国家卫健委发布并于2021年3月1日起施行的《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》以及2021年12月由国家医政局和卫健委共同发布的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)》中规定:“医疗机构应当遵循诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径和药品说明书等,合理使用抗肿瘤药物”^[7-8]。在尚无更好治疗手段等特殊情况下,应当制订相应管理制度、技术规范,对药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法进行严格管理。特殊情况下抗肿瘤药物使用采纳的循证医学证据,依次是其他国家或地区药品说明书中已注明的用法,国际权威协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南,国家级学会、协会发布的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。我国虽有超说明书用药的相关立

法,但具体操作细则仍缺少明确规定。特别是在血液系统疾病的超说明书用药方面,国内外均没有专门的规定、指南和共识。

1 研究方法

1.1 证据查询 以我国国家食品药品监督管理局批准的药品说明书为依据,查询美国、欧洲,日本等国外的药品说明书,同时查询药智数据库、Update数据库、Micromedex等数据库及美国国立综合癌症网络(NCCN)指南、美国临床肿瘤学会(ASCO)指南、中国临床肿瘤学会(CSCO)指南等国内外主流指南和专家共识,查证相关研究文献资料。

1.2 改良德尔菲法 专家调查法,其本质上是一种反馈匿名函询法。在证据等级、临床实际需求等基础上请专家进行充分论证评估、精简筛选并根据循证证据级别形成推荐,对所预测的问题征得专家的意见之后,进行整理、归纳,再匿名反馈给各专家,再次征求意见,再集中,再反馈,并形成最终推荐意见。

1.3 推荐等级 参考不同指南的推荐等级和证据类型,将超说明书用药分为I、II、III级进行推荐。具体等级认定标准见表1。抗肿瘤药物超药品说明书目录见表2。

表1 超说明书适应证用药推荐等级认定标准

| 推荐等级 | 标准 |
|--------|---|
| I级推荐 | 1. 美国FDA,欧洲EMA药品说明书收录 2. 中国临床肿瘤学会(CSCO)指南1A类证据和1B类证据 3. 美国国立综合癌症网络(NCCN)指南证据等级为category 1 |
| II级推荐 | 1. CSCO指南2A类证据和2B类证据 2. NCCN指南证据等级为category 2A和2B |
| III级推荐 | 1. CSCO指南3类证据 2. NCCN指南证据等级为category 3 3. 中华医学会、中国临床肿瘤学会、中国血液专科疾病治疗协作组、中国抗癌协会、中国医师学会等在《中华血液学杂志》《中国实验血液学杂志》《白血病淋巴瘤》《中华内科杂志》等国内权威期刊发表的诊疗指南和共识 |

表2 抗肿瘤药物超药品说明书目录

| 序号 | 药品信息 | | 超说明书内容 | | 推荐等级 | |
|----|--------------|-----|-------------|------|---|---------|
| | 通用名称 | 剂型 | 适应证 | 具体用法 | | 证据等级及依据 |
| 1 | 艾曲泊帕乙 醇胺片 | 片剂 | 化疗相关性血小板减少症 | 参见指南 | 2级:《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识》(2019版) ^[9] 2级:《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识》(2018版) ^[10] | III级 |
| 2 | 奥妥珠单抗 | 注射剂 | 边缘区淋巴瘤 | 参见指南 | 2A级:NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas (Version 4.2023)第47~48页 ^[11] 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第140页 ^[12] | II级 |
| | | | 慢性淋巴细胞性白血病 | 参见指南 | 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第214~225页 ^[12] | II级 |
| | | | 复发滤泡细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2A级:NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas (Version 4.2023) ^[11] 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第107页 ^[12] | II级 |

续表2

| 序号 | 药品信息 | | 超说明书内容 | | 推荐等级 | |
|----|-----------|-----|--------------------------------------|-----------------|--|-----|
| | 通用名称 | 剂型 | 适应证 | 具体用法 证据等级及依据 | | |
| 3 | 利妥昔单抗 | 注射剂 | 套细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2A级:NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas (Version 4.2023)第56~57页 ^[11] 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第119~127页 ^[12] | II级 |
| | | | 边缘区淋巴瘤 | 参见指南 | 2A级:NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas (Version 4.2023)第46~48页 ^[11] 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第139~140页 ^[12] | II级 |
| | | | 伯基特淋巴瘤 | 参见指南 | 2A级:NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas (Version 4.2023)第93~94页 ^[11] 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第184~185页 ^[12] | II级 |
| | | | Castleman病 | 参见指南 | 2A级:NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas (Version 4.2023)第109~110页 ^[11] 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第233~235页 ^[12] | II级 |
| | | | 自身免疫性溶血性贫血 | 参见指南 | 2级:《中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南》(2023年版) ^[13] | II级 |
| | | | 原发性免疫性血小板减少症 | 参见指南 | 2A级:《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》(2020版)第505页 ^[14] | II级 |
| 4 | 达雷妥尤单抗注射液 | 注射剂 | 轻链型淀粉样变性 | 见FDA药品说明书 | 1级:FDA已批准达雷妥尤单抗注射液联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松用于治疗新诊断轻链型淀粉样变性 | I级 |
| | | | 浆细胞白血病 | 参见指南 | 2级:《CSCO恶性血液病诊疗指南》(2022版)第189~191页 ^[15] | II级 |
| 5 | 硼替佐米 | 注射剂 | 轻链型淀粉样变性 | 参见指南 | 2级:《系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南》(2021年修订版)第1652页 ^[16] | II级 |
| | | | 浆细胞白血病 | 参见指南 | 2级:《CSCO恶性血液病诊疗指南》(2022版)第189~191页 ^[15] | II级 |
| 6 | 信迪利单抗 | 注射剂 | 复发难治型结外NK/T细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2A级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第176页 ^[12] | II级 |
| 7 | 维布妥昔单抗 | 注射剂 | 与阿霉素、长春新碱、达卡巴嗪联合治疗初治Ⅲ、Ⅳ期霍奇金淋巴瘤 | 见FDA药品说明书 | 1级:美国FDA批准维布妥昔单抗联合阿霉素、长春碱和达卡巴嗪治疗先前未经治疗的Ⅲ期或Ⅳ期经典霍奇金淋巴瘤(cHL)的成年患者 2级:《NCCN临床实践指南:霍奇金淋巴瘤》(2023年第2版)第13页 ^[17] 4级:治疗证据支持有效, Micromedex有效性Class II a, 推荐等级Class II b, 证据强度B | I级 |
| | | | 霍奇金淋巴瘤移植后维持治疗 | 见FDA药品说明书 | 1级:美国FDA批准维布妥昔单抗治疗自体造血干细胞移植(auto-HSCT)后有复发或进展风险高的成年经典霍奇金淋巴瘤(cHL)患者的巩固治疗 2级:《NCCN临床实践指南:霍奇金淋巴瘤》(2023年第2版)第20页 ^[17] 4级:治疗证据支持有效, Micromedex有效性Class II a, 推荐等级Class II a, 证据强度B | I级 |
| | | | 与环磷酰胺、多柔比星、泼尼松联合治疗初治表达CD30阳性外周T细胞淋巴瘤 | 见FDA药品说明书 | 1级:美国FDA批准维布妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素和强的松治疗成年患者先前未经治疗的全身性间变性大细胞淋巴瘤(SALCL)或其他表达CD30的外周T细胞淋巴瘤(PTCL), 包括血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤和其他非特指PTCL 2级:《NCCN临床实践指南:外周T细胞淋巴瘤》(2023年第1版)第15页 ^[18] 4级:治疗证据支持有效, Micromedex有效性Class II a, 推荐等级Class II a, 证据强度B | I级 |
| | | | 表达CD30阳性复发难治外周T细胞淋巴瘤(除外系统性ALCL) | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第158~159页 ^[12] | II级 |
| | | | 表达CD30阳性复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第32页 ^[12] | II级 |
| | | | 与PD-1联合治疗表达CD30阳性复发难治纵隔大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《NCCN临床实践指南:B细胞淋巴瘤》(2023年第3版)第85页 ^[11] | II级 |

续表2

| 序号 | 药品信息 | | 超说明书内容 | | | 推荐等级 |
|----|--------------|-----|--------------------------------|------|---|------|
| | 通用名称 | 剂型 | 适应证 | 具体用法 | 证据等级及依据 | |
| 8 | 注射用贝林妥欧单抗 | 注射剂 | 急性B淋巴细胞白血病诱导缓解后MRD阳性清除残留 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第27~29页 ^[12] | II级 |
| 9 | 盐酸多柔比星脂质体注射液 | 注射剂 | 弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:(1)卫健委《淋巴瘤诊疗指南》(2022年版)第17页 ^[19] ; (2)《NCCN临床实践指南: B细胞淋巴瘤》(2023年第3版)第71页 ^[11] ; (3)《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第11页 ^[12] 2级:治疗有效, Micromedex 有效性 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据强度 B | II级 |
| | | | 滤泡淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CACA中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南》(2020年版)第5页 ^[20] 2级:治疗有效, Micromedex 有效性 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据强度 C | II级 |
| | | | 外周T细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:(1)卫健委《淋巴瘤诊疗指南》(2022年版)第47页 ^[19] ; (2)《NCCN临床实践指南: T细胞淋巴瘤》(2023年第1版)第17~19, 40页 ^[18] 2级:治疗有效, Micromedex 有效性 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据强度 B | II级 |
| | | | 霍奇金淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:(1)卫健委《淋巴瘤诊疗指南》(2022年版)第14页 ^[19] ; (2)《NCCN临床实践指南: 霍奇金淋巴瘤》(2023年第2版)第29页 ^[17] ; (3)《CACA中国霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗指南》(2022年版)第6页 ^[21] 2级:治疗有效, Micromedex 有效性 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据强度 B | II级 |
| | | | 多发性骨髓瘤 | 参见指南 | 1级: FDA和EMA已批准该药用于多发性骨髓瘤 2级:《NCCN临床实践指南: 多发性骨髓瘤》(2023年第3版)第27页 ^[22] 4级: 治疗证据支持有效, Micromedex 有效性 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据强度 B | I级 |
| 10 | 盐酸米托蒽醌脂质体注射液 | 注射剂 | 急性髓系白血病 | 参见指南 | 2A级:《NCCN临床实践指南: 急性髓系白血病》(2023年第3版)第43、50、56页 ^[24] 2级:《CSCO恶性血液病诊疗指南》(2023版)第49~78页 ^[25] | II级 |
| | | | 急性淋巴细胞白血病 | 参见指南 | 2A级:《NCCN临床实践指南: 急性淋巴细胞白血病》(2023年第1版)第40、42页 ^[26] 2级:《CSCO恶性血液病诊疗指南》(2023版)第24页 ^[25] | II级 |
| | | | 弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2A级:《NCCN临床实践指南: B细胞淋巴瘤》(2023年第4版)第76页 ^[11] 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第32页 ^[12] | II级 |
| 11 | 克拉屈滨注射液 | 注射剂 | 急性髓细胞白血病 | 参见指南 | 2级:《NCCN临床实践指南: 急性髓细胞白血病》(2023年第3版) ^[24] | II级 |
| | | | 结外NK/T细胞淋巴瘤, 鼻型 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第176页 ^[12] | II级 |
| 12 | 注射用卡非佐米 | 注射剂 | 新诊断多发性骨髓瘤 | 参见指南 | 2级:(1)《NCCN临床实践指南: 多发性骨髓瘤》(2023年第3版)第24页 ^[22] ; (2)《CSCO恶性血液病诊疗指南》(2022版) ^[15] | II级 |
| | | | 多发性骨髓瘤的维持治疗 | 参见指南 | 2级:《NCCN临床实践指南: 多发性骨髓瘤》(2023年第3版)第24页 ^[22] | II级 |
| 13 | 硫培非格司亭注射液 | 注射剂 | 非髓系恶性肿瘤放疗FN风险≥20%者, 预防性使用G-CSF | 参见指南 | 3级:《硫培非格司亭临床应用专家共识》(2020年) ^[27] | III级 |

续表2

| 序号 | 药品信息 | | 超说明书内容 | | 推荐等级 | |
|----|-----------|-----|----------------------|-----------|--|---------|
| | 通用名称 | 剂型 | 适应证 | 具体用法 | | 证据等级及依据 |
| 14 | 马来酸阿伐曲泊帕片 | 片剂 | 免疫性血小板减少症 | 见FDA药品说明书 | 1级:FDA已批准马来酸阿伐曲泊帕用于原发免疫性血小板减少症 1级:欧盟已批准马来酸阿伐曲泊帕用于原发免疫性血小板减少症 2级:《国际共识报告:原发性免疫性血小板减少的调查和管理》(2019版)第11页 ^[28] 3级:治疗有效,Micromedex有效性Class I,推荐等级Class II a,证据强度A | I级 |
| | | | 再生障碍性贫血 | 参见指南 | 2级:《再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南》(2022年版)第886页 ^[29] 4级:治疗证据支持有效,Micromedex有效性Class II a,推荐等级Class II a,证据强度B | II级 |
| | | | 造血干细胞移植 | 参见指南 | 2级:《造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识》(2021年版)第278页 ^[30] 4级:治疗证据支持有效,Micromedex有效性Class II a,推荐等级Class II a,证据强度B | III级 |
| | | | 血液肿瘤治疗导致血小板减少 | 参见指南 | 2级:《肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识》(2021年版)第817页 ^[31] 4级:治疗证据支持有效,Micromedex有效性Class II a,推荐等级Class II b,证据强度C | III级 |
| 15 | 甲磺酸伊马替尼片 | 片剂 | 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 | 参见指南 | 2级:《CSCO恶性血液病诊疗指南》(2023年第1版)第30页 ^[25] | II级 |
| 16 | 来那度胺胶囊 | 胶囊 | 弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第30页 ^[12] | II级 |
| | | | 睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第73页 ^[12] | II级 |
| | | | 中枢神经系统淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第83页 ^[12] | II级 |
| | | | 滤泡细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第103页 ^[12] | II级 |
| | | | 套细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第119页 ^[12] 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第125页 ^[12] | II级 |
| | | | 边缘区淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第140页 ^[12] | II级 |
| | | | 外周T细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第158页 ^[12] | II级 |
| 17 | 磷酸芦可替尼片 | 片剂 | 成人羟基脲耐药/不耐受的真性红细胞增多症 | 见FDA药品说明书 | 1级:(1)FDA已批准芦可替尼用于成人羟基脲耐药/不耐受PV成人患者治疗;(2)EMA已批准芦可替尼用于对羟基脲反应不足或不耐药的PV成人患者 2级:《NCCN临床实践指南:MPN》(2022年第2版)第29页 ^[32] | I级 |
| | | | 噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症挽救治疗 | 参见指南 | 2级:《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南》(2022年版) ^[23] | III级 |
| 18 | 泊马度胺胶囊 | 胶囊剂 | 治疗原发中枢神经淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《NCCN临床实践指南:中枢神经系统癌症》(2022年第1版)第16页 ^[33] | II级 |
| | | | 复发难治的AL型淀粉样变性患者 | 参见指南 | 2级:《系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南》(2021版) ^[16] | III级 |
| 19 | 塞利尼索片 | 片剂 | 首次复发多发性骨髓瘤 | 参照FDA说明书 | 1级:FDA已批准selinexor联合硼替佐米和地塞米松用于治疗既往至少接受过1次治疗的多发性骨髓瘤成人患者 2级:《NCCN临床实践指南:多发性骨髓瘤》(2023年第3版) ^[22] 2级:《中国首次复发多发性骨髓瘤诊治指南》(2022年版) ^[34] 第3~4页 | I级 |
| | | | 复发/难治弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见FDA说明书 | 1级:FDA批准selinexor用于治疗复发或难治的DLBCL成人患者,包括滤泡性淋巴瘤引起的DLBCL,经过至少2种系统治疗后的治疗 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年) ^[12] | I级 |
| | | | 复发/难治骨髓纤维化 | 见指导原则 | 2级:《塞利尼索在血液系统疾病中的临床应用指导原则》(2022年版) ^[35] | III级 |

续表2

| 序号 | 药品信息 | | 超说明书内容 | | 推荐等级 |
|----|-------------|-----|----------------------|---|------|
| | 通用名称 | 剂型 | 适应证 | 具体用法 证据等级及依据 | |
| 20 | 维奈克拉片 | 片剂 | 套细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《NCCN 临床实践指南: B细胞淋巴瘤》(2023年第4版)第57页 ^[11] 2级:《套细胞淋巴瘤诊断与治疗指南》(2022版)第5页 ^[36] | II级 |
| | | | 骨髓增生异常综合征 | 参见指南 2级:《NCCN 临床实践指南: 骨髓增生异常综合》(2023年第1版)第79页 ^[37] | II级 |
| | | | 多发性骨髓瘤 | 参见指南 2级:《NCCN 临床实践指南: 多发性骨髓瘤》(2023年第3版)第26页 ^[22] | II级 |
| 21 | 西达苯胺片 | 片剂 | 急性髓系白血病 | 参见指南 2级:《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南》(2023版)第85、87页 ^[24] | II级 |
| | | | 弥漫性大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南》(2023版)第30、33页 ^[12] | II级 |
| 22 | 伊布替尼胶囊 | 胶囊剂 | 初治套细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第119页 ^[12] | II级 |
| | | | 复发难治套细胞淋巴瘤的挽救治疗 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第125页 ^[12] | II级 |
| | | | III/IV期有症状边缘区淋巴瘤二线治疗 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第140页 ^[12] | II级 |
| | | | 复发难治原发性中枢神经系统淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第86页 ^[12] | II级 |
| | | | 原发睾丸弥漫性大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第73页 ^[12] | II级 |
| | | | 慢性移植物抗宿主病 | 见FDA药品说明书 1级:FDA已批准伊布替尼单药用于一种或多种全身治疗失败后的cGVHD治疗 2级:《慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识》(2021年版) ^[38] | I级 |
| 23 | 泽布替尼胶囊 | 胶囊剂 | 弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第30、32页 ^[12] | II级 |
| | | | 睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第73页 ^[12] | II级 |
| | | | 中枢神经系统淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第83页 ^[12] | II级 |
| | | | 滤泡淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第107页 ^[12] | II级 |
| | | | 边缘区淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第140页 ^[12] | II级 |
| | | | 血管内大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《血管内大B细胞淋巴瘤诊治中国专家共识》(2023年版)第3页 ^[39] | III级 |
| 24 | 聚乙二醇干扰素α-2b | 注射剂 | 原发性骨髓纤维化 | 参见指南 2级:《NCCN 临床实践指南: 骨髓增殖性肿瘤》(2022年第2版)第9页 ^[32] 2级:《CSCO 恶性血液病诊疗指南》(2022版)第307页 ^[15] | II级 |
| | | | 真性红细胞增多症 | 参见指南 2级:《NCCN 临床实践指南: 骨髓增殖性肿瘤》(2022年第2版)第24页 ^[32] 2级:《CSCO 恶性血液病诊疗指南》(2022版)第275~280页 ^[15] | II级 |
| | | | 原发性血小板增多症 | 参见指南 2级:《NCCN 临床实践指南: 骨髓增殖性肿瘤》(2022年第2版)第28页 ^[32] 2级:《CSCO 恶性血液病诊疗指南》(2022版)第290~292页 ^[15] | II级 |
| 25 | 海曲泊帕乙醇胺片 | 片剂 | 肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT) | 参见指南 2级:《海曲泊帕临床应用指导原则》(2022版) ^[40] 2级:《CSCO肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT)诊疗指南》(2022版)第38页 ^[41] 4级:治疗证据支持有效, Micromedex有效性Class I, 推荐等级Class II a, 证据强度B | II级 |
| | | | | | |
| 26 | 卡瑞利珠单抗 | 注射剂 | 原发纵膈(胸腺)大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第57页 ^[12] | II级 |
| | | | 原发中枢神经系统淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第86页 ^[12] | II级 |
| | | | NKT细胞淋巴瘤 | 参见指南 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第178页 ^[12] | II级 |

续表2

| 序号 | 药品信息 | | 超说明书内容 | | 推荐等级 | |
|----|-----------------|-----|-------------------------------|-----------|--|---------|
| | 通用名称 | 剂型 | 适应证 | 具体用法 | | 证据等级及依据 |
| 27 | 林普利塞片 | 片剂 | 复发/难治外周T细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 1级:获FDA颁发的针对滤泡淋巴瘤、T细胞淋巴瘤适应证孤儿药资格认定 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第158页 ^[12] 4级:治疗证据支持有效, Micromedex 有效性 class II a, 推荐等级 class II a, 证据强度 B | I级 |
| 28 | 培门冬酶注射液 | 注射剂 | 结外NK/T细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第172页 ^[12] 4级:治疗证据支持有效, Micromedex 有效性 class I, 推荐等级 class II a, 证据强度 B | II级 |
| 29 | 阿可替尼胶囊 | 胶囊剂 | 难治性EBV-HLH | 参见指南 | 2级:《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南》(2022年版) ^[23] | II级 |
| | | | 弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第30页 ^[12] | II级 |
| | | | 睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第73页 ^[12] | II级 |
| | | | 中枢神经系统淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第83页 ^[12] | II级 |
| | | | 边缘区淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《NCCN临床实践指南: B细胞淋巴瘤》(2023年第4版)第47页 ^[11] | II级 |
| | | | 初治套细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《NCCN临床实践指南: B细胞淋巴瘤》(2023年第4版)第52页 ^[11] 2级:《套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南》(2022版)第5页 ^[36] | II级 |
| 30 | 塞替派注射液 | 注射剂 | 复发难治套细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南》(2022版)第6页 ^[36] | II级 |
| | | | 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第214~216页 ^[12] 2级:《NCCN临床实践指南: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤》(2022年第2版)第23页 ^[12] | II级 |
| 31 | 注射用人粒细胞巨噬细胞刺激因子 | 粉针剂 | 中枢神经系统淋巴瘤 | 参见指南 | 2级:《CSCO淋巴瘤诊疗指南》(2023年第一版)第92~99页 ^[12] | II级 |
| | | | 急性淋巴细胞白血病/急性髓系白血病 | 参见指南 | 2级:《CSCO异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南》(2022年第一版)第55~57页 ^[42] | III级 |
| 31 | 注射用人粒细胞巨噬细胞刺激因子 | 粉针剂 | 口腔黏膜炎 | 参见指南 | 2级:《头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南》(2022版)第85页 ^[43] | III级 |
| 32 | 重组人血小板生成素 | 注射剂 | 血液肿瘤(白血病、骨髓瘤)治疗所致血小板减少症(CTIT) | 参见指南 | 2级:《CSCO肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT)诊疗指南》(2022版)第38页 ^[41] | II级 |
| 33 | 沙利度胺片 | 片剂 | 联合地塞米松治疗新诊断的多发性骨髓瘤 | 见FDA药品说明书 | 1级:FDA已批准沙利度胺联合地塞米松治疗新诊断的多发性骨髓瘤 2级:《NCCN临床实践指南: 多发性骨髓瘤》(2022年第3版) ^[22] | I级 |

注: NCCN, 美国国立综合癌症网络; CSCO, 中国临床肿瘤学会; ALCL, 间变性大细胞淋巴瘤; PD-1, 程序性死亡受体1; FDA, 美国食品药品监督管理局; EMA, 欧洲药品管理局; HLH, 噬血细胞综合征; PV, 真红细胞增多症; MPN, 骨髓增殖性肿瘤; DLBCL, 弥漫性大B细胞淋巴瘤

2 总结

临床超说明书用药情况广泛存在, 尤其是在血液系统疾病。在尚无更好治疗手段的情况下, 选择超说明书用药可能给患者带来治疗受益, 但同时可能会面临潜在的用药安全和法律风险。近年来随着国家对抗肿瘤药物管理的重视及循证医学的发展, 已有部分超说明书用药共识发布, 但针对血液

系统疾病的国内外专家共识尚属空白^[44-45]。因此, 辽宁省免疫学会淋巴系统基础与临床免疫分会发布本共识, 整理了血液科化疗药、靶向药和支持治疗的超说明书用药目录, 该目录也囊括了最新在国内上市的新药, 旨在为血液病合理的超说明书用药提供规范依据, 为尚未满足的临床用药需求提供循证依据, 为临床医师处方和药学审方提供参考依据。抗肿瘤药物超说明书目录所列药品来自

临床用药实践,以列表方式列出证据等级及推荐意见,便于临床查阅使用。

组织编写机构:辽宁省免疫学会淋巴系统基础与临床免疫分会

指导专家:马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、李建勇(江苏省人民医院)

学术委员会:

主任委员:杨威(中国医科大学附属盛京医院)

学术秘书:李旻(中国医科大学附属盛京医院)

专家委员(以姓氏首字母为序):艾丽梅(锦州医科大学附属第一医院)、冷青(鞍山市中心医院)、孙秀丽(大连医科大学附属第一医院)、王洪涛(中国医科大学附属盛京医院)、王慧涵(中国医科大学附属盛京医院)、吴斌(中国医科大学附属盛京医院)、闫金松(大连医科大学附属第二医院)、杨月辉(中国医科大学附属盛京医院)、张丽君(中国医科大学附属第一医院)

参考文献

- [1] 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.
- [2] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(9):1021-1026.
- [3] 杨丽雄,蔡丽秋.门、急诊超说明书用药的处方分析及对策研究[J].海峡药学,2017,29(12):260-262.
- [4] 王旭.我院急诊超说明书用药情况调查分析[J].天津药学,2019,31(5):36-39.
- [5] Wei GX, 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] 中华人民共和国医师法[N].人民日报,2021-08-26(14).
- [7] 国家卫生健康委员会.国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知[EB/OL].(2020-12-28) [2023-10-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.
- [8] 国家卫生健康委员会.国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)的通知[EB/OL].(2021-12-27) [2023-10-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202112/0fbf3f04092b4d67be3b3e89040d8489.shtml>.
- [9] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会.中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J].中国肿瘤临床,2019,46(18):923-929.
- [10] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会.肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(9):714-720.
- [11] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:B-Cell Lymphomas (Version 4.2023)[EB/OL].(2023-06-02) [2023-10-01]. <http://www.nccn.org>.
- [12] CSCO.中国临床肿瘤学会(CSCO):淋巴瘤诊疗指南(2023)[EB/OL].(2023-04-01) [2023-10-01]. <http://www.cSCO.org.cn>.
- [13] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南(2023年版)[J].中华血液学杂志,2023,44(1):12-18.
- [14] 中华医学会内科学分会.中国成人血小板减少症诊疗专家共识(2020版)[J].中华内科杂志,2020,59(7):498-510.
- [15] CSCO.中国临床肿瘤学会(CSCO):恶性血液病诊疗指南(2022)[EB/OL].(2022-04-01) [2023-10-01]. <http://www.cSCO.org.cn>.
- [16] 中国系统性轻链型淀粉样变性协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心,国家血液系统疾病临床医学研究中心.系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021年修订)[J].中华医学杂志,2021,101(22):1646-1656.
- [17] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Hodgkin Lymphoma (Version 2.2023) [EB/OL]. (2022-11-08) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkin.pdf.
- [18] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:T-Cell Lymphomas (Version 1.2023) [EB/OL]. (2023-01-05) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf.
- [19] 国家卫生健康委.国家卫生健康委办公厅关于印发肿瘤和血液病相关病种诊疗指南(2022年版)的通知[EB/OL].(2022-4-11) [2023-10-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
- [20] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中华医学会血液学分会.中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(7):537-544.
- [21] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会,中国霍奇金淋巴瘤工作组.中国霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(9):705-715.
- [22] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Multiple Myeloma (Version 3.2023) [EB/OL]. (2022-12-08) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
- [23] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟.中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J].中华医学杂志,2022,102(20):1492-1497.
- [24] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2023) [EB/OL]. (2020-04-05) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.

- [25] CSCO. 中国临床肿瘤学会(CSCO):恶性血液病诊疗指南(2023) [EB/OL]. (2020-04-01) [2023-10-01]. <http://www.cSCO.org.cn>.
- [26] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Acute Lymphoblastic Leukemia(Version 1.2023) [EB/OL]. (2020-05-31) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
- [27] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 硫培非格司亭临床应用专家共识(2020版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(5):461-165.
- [28] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(22):3780-3817.
- [29] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022年版) [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11):881-888.
- [30] 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识(2021年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4):276-280.
- [31] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识(2021年版) [J]. 肿瘤, 2021, 41(12):812-827.
- [32] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Myeloproliferative Neoplasms (Version 2.2022) [EB/OL]. (2022-04-13) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf.
- [33] NCCN. NCCN Guidelines in Oncology:Central Nervous System Cancers (Version 1.2022) [EB/OL]. (2022-06-01) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
- [34] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组. 中国首次复发多发性骨髓瘤诊治指南(2022年版) [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(10):810-817.
- [35] 中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会. 塞利尼索在血液系统疾病中的临床应用指导原则(2022年版) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(2):65-73.
- [36] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2022版) [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(7):529-536.
- [37] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Myelodysplastic Syndromes (2023-Version1-79) [EB/OL]. (2022-04-13) [2023-10-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf.
- [38] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4):265-275.
- [39] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会. 血管内大B细胞淋巴瘤诊治中国专家共识(2023年版) [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(3):177-181.
- [40] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物治疗安全管理专家委员会. 海曲泊帕临床应用指导原则 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(10):577-582.
- [41] CSCO. 中国临床肿瘤学会(CSCO):肿瘤治疗所致血小板减少症(CTTT)诊疗指南(2023) [EB/OL]. (2023-04-01) [2023-10-01]. <http://www.cSCO.org.cn>.
- [42] CSCO. 中国临床肿瘤学会(CSCO):异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南(2022) [EB/OL]. (2022-04-01) [2023-10-01]. <http://www.cSCO.org.cn>.
- [43] 中国肿瘤放射治疗联盟. 头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(2):79-91.
- [44] 王珺, 侯宁, 张文. 山东省超药品说明书用药专家共识(2022版)系列-抗肿瘤药物超药品说明书用药专家共识 [J]. 中国合理用药探索, 2022, 20(1):25-35.
- [45] 秦小莉, 高秀容, 徐敏. 历年广东省药学会超药品说明书用药目录概况与分析:以抗肿瘤药品为例 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(15):1553-1556.

2023-10-23收稿