

专家共识

广西医疗机构超说明书用药管理专家共识

广西药学会循证药专业委员会

摘要 超说明书用药在临床实践中普遍存在,不可避免。但具体如何实操,各医疗机构尚缺乏统一的规范。为更好地协助各医疗机构规范超说明书用药,广西药学会循证药专业委员会组织全省41家医疗机构、114位专家,经过5轮讨论,在证据等级、临床需求等基础上进行综合评估筛选,最终形成本共识及首批超说明书用药目录。本共识的制订将为超说明书用药的有效性和安全性提供循证参考,同时也为保障医患合法权益,降低执业风险提供依据。

关键词 超说明书用药;专家共识;循证药学

中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)03-0476-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.03.022

Expert consensus on off-label drug use management in Guangxi medical institutions

Evidence-based Pharmacy Professional Committee of Guangxi Pharmaceutical Association

Abstract Off-label drug use is common and unavoidable in the clinical practice. However, there is still a lack of unified standardization among medical institutions on how to practice off-label drug use. In order to assist the medical institutions to standardize the off-label drug use, the Evidence-based Pharmacy Professional Committee of Guangxi Pharmaceutical Association organized 41 medical institutions and 114 experts in Guangxi Province to formulate this consensus after 5 rounds of discussion. This consensus and the first batch of off-label drug catalogs are based on a comprehensive assessment and screening of the level of evidence, clinical needs, and other factors. The development of this consensus will provide an evidence-based basis for the effectiveness and safety of off-label drug use, as well as a reference for protecting the legitimate rights and interests of doctors and patients and reducing the risk of practice.

Keywords off-label drug use; expert consensus; evidence-based pharmacy

为进一步规范广西医疗机构超说明书用药的管理,保证医疗质量及医疗安全,避免不必要的医疗纠纷,根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国医师法》《民法典》《处方管理办法》《医疗机构药事管理规定》《药品说明书和标签管理规定》等法律法规,同时参考部分省份已发布的相关超说明书用药专家共识、超药品说明书用药目录及管理办法等资料^[1-6],并结合广西实际,编写了《广西医疗机构超说明书用药管理专家共识》(以下简称《共识》)。

本《共识》由广西药学会循证药专业委员会组织全区41家医疗机构,114位专家,经过5轮讨论,在证据等级、临床需求等基础上进行综合评估筛选,最终确定本共识及首批超说明书用药目录。本《共

识》的制订旨在规范广西医疗机构超说明书用药,保证医疗安全,保障医患合法权益,降低执业风险,为广西各医疗机构规范超说明书用药提供参考。

1 超说明书用药的定义及法律依据

超说明书用药也称药品未注册用法、拓展性临床应用等,是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法;是指药品的应用超出国家药品监督管理部门批准的生产企业提供的药品说明书界定的范围,包括但不限于超出适应证、剂量、给药途径、给药频率、疗程或人群等^[7]。

《中华人民共和国医师法》第二十九条明确指

[基金项目] 国家卫生健康委医院管理研究所重点项目(No. YLZLXZ23K004);北京生命绿洲公益中心血液学专项一贫血性疾病领域探索基金项目(No. ILVZHOU-PXXJB-011)

[收稿日期] 2024-01-17

出: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。医疗机构应当建立管理制度,对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核,严格规范医师用药行为。

2 超说明书用药的原则

2.1 无替代

为患者的利益考虑,针对病情尚无有效或更好的替代药品或替代药品可及性较差时,方可考虑超说明书用药。

2.2 非试验

不得以研究试验、其他涉及医务人员自身利益为目的超说明书用药,应以患者利益最大化为目的。

2.3 患者知情同意

为保证患者享有知情权,在超说明书用药时,相应资质的医师应当如实告知患者超说明书用药的原因与目的、治疗步骤、预期效果、费用支付情况、可能出现的不可预测的风险及注意事项等,并让患者、患者家属或监护人签署知情同意书,同时在患者病历中记录用药原因(首诊患者或安全风险较大患者应书面签署,复诊患者可口头告知)。知情同意书模板见 <http://www.gxyxh.org.cn/portal/gxyxh/investText.action?id=165837>。

2.4 充分循证依据

超说明书用药必须有充分的循证医学证据支持,具体证据级别和推荐强度如下:

2.4.1 证据级别 (1)高级别证据:包括以下几种情况:①相同通用名药品国外药品说明书(主要包括美国、欧洲、日本等加入ICH的国家和地区)标注的用法;②国内外医学或药学学术机构发布的权威指南或共识认可的超说明书用药;③经高质量系统评价/Meta分析、多中心大样本RCT证实的超说明书用药;④《中华人民共和国药典临床用药须知》、《马丁代尔药物大典》等国内外权威医药学专著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)已经收录的超说明书用药;⑤Micro-medex数据库收录且证据等级为B级或以上;⑥单个大样本高质量的随机对照试验验证的超说明书用药;⑦医保支付限定范围认可且具有以上高级别证据支持的超说明书用药。(2)其他级别证据:包括实效性随机对照试验(pRCT)、非随机的实效性试验(PCT)、队列研究、病例对照研究、横断面研究、病例系列以及病例报告等观察性研究。

2.4.2 推荐强度 根据GRADE将推荐强度分为强推荐和弱推荐两个等级,对于高级别证据一般情况为强推荐级别,但结合证据的适用性、临床实际情况可以进行降级。对于其他级别证据一般情况为弱推荐级别,但结合临床实际可进行升级。

2.4.3 特殊情况下使用 特殊情况下(如新生儿、罕见病、突发公共卫生事件等),无法获取相关证据时,建议组织多学科专家会诊评估,结合患者疾病严重程度、有无替代治疗方案、超说明书药物特性等多种因素,综合制定推荐建议。

2.5 管理部门审批

超说明书用药需要通过医疗机构药事管理与药物治疗学委员会(或药事管理与药物治疗学组)批准,如果超说明书用药风险较大时可联合医学伦理委员会共同批准。

3 医疗机构责任

医疗机构是本机构超说明书用药管理的责任主体,加强超说明书用药管理是医疗机构促进合理用药、保障医疗质量和医疗安全的重要措施。各医疗机构应当制定相应的管理制度与实施细则,对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核,严格规范医师用药行为,特别是超说明书用药较多的科室,更应定期加强监控。

4 医师资质

医师是超说明书用药的第一责任人。超说明书用药应当与医师专业一致,开具超说明书用药处方的医师原则上应当为高年资(3年及以上)主治医师及以上专业技术职称,但对于一些特殊科室如风湿科或者生殖科等可适当放宽。紧密型医联体内可以采用上级医院审核通过的超说明书用药。

医师开具超说明书用药处方时,应当基于患者用药需求和循证医学证据规范性进行判断,深入分析利弊,充分考虑超说明书用药可能发生的不良反应/事件、禁忌证与用药注意事项,权衡患者获益情况与风险损失,确定该用法是当前符合患者利益的最佳方案。

5 超说明书用药的风险控制

医疗机构应通过用药监测和处方点评等方式,定期回顾分析并评价超说明书用药的有效性、安全性及适宜性等。同时,根据最新政策法规、循证医学证据、药品安全性信息及监测和评价的结果等,及时对超说明书用药的目录进行动态调整,保障用

药安全。

对于某些高风险药物,申请科室应制订风险防控及应急预案。医疗机构的医师、药师、护士等医务人员应当落实药品不良反应监测报告制度,对于超说明书用药发生不良反应/事件后,应当积极救治患者并及时上报。

6 超说明书用药的申请流程

当某种疾病治疗需要超说明书用药时,临床科室应提出申请(申请材料应包括超说明书用药申请表、超说明书用药循证依据材料及不良反应风险防控及应急预案),药学部进行循证分析和评价,评价标准可参考广东省药学会于2021年5月发布的《超说明书用药循证评价规范》团体标准(T/GDPA 1—2021)^[8],医务部组织专病专家进行论证,再经医院

药事管理和药物治疗学委员会审核同意后方可执行。

7 超说明书用药目录

本《共识》纳入的首批超说明书用药目录涉及药品品种392种,包括13个大类,978个条目,分别是:抗肿瘤药物(205条)、肾内及风免类药物(130条)、儿科药物(120条)、精神及神经类药物(110条)、妇产及生殖药物(98条)、抗感染药物(90条)、皮肤科药物(46条)、消化系统药物(40条)、血液系统疾病药物(37条)、呼吸系统药物(30条)、心脑血管药物(26条)、内分泌药物(24条)和其它类别药物(22条)。下面例举各类超说明书药品代表(表1),余详细目录见链接:<http://www.gxyxh.org.cn/portal/gxyxh/investText.action?id=165838>

表1 广西医疗机构超说明书用药目录(部分药品代表)

药物类别	说明书内容		超说明书内容				循证依据	推荐强度	
	通用名	剂型	说明书描述	适应证	剂量 人群	途径 具体用法			
抗肿瘤药物	吉西他滨	注射剂	1. 局部晚期或已转移的非小细胞肺癌; 2. 局部晚期或已转移的胰腺癌; 3. 吉西他滨与紫杉醇联合,可用于治疗经辅助/新辅助化疗后复发,不能切除的、局部复发或转移性乳腺癌。除非临床上禁忌,否则既往化疗中应使用过蒽环类抗生素	非霍奇金淋巴瘤			参见指南	1. 国家卫生健康委员会. 淋巴瘤诊疗指南(2022年版); 2. NCCN临床实践指南: B细胞淋巴瘤(2022.V2); 3. 中国临床肿瘤学会(CSCO). 恶性淋巴瘤的诊断和治疗(2022); 4. Micromedex 证据等级:成人: Category B	强推荐
肾内及风免类药物	环孢素	胶囊剂	用于器官移植、骨髓移植、内源性葡萄膜炎、银屑病、类风湿关节炎、肾病综合征	系统性红斑狼疮			参见指南	1. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update; 2. 中华医学会风湿病学分会. 中国系统性红斑狼疮诊疗指南(2020); 3. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults(2017); 4. Micromedex 证据等级:成人: Category B	强推荐

续表 1

药物类别	说明书内容			超说明书内容				循证依据	推荐强度	
	通用名	剂型	说明书描述	适应证	剂量	人群	途径			具体用法
儿科药物	磷酸奥司他韦	颗粒剂 胶囊剂	用于成人和1岁及1岁以上儿童的甲型和乙型流感治疗			1岁以下 以下婴儿		1岁以下婴儿: 治疗方案:0~8个月: 3 mg/kg, q12 h, 5 d; 9~11个月: 3.5 mg/kg, q12 h, 5 d; 预防方案: 3~8个月: 3 mg/kg, qd, 7 d; 9~11个月: 3.5 mg/kg, qd, 7 d	1. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2023-2024. Pediatrics, 2023, 1, 152(4): e2023063772; 2. 中华人民共和国国家卫生健康委. 流行性感冒诊疗方案(2020)	强推荐
精神及神经类药物	艾司西酞普兰	片剂	治疗成人抑郁症、伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍	广泛性焦虑障碍				参见FDA说明书	1. 美国FDA批准艾司西酞普兰治疗成人广泛性焦虑障碍; 2. 美国儿童和青少年精神病学学会(AACAP)临床实践指南:儿童青少年焦虑症的评估和治疗(2020); 3. Micromedex 证据等级:成人:Category B; 儿童:Category B	强推荐
妇产及生殖药物	来曲唑	片剂	乳腺癌	男性不育;无、少精子症				参见指南	1. 中华医学会男科学分会. 男性不育诊疗指南(2022); 2. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men:AUA/ASRM Guideline PART II.2020; 3. 中国医师协会生殖医学专业委员会. 生殖男科学组男性不育症的内分泌治疗中国专家共识编写组. 男性不育症的内分泌治疗中国专家共识(2023)	强推荐
抗感染药物	多黏菌素B	注射剂	肌注、静滴、鞘内注射				雾化吸入	参见共识	1. CHEN Y J. International consensus guidelines for the optimal use of polymyxins (2019); 2. 中国研究型医院学会危重医学专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识(2019); 3. 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 中国多黏菌素类抗菌药物临床应用多学科专家共识(2021)	强推荐

续表 1

药物类别	说明书内容			超说明书内容				循证依据	推荐强度
	通用名	剂型	说明书描述	适应证	剂量	人群	途径 具体用法		
皮肤科药物	氨甲环酸	片剂	全身和局部纤维蛋白溶解亢进所致的出血	黄褐斑			参见共识	1. 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021); 2. SARKAR R. Prescribing practices of tranexamic acid for melasma: Delphi consensus from the Pigmentary Disorders Society.(2023); 3. ZHANG L, TAN W Q, FANG Q Q, et al. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int, 2018, 6, 2018:1683414	强推荐
消化系统药物	富马酸伏诺拉生	片剂	成人每日1次, 每次20 mg		单日用 量限制 40 mg		参见 FDA 说明书	1. 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 中国幽门螺杆菌感染治疗指南(2022); 2. 美国FDA批准伏诺拉生用于治疗幽门螺杆菌, 推荐成人二联疗法: 伏诺拉生20 mg, 2次/d, 联合阿莫西林1 000 mg, 3次/d, 口服, 疗程14 d	强推荐
血液系统药物	利妥昔单抗	注射剂	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病	血栓性 血小板 减少性 紫癜			参见 PMDA 说明书	1. 日本PMDA已批准利妥昔单抗用于治疗后天性血栓性血小板减少性紫癜; 2. 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022); 3. Micromedex 证据等级: 成人: Category B	强推荐
呼吸系统药物	重组人干扰素 α 2b	注射剂	急慢性病毒性肝炎(乙型、丙型)、尖锐湿疣, 毛细细胞性白血病、慢性粒细胞白血病	病毒感染			参见 指南	1. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018); 2. 中国儿科相关医学专家组(统称) α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识(2018); 3. 中华医学会儿科学分会感染学组. 疱疹性咽峡炎诊断及治疗专家共识(2019)	强推荐
心脑血管药物	阿替普酶	注射剂	本品不能用于80岁以上的急性脑卒中患者治疗			80岁以上患者	参见 FDA 说明书	1. American Heart Association (AHA). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association (2019); 2. 美国FDA未限制阿替普酶必须用于80岁以下患者, 但对于年龄大于77岁的患者可能出血风险增加	强推荐

续表1

药物类别	说明书内容			超说明书内容					循证依据	推荐强度
	通用名	剂型	说明书描述	适应证	剂量	人群	途径	具体用法		
内分泌药物	阿仑膦酸钠	片剂	1. 用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症,以预防髌部和脊柱骨折(椎骨压缩性骨折) 2. 用于治疗男性骨质疏松以增加骨量	继发性骨质疏松				参见指南	1. 中国风湿免疫科相关专家小组. 类风湿关节炎患者实践指南(2020); 2. 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南(2019)	强推荐
其它药物	地塞米松	注射剂	用于静脉注射、静脉滴注、静脉推注、肌肉注射、鞘内注射、关节腔内注射				玻璃体腔内注射	参见书籍	1. 《眼科学》. 人民卫生出版社. 第9版. P192; 2. 《玻璃体视网膜手术学》. 人民卫生出版社. P364-368	强推荐

顾问专家:

张伶俐(四川大学华西第二医院), 韦庆军(广西医科大学第一附属医院), 钟小斌(广西医科大学第二附属医院)

牵头专家:

黄振光(广西医科大学第一附属医院)

执笔专家:

张宏亮(广西医科大学第一附属医院), 黄其春(广西医科大学附属肿瘤医院), 杨周生(广西壮族自治区人民医院), 唐秀能(广西壮族自治区妇幼保健院), 唐云峡(广西医科大学第二附属医院), 覃禹(柳州市人民医院), 周甘平(广西壮族自治区江滨医院), 陈薇(桂林医学院附属医院), 庞晓军(钦州市第二人民医院), 周歧骥(右江民族医学院附属医院), 吴洪文(柳州市工人医院)

管理专家组(按姓氏拼音排序):

陈艺飞(广西医科大学第一附属医院), 蒋敦科(广西医科大学第一附属医院), 梁冰(广西医科大学第一附属医院), 王滨琴(广西壮族自治区人民医院), 张宇(广西医科大学附属肿瘤医院), 周增华(广西医科大学第二附属医院)

药学专家组(按姓氏拼音排序):

陈科应(防城港市第一人民医院), 何杰文(广西壮族自治区桂东人民医院), 何艳春(南宁市妇幼保健院), 黄洁(钦州市第一人民医院), 黄敏(广西中医药大学第一附属医院), 黄玉玲(柳州市妇幼保健院), 蓝晓步(南宁市第一人民医院), 黎涛(梧州

市工人医院), 黎树发(桂平市人民医院), 李健哲(广西中医药大学附属瑞康医院), 梁晓坤(崇左市人民医院), 廖昌能(百色市人民医院), 陆海鹏(广西壮族自治区民族医院), 罗北海(玉林市红十字会医院), 蒙光义(玉林市第一人民医院), 秦德新(博白县人民医院), 覃东(桂林市人民医院), 覃倩明(来宾市人民医院), 汪江波(广西壮族自治区南溪山医院), 王冬梅(南宁市第二人民医院), 韦超河(贵港市人民医院), 韦斯军(广西国际壮医医院), 韦铁猛(河池市人民医院), 文娟(柳州市柳铁中心医院), 谢欢(梧州市红十字会医院), 易文燕(贺州市人民医院), 岳家奎(桂林医学院第二附属医院), 周波林(北海市人民医院), 黄钰晶(广西医科大学附属武鸣医院)

临床专家组(按姓名汉语拼音排序):

蔡双启(广西医科大学第一附属医院), 曾晓聪(广西医科大学第一附属医院), 陈晓菊(广西医科大学附属肿瘤医院), 陈秀奇(广西医科大学第一附属医院), 邓婷婷(柳州市工人医院), 杜毅(广西医科大学第一附属医院), 杜学柯(广西医科大学第二附属医院), 高锟(广西医科大学附属肿瘤医院), 黄山(广西医科大学附属肿瘤医院), 黄新翔(广西壮族自治区人民医院), 贾文广(广西医科大学第一附属医院), 蓝东(广西医科大学第一附属医院), 雷玲(广西医科大学第一附属医院), 李含(广西壮族自治区人民医院), 李静(广西医科大学第一附属医院), 李富(广西医科大学第一附属医院), 李家鑫

(广西医科大学第一附属医院),李健玲(广西医科大学第一附属医院),李焯(广西医科大学附属肿瘤医院),李喆(广西医科大学附属肿瘤医院),刘德云(广西医科大学第一附属医院),吕榜权(广西壮族自治区妇幼保健院),吕小平(广西医科大学第一附属医院),罗薇(广西医科大学第一附属医院),骆敏(广西医科大学附属肿瘤医院),莫小亮(广西医科大学第一附属医院),莫钦国(广西医科大学附属肿瘤医院),秦映芬(广西医科大学第一附属医院),施玲玲(广西医科大学第一附属医院),唐艳艳(广西医科大学第一附属医院),王守峰(广西医科大学附属肿瘤医院),王婷安(广西医科大学附属肿瘤医院),巫艳彬(广西医科大学第一附属医院),吴惠梅(广西医科大学第一附属医院),吴宁(广西壮族自治区人民医院),谢治(广西壮族自治区人民医院),伍巧源(广西医科大学第一附属医院),向淑麟(广西壮族自治区人民医院),谢伟敏(广西医科大学附属肿瘤医院),熊礼佳(广西壮族自治区人民医院),许坚(广西医科大学附属肿瘤医院),郁缪宇(广西医科大学第二附属医院),易翔(广西医科大学第一附属医院),张树峰(广西壮族自治区江滨医院),章忠明(广西医科大学第一附属医院),郑文军(广西医科大学第一附属医院),周芸(广西壮族自治区江滨医院)

秘书组:

林忠秋(广西医科大学第一附属医院),周欢(广西医科大学附属肿瘤医院),蒙明瑜(广西壮族自治区人民医院),周舟(广西医科大学第二附属医院),梁小凤(广西壮族自治区妇幼保健院),卢海庆(柳州市人民医院),贺兰芝(广西壮族自治区江滨医院),经力(桂林医学院附属医院),李献芝(钦州市第二人民医院),廖英勤(右江民族医学院附属医院),方芳(柳州市工人医院),杜振雄(广西柳钢医院),王丹丹(广西医科大学第一附属医院),张学沛

(广西壮族自治区妇幼保健院),陈红霞(广西壮族自治区人民医院),卢顺玉(广西医科大学附属肿瘤医院),陆盛胜(广西医科大学附属肿瘤医院)

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] 广东省药学会.医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J].今日药学,2014,24(12): 841-843.
- [3] 湖北省医院协会药事专业委员会.湖北省医疗机构药品拓展性临床应用管理专家共识[J].医药导报,2022,41(9): 1261-1263.
- [4] 侯 宁.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.
- [5] 广东省药学会.超药品说明书用药目录(2017年版)[J].今日药学,2017,3(9): 577-594.
- [6] 左 玮,刘容吉,牛子冉,等.基于循证医学的《医疗机构“超药品说明书用法”管理办法》的构建[J].协和医学杂志,2022,13(6): 1094-1099.
- [7] 左 玮,刘容吉,孙雅佳,等.《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》推荐意见及要点解读[J].协和医学杂志,2023,14(1): 86-93.
- [8] 广东省药学会.《超说明书用药循证评价规范》团体标准: T/GD-PA1-2021[Z/OL].[2021-08-06].<http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2310.html>.

本文引用格式:

广西药学会循证药学专业委员会.广西医疗机构超说明书用药管理专家共识[J].广西医科大学学报,2024,41(3): 476-482.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.03.022
EVIDENCE- BASED PHARMACY PROFESSIONAL COMMITTEE OF GUANGXI PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. Expert consensus on off-label drug use management in Guangxi medical institutions[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(3): 476-482. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.03.022