

基于循证药学的血液科药品说明书外用药情况分析与评价

韩芙蓉¹, 张昭^{1*}, 李彤², 宋智慧¹, 徐姗姗¹, 王昕¹

1. 首都医科大学附属北京同仁医院 药学部, 2. 重症医学科, 北京 100730

【摘要】目的 分析首都医科大学附属北京同仁医院血液科药品说明书外用药情况, 并进行循证评价。**方法** 收集2013年1月至2023年4月血液科处方和医嘱中药品说明书外用法情况, 并运用Thomson Micromedex循证药学数据库的DrugDex分级系统进行分析 and 评价。**结果** 血液科共有49项药品说明书外用药, 包括45项说明书外适应证用药(91.8%)和4项说明书外用法用量用药(8.2%); 说明书外用法涉及19个药品品种, 其中18种药品为说明书外适应证用药, 3种为说明书外用法用量用药, 占全院药品品种的1.2%(19/1462), 主要为抗肿瘤类药物(78.9%, 15/19)。49项说明书外用药中, 9项(12.3%)已被FDA批准, 20项(27.4%)在国际指南中推荐, 15项(20.5%)在国内指南中推荐, 27项(37.1%)符合专著。19项(38.8%)药品说明书外用药在Micromedex循证药学数据库收录, 有效性等级Ⅰ级和Ⅱa级分别占10.5%和89.5%; 推荐级别Ⅰ级、Ⅱa级和Ⅱb级分别占10.5%、31.6%和57.9%; 证据等级均为B级。**结论** 血液科处方和医嘱中说明书外用药比较常见, 均有循证药学证据支持, 但个别用法证据质量较低, 需进一步规范化管理以减少潜在风险。

【关键词】 药品说明书; 说明书外用药; 血液科; 循证药学

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)07-0060-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.012

Analysis and evaluation of off-label uses of hematological drugs based on evidence-based pharmacy

HAN Fu-rong¹, ZHANG Chao^{1*}, LI Tong², SONG Zhi-hui¹, XU Shan-shan¹, WANG Xin¹

1. Department of Pharmacy, 2. Intensive Care Unit, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】Objective To analyze the off-label uses of drugs in the Department of Hematology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University and conduct evidence-based evaluation. **Methods** The off-label uses of drugs in hematological prescriptions and medical orders from January 2013 to March 2023 were collected, and analyzed and evaluated using the DrugDex grading system of Thomson Micromedex evidence-based pharmacy database. **Results** There were 49 off-label uses in the Department of Hematology, including 45 off-label indications (91.8%) and 4 off-label dosages (8.2%). The off-label uses involved 19 drug varieties. Among them, eighteen drugs were used outside of the instruction manual and drug was used outside of the instruction manual in terms of usage and dosage, accounting for 1.2% (19/1462) of the total drug varieties in the hospital, mainly antitumor drugs (78.9%, 15/19). Of the 49 off-label uses, 9 (12.3%) were approved by the U. S. FDA, 20 (27.4%) were recommended in international guidelines, 15 (20.5%) were recommended in domestic guidelines, and 27 (37.1%) were consistent with monographs. Nineteen (38.8%) off-label uses were included in the Micromedex evidence-based pharmacy database, with efficacy grades I and IIa accounting for 10.5% and 89.5%, respectively. Recommendation level I, IIa and IIb accounted for 10.5%, 31.6% and 57.9% respectively; The evidence was classified as B. **Conclusion** Off-label uses commonly exist in hematological prescriptions and medical orders, all supported by evidence, but the evidence level of a small number of uses is low, and further standardized management is needed to reduce potential risks.

*通信作者: 张昭, 博士, 主任药师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 群体药动学、药效学和特殊患者个体化用药。E-mail: laural.zhang@yahoo.com

[Key words] drug labeling; off-label use; department of hematology; evidence-based pharmacy

药品说明书外用药是指患者用药时,其用药人群、适应证、剂量、给药途径等与国家药品监管部门批准的药品说明书不一致的情况^[1]。医疗机构的说明书外用药有其合理性和必然性^[2],可在一定程度上满足疾病治疗的需求,促进临床用药的发展^[3]。因此,在国内外医疗机构中药品说明书外用药非常常见^[4-5]。有研究表明,全世界有21%的药物在其说明书外使用^[6]。说明书外用药占有所有处方的10%~20%,在儿童和老年人群中更为常见^[7-8]。为了解首都医科大学附属北京同仁医院血液科药品说明书外用药的情况及其合理性,对血液科药品说明书外用药的情况进行调查分析,并利用Thomson Micromedex循证药学数据库的DrugDex分级系统进行循证药学评价,为制订药品说明书外用药的管理对策提供依据,促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2013年1月至2023年4月首都医科大学附属北京同仁医院血液科门诊及住院医嘱中药品说明书外用药情况。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 按照国家药品监督管理局批准的药品说明书判定说明书外用药情况,按《新编药物学》^[9]对药品种类进行分类。检索血液科药品说明书外用药在FDA批准的药品说明书、国际指南、国内指南、专著以及文献报道情况以及美国Thomson Micromedex循证药学数据库的DrugDex分级系统,对血液科药品说明书外用药情况进行分析和循证评价。

1.2.2 评价标准 DrugDex分级系统衡量证据的标准包括疗效、推荐强度和证据强度3个方面,有效性和推荐强度均分为Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ级四级,证据强度分为A、B、C级和没有证据共四级。该分级是美国医疗保险和医疗补助服务中心评估说明书外用药是否能够进行报销的依据之一^[10-12]。

2 结果

2.1 血液科药品说明书外用药情况

共有19种血液科药品存在药品说明书外用药,占该院全部药品种类的1.2%(19/1462),包括抗肿瘤药物(15种,78.9%)、免疫抑制剂(2种,10.5%)和维生素类药物(2种,10.5%)。有18种药品共45项药品说明书外适应证使用(91.8%),3种药品共4项药品说明书外用法用量使用(8.2%)。其中,羟基脲片和沙利度胺片同时存在药品说明书外适应证和药品说明书外用法用量使用。见表1和表2。

2.2 血液科药品说明书外用药的评价

血液科49项药品说明书外用药中,9项(12.3%)被FDA批准,20项(27.4%)在国际指南中推荐,15项(20.5%)在国内指南中推荐,27项(37.1%)在专著中收录,上述4种类型的说明书依据占总数的97.3%,见表3。

在49项血液科药品说明书外用药中,19项(38.8%)药品说明书外用法在Micromedex循证药学数据库收录,其余30项(61.2%)未被Micromedex收录。在Micromedex收录的19项药品说明书外用药中,在有效性等级上,Ⅰ级2项(10.5%),Ⅱa级17项(89.5%);在推荐级别上,Ⅰ级2项(10.5%),Ⅱa级6项(31.6%),Ⅱb级11项(57.9%);在证据等级上,19项药品说明书外用药的证据等级均为B级,见表4。

3 讨论

该院血液科共有49项说明书外用药,包括45项说明书外适应证用药和4项说明书外用法用量给药。49项说明书外用药涉及19种药品品种,主要为抗肿瘤药,占78.9%。血液科抗肿瘤药物说明书外用药较为普遍,主要与肿瘤疾病的特点有关。尽管抗肿瘤新药研发取得很好的进展,大多数肿瘤仍缺乏治愈性治疗手段甚至缺乏有效标准治疗,使医师尝试使用已批准用于其他适应证的药物。特别是对于常规治疗失败的患者,医师会尝试使用国外已批准的用于其他适应证的药物。例如,沙利度胺片用于控制瘤型麻风反

表 1 血液内科 18 种药品说明书外适应证使用情况

药品名称	药品说明书外使用情况
羟基脲片	原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、骨髓纤维化、高白细胞白血病、镰状细胞性贫血
沙利度胺片	多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、浆细胞病、淋巴瘤
利妥昔单抗注射液	慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、难治性血小板减少、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤
重组人干扰素	骨髓增殖性疾病、真性红细胞增多症、血小板增多症
注射用硼替佐米	难治性淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤
盐酸多柔比星脂质体注射液	白血病、淋巴瘤、骨髓瘤
注射用盐酸吉西他滨	淋巴瘤
注射用地西他滨	白血病
注射用奥沙利铂	淋巴瘤
骨化三醇胶丸	骨髓增殖性疾病、骨髓纤维化
来那度胺胶囊	老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤的维持治疗、复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤、复发难治性原发中枢神经系统淋巴瘤
信迪利单抗注射液	复发难治性骨髓增生异常综合征/老年急性髓系白血病、难治复发性结外 NK/T 细胞淋巴瘤、复发难治性原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤
泽布替尼胶囊	复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤、复发原发中枢神经系统淋巴瘤
环孢素软胶囊	难治性免疫性血小板减少症
替雷利珠单抗注射液	复发难治性骨髓增生异常综合征/老年急性髓系白血病、难治复发性结外 NK/T 细胞淋巴瘤、复发难治性原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤
卡瑞利珠单抗注射液	复发难治性骨髓增生异常综合征/老年急性髓系白血病、难治复发性结外 NK/T 细胞淋巴瘤、复发难治性原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤
培门冬酶注射液	结外 NK/T 细胞淋巴瘤
注射用维布妥昔单抗	NK/T 细胞淋巴瘤(CD ₃₀ ⁺)

表 2 血液内科 3 种药品说明书外用用法用量使用情况

药品名称	药品说明书外用用法用量使用情况
羟基脲片	用于镰状细胞性贫血时,起始剂量为 15 mg/(kg·d)
羟基脲片	用于原发性血小板增多、真红细胞增多症、骨髓纤维化、高血细胞白血病时,每日用量为 0.5、4.0、6.0 g/d,分 2~3 次给药
维生素 B ₁₂ 注射液	每日 500~1000 μg,每次 500 μg,每周 2 次
沙利度胺片	用于多发性骨髓瘤时,每次 100~200 mg,每日 1 次

表 3 血液内科 49 项药品说明书外用用药依据

用药依据	数量(%)
FDA 批准的说明书用法	9(12.3)
国际指南用法	20(27.4)
国内指南用法	15(20.5)
专著	27(37.1)
文献报道	2(2.7)
合计	73(100.0)

应症,FDA 已批准可用于多发性骨髓瘤的治疗(联合地塞米松),而国内说明书尚未增加该用法。注射用硼替佐米用于治疗多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤,美国国立癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)非霍奇金淋巴瘤治疗指南推荐硼替佐米用于治疗难治性淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤^[13],国内说明书因时效问题未及时更新,导致其应用进入说明书外用用药的范畴。

表4 Micromedex 推荐使用的药品说明书外用药情况

药品名称	药品说明书外用药	有效性等级(级)	推荐级别(级)	证据级别(级)
羟基脲片	原发性血小板增多症	II a	II b	B
	真性红细胞增多症	II a	II b	B
	镰状细胞性贫血	II a	II a	B
沙利度胺片	多发性骨髓瘤	I	II a	B
	骨髓增生异常综合征	II a	II b	B
利妥昔单抗注射液	慢性淋巴细胞白血病	II a	II a	B
	B细胞淋巴瘤	II a	II b	B
	套细胞淋巴瘤	II a	I	B
	难治性血小板减少	II a	II b	B
	真性红细胞增多症	II a	II b	B
	血小板增多症	II a	II b	B
盐酸多柔比星脂质体注射液	白血病	II a	II b	B
	淋巴瘤	II a	II a	B
	骨髓瘤	II a	II a	B
注射用盐酸吉西他滨	淋巴瘤	II a	II b	B
注射用地西他滨	白血病	II a	II b	B
注射用奥沙利铂	淋巴瘤	II a	II b	B
培门冬酶	结外NK/T细胞淋巴瘤	I	I	B
注射用维布妥昔单抗	NKT细胞淋巴瘤CD ₃₀ ⁺	II a	II a	B

美国 Thomson Micromedex 循证药学数据库的 DrugDex 分级系统提供同行评审的循证药物信息,通过对发表在数千种同行评审期刊上的世界主要文献进行持续的编辑审查,旨在提供从申请纳入至上市的药品的循证药学信息,数据库每周提供在线更新。通过检索 Micromedex 循证药学数据库,该院血液科 19 项药品说明书外用药收录在 Micromedex 循证药学数据库,有效性等级均为 II a 级及以上,推荐等级为 II b 级及以上,证据等级均为 B 级。血液科药品说明书外用药有明确且级别较高的循证学证据,包括国际指南、国内指南等。其中,羟基脲片用于镰状细胞性贫血,沙利度胺用于多发性骨髓瘤,利妥昔单抗注射液用于慢性淋巴细胞白血病,盐酸多柔比星脂质体注射液用于白血病和淋巴瘤,注射用维布妥昔单抗用于 CD₃₀⁺ 阳性表达的 NK/T 细胞淋巴瘤等 6 种药品说明书外用法已被 FDA 批准,这部分药品说明书外用药循证药学证据等级、用药的安全性和有效性级别都比较高,临床用药相对安全。此外,尚有 2.7% 的药品说明书外用药的依据为文献报道,此类药品说明书外用药循证药学证据等级较低,用药的安全性和有效性有待

进一步考证,临床应用需高度关注用药风险。

2022 年新修订的《中华人民共和国医师法》从立法层面明确允许在一定条件下的说明书外用药^[14]。包括美国、德国在内的 7 个国家,也已经从立法层面允许超说明书用药^[15]。药品说明书外用药是否合理取决于是否有足够的循证学证据,在临床实践中,真正需要避免的是无证据或低质量证据的药品说明书外用药对患者造成的风险。对有利于患者治疗的药品说明书外用药行为应予以鼓励和支持,但同时应严格限制前提条件,即没有有效或更好的治疗手段,且有循证医学证据,如临床应用指南、临床诊疗指南等。此外,有必要区分试验药物和药品说明书外用药,明确药品说明书外用药不是新药研发,而是基于临床实践的合理诊疗延伸。

自 2012 年以来,国内相继发布了规范药品说明书外用药的专家共识以及专著^[16-19],对药品说明书外用药起到一定的行业规范作用,也推动了医疗机构内部药品说明书外用药的管理和规范。医疗机构应规范药品说明书外用药的管理流程,建立药品说明书外用药的内部制度规范和审批程序;加强药师专业培

训,提升药师审方能力,加大对医师的处方和医嘱进行适宜性审查的力度,及时发现药品说明书外用药并进行循证学评价^[20];建立药品说明书外用药的报告和备案机制。当药品说明书外用药的循证医学证据不足或存在争议时,可组织相关的学术组织或专家开展评估。该院自2013年建立《北京同仁医院关于药品超说明书用药的规定》制度以来,对本机构内药品说明书外用药采用审查备案制度,医院药事管理和药物治疗委员会不定期组织医学和药学专家对院内药品说明书外用药进行评估和审批备案,医师给患者应用药品说明书外用药需要进行知情同意。知情同意的内容包括药品说明书外用药可能出现的不良反应和用药风险。这些措施都有助于预防用药风险,促进临床合理用药。

综上所述,本研究通过对血液科说明书外用法进行分析和评价,为制订药品说明书外用法的管理对策提供依据,从而促进药品说明书外用法的合理、安全、有效。医疗机构的说明书外用药有其合理性和必要性,但由于目前没有相关的法律规定和规范,应加强医疗机构药品说明书外用药的管理,规范药品说明书外使用行为,确保药品说明书外使用的合理性,严格限制无依据的说明书外用药行为,确保患者用药安全。

【参考文献】

- [1] American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. Am J Health Syst Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(10): 982-990.
- [3] 黄亮, 申向黎, 陈力, 等. 正确认识并有效规范超说明书用药行为[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(11): 949-951.
- [4] 刘容吉, 牛子冉, 左玮, 等. 国外对超说明书用药的态度和医保覆盖情况及其启示[J]. 中华医院管理杂志, 2021, 37(10): 838-842.
- [5] 张镭, 谭玲, 王少华, 等. 国内24家医疗机构超说明书用药现状调查与分析[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(2): 151-154.
- [6] Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA[J]. N Eng J Med. 2008; 358(14): 1427-1429.
- [7] Furey K, Wilkins K. Prescribing "off-label": what should a physician disclose? [J]. AMA J Ethics, 2016, 18(6): 587-593.
- [8] 郭春彦, 王晓玲. 大型综合儿童医院门诊患儿超说明书用药情况调查[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(2): 50-55.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [10] 韩芙蓉, 赵环宇, 李荔, 等. 眼科超说明书用药的现状与分析[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(4): 300-304.
- [11] 徐蓉, 孙新欣, 邵明立. 风险规制视域下的美国超说明书用药法律探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2597-2601, 2650.
- [12] 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.
- [13] National Comprehensive Cancer Network clinical practice guideline in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas [M]. Version 2, 2015.
- [14] 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国医师法[M]. 北京: 人民出版社, 2021.
- [15] 张伶俐, 李幼平, 曾力楠, 等. 15国超说明书用药政策的循证评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(4): 426-435.
- [16] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学, 2010, 20(4): 1-3.
- [17] 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.
- [18] 张波, 郑志华, 李大魁. 超药品说明书用药参考[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [19] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 410-444.
- [20] 刘思佳. 中欧超说明书处方用药之法律问题探讨[J]. 医学与哲学, 2020, 41(12): 53-58.

收稿日期: 2023-05-18

本文编辑: 郭美晨