

免疫检查点抑制剂超说明书用药实践指南

浙江省药学会抗肿瘤药物专业委员会, 浙江省抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会, 浙江省药学会循证药
学专业委员会

摘要: 目的 为免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 超说明书用药提供参考, 促进 ICIs 临床合理用药。
方法 组建多学科专家团队, 在循证证据的基础上, 通过多轮专家研讨, 形成 ICIs 超说明书用药实践指南。**结果** 共纳
入有充分循证证据支持的超说明书用药条目 212 条, 其中 CTLA-4 抑制剂 20 条, PD-1 抑制剂 179 条, PD-L1 抑制剂
13 条。**结论** 本指南明确了循证证据充分的 ICIs 超说明书用药范围, 为 ICIs 的超说明书用药管理提供了实用的参考资料。
关键词: 免疫检查点抑制剂; 超说明书用药; 指南

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)11-1529-14

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232878

引用本文: 浙江省药学会抗肿瘤药物专业委员会, 浙江省抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会, 浙江省药学会循证药学专业委
员会. 免疫检查点抑制剂超说明书用药实践指南[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(11): 1529-1542.

Practice Guideline for Off-label Use of Immune Checkpoint Inhibitors

*Zhejiang Pharmaceutical Association Anti-tumor Drug Professional Committee, Zhejiang Anticancer Association
Tumor Clinical Pharmacy Professional Committee, Zhejiang Pharmaceutical Association Evidence-based
Pharmacy Committee*

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for the off-label use of immune checkpoint inhibitor(ICIs), and to promote the
clinical rational use of ICIs. **METHODS** A multi-disciplinary expert team was set up, and the practice guidelines was formed
through many rounds of expert discussion on the basis of evidence-based medicine. **RESULTS** A total of 212 items of off-label
use supported by sufficient evidence were included, including 20 items about CTLA-4 inhibitors, 179 items about PD-1 inhibitors
and 13 items about PD-L1 inhibitors. **CONCLUSION** This guide clarify the off-label use of ICIs with sufficient evidence, and
provides a practical reference for ICIs off-label use management.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors; off-label use; guideline

近年, 国家对超说明书用药 (又称药品拓展性应用, 说明书未注册用法) 越来越重视, 相继发布《抗肿瘤药物临床应用管理办法 (试行)》《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》等文件, 均对超说明书用药管理提出了相关要求^[1-2]。2021 年, 《中华人民共和国医师法》(简称《医师法》) 首次将超说明书用药写入其中^[3]。广东省药学会发布的《超说明书用药目录 (2017—2023 年版)》(简称广东省目录)^[4]、山东省药学会循证药学专业委员会发布的《超药品说明书用药专家共识 (2022 年版)》(简称山东省目录)^[5] 为临床常见药品的超说明书用药提供了很好的参考, 但在免疫检查点抑

制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 药物纳入中严重不足, 广东省目录仅纳入了纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹木单抗、度伐利尤单抗 4 个药物, 山东省目录暂没有将 ICIs 纳入。

ICIs 是肿瘤治疗的热点药物, 临床应用广泛^[6]。截至 2022 年 5 月, 已有 14 个药物在中国上市。由于国内获批适应证较少, 且部分指南对治疗药物的推荐并不针对具体药品, 而是针对 PD-1/PD-L1 抑制剂这一类药物, 导致超说明书用药问题在临床非常普遍, 实践中对本类药物的超说明书用药管理现状堪忧, 主要问题是超说明书用药备案工作在各医疗机构推进缓慢, 其重要原因之一是对有

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2023KY521, 2022KY063); 浙江省卫生高层次人才医坛新秀 (浙卫办〔2022〕32 号, 浙卫办〔2020〕18 号)

循证医学证据的超说明书用药缺乏系统梳理。本文对截至 2022 年 5 月国内上市的所有 ICIs 的超说明书用药进行了总结,以期快速推进 ICIs 超说明书用药备案,规范本类药物的超说明书用药管理。本实践指南在国际实践指南注册与透明化平台注册 (PREPARE-2022CN745)。

1 制定说明

本指南编写组由肿瘤科医师、药学专家、医院管理专家和循证医学专家组成。制定流程:成立编写组;全国现状调研;明确撰写框架;初稿整理;资料核对和复审;文稿函审;专家会审;定稿。循证医学证据纳入范围参考《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》(国卫医函〔2020〕487号),主要纳入其他国家或地区药品说明书中已注明的用法,国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南,国家级学协会发布的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。为加强管理,指南从严纳入,肿瘤领域主要纳入中国临床肿瘤学会 (CSCO) 指南、美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南、国家卫生健康委员会诊疗指南,其他疾病主要纳入中华医学会、中国药学会及其下属专委会制定的指南。证据类别和推荐等级使用原指南采用的分级标准,未标注证据类别和推荐等级的按 CSCO 证据类别标准进行评价。

2 ICIs 超说明书用药现状

2019 年, CSCO 免疫治疗专业委员会发起了 1 项针对国内 PD-1/PD-L1 抑制剂使用现状的调研,研究纳入了 588 份来自肿瘤专业医师的问卷^[7]。在 348 位曾开具 PD-1/PD-L1 抑制剂的医师中, 77.9% (271/348) 的医师曾开具超说明书用药处方, 超说明书用药处方病例占比 <10%、10%~20%、30%~50%、

>50% 的医师比例分别为 33.0%(115/348)、23.9% (83/348)、12.9%(45/348)、8.0%(28/348)。超说明书用药的主要原因:国外已获批该适应证 (64%, 173/271), 有高水平的循证医学证据 (45%, 122/271), 无标准治疗 (45%, 122/271), 患者要求 (21%, 57/271), 患者能支付 (19%, 51/271)。74%(200/271) 的医师认为超说明书用药依据应该同时包括国外获批该适应证并且有高水平的循证医学证据。

项目组前期调研了全国 745 名医务人员, 结果 75.7%(564/745) 的人员表示所在单位存在 ICIs 超说明书用药现象, 但 45.0%(335/745) 的人员表示所在单位尚未对 ICIs 超说明书用药进行备案, 在备案的单位中, 平均备案条目数是 15.6 条。超说明书用药的主要原因为国内外权威指南、诊疗规范、临床路径支持 (76.6%, 571/745), 国外说明书推荐 (57.0%, 425/745), 后线治疗缺乏有效药物 (45.9%, 342/745)。超说明书用药类型主要为超适应证 (82.6%, 616/745)。88.9% (662/745) 的医务人员认为需要对 ICIs 的超说明书用药进行进一步的规范管理。

3 循证证据充足的 ICIs 超说明书用药

3.1 CTLA-4 抑制剂

目前, 全球已有 4 款 CTLA-4 抗体或融合蛋白上市, 分别是 2005 年上市的阿巴西普 (Abatacept), 2011 年上市的贝拉西普 (Belatacept)、伊匹木单抗 (Ipilimumab) 以及 2022 年上市的 Tremelimumab 单抗。其中, 阿巴西普、贝拉西普分别用于类风湿性关节炎、肾移植排斥反应。伊匹木单抗、Tremelimumab 用于抗肿瘤, Tremelimumab 尚未在中国上市。伊匹木单抗超说明书用药类型为超适应证, 收编条目数为 20 条, 见表 1。

表 1 CTLA-4 抑制剂超说明用药信息

Tab. 1 Off-label use information of CTLA-4 inhibitor

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
伊匹木单抗 (每瓶 50 mg; 每瓶 200 mg)	适应证	非上皮样恶性胸膜间皮瘤	一线治疗	联合纳武利尤单抗	说明书(2022-09-20更新)	/
	超适应证	黑色素瘤	一线治疗、辅助治疗	/	FDA说明书(2023-02-15更新)	/
		肾细胞癌	一线治疗	联合纳武利尤单抗	FDA说明书(2023-02-15更新)	/
		MSI-H/dMMR结直肠癌	二线治疗	联合纳武利尤单抗	FDA说明书(2023-02-15更新)	/
		肝癌	二线治疗	联合纳武利尤单抗	FDA说明书(2023-02-15更新)	/
		非小细胞肺癌	一线治疗	联合纳武利尤单抗+含铂双药	FDA说明书(2023-02-15更新)	/
		食管癌	一线治疗	联合纳武利尤单抗	FDA说明书(2023-02-15更新)	/
		肝癌	二线治疗	联合纳武利尤单抗	NCCN《肝胆肿瘤诊疗指南》(2022.V1)	2A类证据

续表 1

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
MSI-H/dMMR壶腹腺癌			一线治疗	联合纳武利尤单抗	NCCN《壶腹腺癌诊疗指南》(2022.V1)	2A类证据
			二线治疗(除肠型外)	联合纳武利尤单抗	NCCN《壶腹腺癌诊疗指南》(2022.V1)	2A类证据
MSI-H/dMMR结肠癌			新辅助、辅助	联合纳武利尤单抗	NCCN《结肠癌诊疗指南》(2022.V1)	2A类证据
			一线治疗	联合纳武利尤单抗	NCCN《结肠癌诊疗指南》(2022.V1)	适合强烈治疗 2A, 不适合强烈治疗 2B
MSI-H/dMMR小肠腺癌			一线治疗	联合纳武利尤单抗	NCCN《小肠腺癌诊疗指南》(2022.V1)	2A类证据
黑色素瘤脑转移			一线治疗	单药或联合纳武利尤单抗	NCCN《中枢神经系统肿瘤诊疗指南》(2021.V2)	2A类证据
皮肤黑色素瘤			辅助治疗	单药	CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2A类证据, III级推荐
				单药或联合纳武利尤单抗	NCCN《皮肤黑色素瘤诊疗指南》(2022.V3)	2A类证据, 2B类证据
			一线治疗	联合PD-1单抗	CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2B类证据, III级推荐
				联合纳武利尤单抗或低剂量联合帕博利珠单抗	NCCN《皮肤黑色素瘤诊疗指南》(2022.V3)	1类证据, 2B类证据
二线治疗	联合溶瘤病毒瘤内注射	CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2B类证据, III级推荐			
葡萄膜黑色素瘤			一线治疗	单药/联合纳武利尤单抗	NCCN《葡萄膜黑色素瘤诊疗指南》(2022.V2)	2A类证据
神经内分泌肿瘤			一线治疗	联合纳武利尤单抗	NCCN《神经内分泌或肾上腺肿瘤诊疗指南》(2021.V4)	2B类证据
			二线治疗	联合纳武利尤单抗	NCCN《神经内分泌或肾上腺肿瘤诊疗指南》(2021.V4)	2B类证据
MSI-H或dMMR胃癌			一线治疗	联合纳武利尤单抗	CSCO《胃癌诊疗指南》(2022)	2B类证据, III级推荐

3.2 PD-1 抑制剂

PD-1 抑制剂纳入范围为 2022 年 5 月之前在中国上市的品种, 共 9 个, 包括卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、派安普利单抗、赛帕利单抗、斯鲁利单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗。超说明书用药主要类型为

超适应证、跨线和超限定条件, 个别药品还包括超给药途径(纳武利尤单抗), 具体见表 2。

国产药品, 有循证支持的超说明书用药癌种较少。卡瑞利珠单抗超说明书用药类型为超适应证和跨线, 收编条目数为 11 条, 其中超适应证 4 条、跨线 7 条。派安普利单抗超说明书用药类型

表 2 PD-1 抑制剂超说明用药信息

Tab. 2 Off-label use information of PD-1 inhibitor

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
卡瑞利珠单抗(每瓶 200 mg)	超适应证	经典型霍奇金淋巴瘤	三线治疗	/	说明书(2021-09-13 更新)	/
		肝细胞癌	二线治疗	/	说明书(2021-09-13 更新)	/
		非小细胞肺癌	一线治疗	非鳞癌: 联合培美曲塞和卡铂, EGFR、ALK 阴性; 鳞癌: 联合紫杉醇和卡铂	说明书(2021-09-13 更新)	/
		食管鳞癌	一线治疗、二线治疗	一线治疗联合紫杉醇和顺铂	说明书(2021-09-13 更新)	/
		鼻咽癌	一线治疗、三线治疗	一线治疗联合顺铂和吉西他滨	说明书(2021-09-13 更新)	/
		复发/难治原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤	二线以上治疗	联合 GVD 方案(吉西他滨+多柔比星脂质体+长春瑞滨)	CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022) CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III级推荐 II 级推荐

续表 2

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
纳武利尤单抗(每瓶 40 mg; 每瓶 100 mg)	跨线	肢端黑色素瘤	/	联合阿帕替尼	CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2A 类证据, III 级推荐
			一线治疗	联合阿帕替尼	CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2A 类证据, III 级推荐
		MSI-H/dMMR 胆道肿瘤	一线治疗	联合 GEMOX 方案	CSCO《胆道恶性肿瘤诊疗指南》(2022)	2B 类证据, II 级推荐
			肝癌(原限定: 二线治疗)	一线治疗	联合阿帕替尼	CSCO《原发性肝癌诊疗指南》(2022)
					CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022)	2A 类证据, II 级推荐
		鼻咽癌(原限定: 三线治疗)	二线治疗	单药	CSCO《鼻咽癌诊疗指南》(2022); CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022)	2B 类证据, III 级推荐
					CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III 级推荐
		经典型霍奇金淋巴瘤(原限定: 三线治疗)	一线治疗	单药	CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022)	1A 类证据, I 级推荐
			二线治疗	单药	CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	不符合移植条件, 2B 类证据, I 级推荐; 符合移植条件, 3 类证据, II 级推荐
			二线治疗	联合地西他滨	CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	3 类证据, III 级推荐
		二线治疗		CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022)	2B 类证据, III 级推荐	
	食管癌(原限定: 一、二线治疗)	新辅助治疗	联合新辅助化疗	CSCO《食管癌诊疗指南》(2022)	3 类证据, III 级推荐	
	适应证	非小细胞肺癌	新辅助治疗	新辅助, 联合含铂双药;	说明书(2023-01-18更新)	/
			二线治疗	EGFR、ALK 阴性	说明书(2023-01-18更新)	/
		头颈部鳞状细胞癌	二线治疗	PD-L1 的肿瘤细胞 ≥ 1%	说明书(2023-01-18更新)	/
		胃癌、胃食管连接部癌或食管腺癌	一线治疗	联合含氟尿嘧啶和铂类	说明书(2023-01-18更新)	/
		胃或胃食管连接部腺癌	三线治疗	/	说明书(2023-01-18更新)	/
		恶性胸膜间皮瘤	一线治疗	联合伊匹木单抗	说明书(2023-01-18更新)	/
		食管癌或胃食管连接部癌	辅助治疗	/	说明书(2023-01-18更新)	/
		食管鳞状细胞癌	一线治疗	联合氟嘧啶类和铂类	说明书(2023-01-18更新)	/
尿路上皮癌		辅助治疗	/	说明书(2023-01-18更新)	/	
超适应证		黑色素瘤	一线治疗	单药或联合伊匹木单抗	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/
	辅助治疗			FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
	肾细胞癌	一线治疗	联合伊匹木单抗或卡博替尼	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
		二线治疗	单药	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
	经典霍奇金淋巴瘤	二线治疗	/	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
	MSI-H 或 dMMR 结肠直肠癌	二线治疗	单药或联合伊匹木单抗	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
	肝癌	二线治疗	联合伊匹木单抗	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
	食管癌	一线治疗	联合伊匹木单抗或联合氟尿嘧啶和铂类	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
		二线治疗	/	FDA 说明书(2023-02-15更新)	/	
	胆道恶性肿瘤	一线治疗	联合吉西他滨+顺铂	CSCO《胆道恶性肿瘤诊疗指南》(2021)	2A 类证据, III 级推荐	

续表 2

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
			二线以上治疗	单药	CSCO《胆道恶性肿瘤诊疗指南》(2021)	Ⅲ级推荐
		膀胱癌	辅助治疗	单药	NCCN《肝胆肿瘤临床实践指南》(2022.V1)	2B类证据
			二线治疗	单药	NCCN《膀胱癌指南》(2022.V1)	2A类证据
		肾盂和输尿管尿路上皮癌	辅助治疗	单药	NCCN《膀胱癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 替代方案优先推荐
		肛管癌	二线治疗	单药	NCCN《肛管癌指南》(2022.V1)	2A、2B类证据
		小细胞肺癌	广泛期二线以上治疗	单药	NCCN《小细胞肺癌指南》(2022.V2)	2A类证据, 优先推荐
		弥漫性大B细胞淋巴瘤	附加治疗	联合依鲁替尼	CSCO《小细胞肺癌诊疗指南》(2022)	2A类证据, Ⅱ级推荐
		原发纵隔大B细胞淋巴瘤	后续治疗	联合维布妥昔单抗	NCCN《慢性淋巴细胞白血病, 小淋巴细胞淋巴瘤指南》(2022.V2)	2B类证据
		结外NK/T细胞淋巴瘤	首选治疗	单药	NCCN《B细胞淋巴瘤临床实践指南》(2022.V1)	2A类证据, 优先推荐
		儿童霍奇金淋巴瘤	/	单药	NCCN《T细胞淋巴瘤指南》(2022.V2)	Ⅱ级推荐
		鼻咽癌	一线治疗	联合顺铂+吉西他滨	CSCO《儿童及青少年淋巴瘤诊疗指南》(2021)	2A类证据, 其他推荐
			二线以上治疗	单药	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2B类证据, Ⅲ级推荐
		宫颈癌	二线以上治疗	单药	CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022)	2B类证据, Ⅲ级推荐
		MIS-H/dMMR 壶腹部腺癌	一线以上治疗	联合伊匹木单抗	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2B类证据, 其他推荐
		默克尔细胞癌	新辅助治疗	单药	NCCN《宫颈癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 优先推荐
			一线治疗	单药	NCCN《壶腹腺癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		妊娠滋养细胞肿瘤	三线治疗	单药	NCCN《默克尔细胞癌指南》(2022.V2)	2A类证据, 在某种情况下
		神经内分泌肿瘤	一线治疗(G3), 二线治疗(低分化)	联合伊匹木单抗	NCCN《妊娠滋养细胞肿瘤指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		外阴癌	二线治疗	单药	NCCN《神经内分泌和肾上腺肿瘤指南》(2021.V4)	2B类证据
		MIS-H/dMMR 小肠腺癌	一线以上治疗	单药或联合伊匹木单抗	NCCN《外阴癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		MIS-H/dMMR 子宫内膜癌	二线治疗	单药	NCCN《小肠腺癌指南》(2022.V1)	2A类证据
超给药途径(鞘内注射, 原静脉输注)		黑色素瘤	/	/	NCCN《子宫内膜癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 其他推荐
跨线		非小细胞肺癌	一线治疗	联合伊匹木单抗	CSCO《中枢神经系统转移性肿瘤诊疗指南》(2021); CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2A类证据, Ⅲ级推荐
				联合伊匹木单抗+含铂双药	FDA说明书(2023-02-15更新)	/
					FDA说明书(2023-02-15更新)	/

续表 2

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
		尿路上皮癌	二线治疗或含铂新辅助或辅助治疗后12个月内进展	/	FDA 说明书 (2023-02-15 更新)	/
		肝癌	一线治疗	单药 联合仑伐替尼	NCCN《肝胆肿瘤临床实践指南》(2022.V1) CSCO《原发性肝癌诊疗指南》(2022)	2B 类证据 2B 类证据, III级推荐
		MIS-H/dMMR 结肠癌	新辅助治疗	单药或联合伊匹木单抗	NCCN《结肠癌指南》(2022.V1)	2A 类证据
			一线治疗	单药或联合伊匹木单抗	NCCN《结肠癌指南》(2022.V1)	2A-2B 类证据
		MIS-H/dMMR 直肠癌	新辅助治疗	单药或联合伊匹木单抗	NCCN《直肠癌指南》(2022.V1)	2A 类证据
			一线治疗	单药或联合伊匹木单抗	NCCN《直肠癌指南》(2022.V1)	2A-2B 类证据
	超限定条件	头颈部鳞状细胞癌 (原限定条件: 肿瘤 PD-L1 $\geq 1\%$)	二线治疗	单药	CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022) 美国 FDA 药品说明书 (更新日期 2022 年 5 月)	1A 类证据, I 级推荐 /
		食管癌 (原限定条件: 联合氟嘧啶类和含铂化疗)	一线治疗	联合伊匹木单抗	CSCO《食管癌诊疗指南》(2022)	1A 类证据, II 级推荐
			二线以上治疗	单药	CSCO《食管癌诊疗指南》(2022) NCCN《食管和食管胃结合部癌指南》(2022.V2)	1A 类证据, II 级推荐 1 类证据, 优先推荐
		MIS-H/dMMR 胃癌 (原限定条件: 联合含氟尿嘧啶和铂类药物)	一线治疗	联合伊匹木单抗	CSCO《胃癌诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III级推荐
		恶性胸膜间皮瘤 (原限定条件: 联合伊匹木单抗)	二线治疗	单药	NCCN《恶性胸膜间皮瘤指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐
帕博利珠单抗 (每瓶 100 mg)	适应证	黑色素瘤	二线治疗	/	说明书(2022-11-01更新)	/
		非小细胞肺癌	一线治疗	单药或联合铂类+培美曲塞/紫杉醇	说明书(2022-11-01更新)	/
		食管癌	一线治疗	联合铂类和氟尿嘧啶	说明书(2022-11-01更新)	/
			二线治疗	单药 (PD-L1 综合阳性评分 ≥ 10)	说明书(2022-11-01更新)	/
		头颈部鳞状细胞癌	一线治疗	单药 (PD-L1 综合阳性评分 ≥ 20)	说明书(2022-11-01更新)	/
		结直肠癌	一线治疗	单药, KRAS、NRAS 和 BRAF 基因均为野生型, MSI-H 或 dMMR	说明书(2022-11-01更新)	/
		肝细胞癌	二线治疗	单药	说明书(2022-11-01更新)	/
		三阴性乳腺癌	新辅助及辅助治疗	PD-L1 综合阳性评分 ≥ 20	说明书(2022-11-01更新)	/
	超适应证	经典霍奇金淋巴瘤	一线治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
			三线治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤	一线治疗难治性或复发	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
			三线治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		尿路上皮癌	一线治疗	单药或联合 enfortumab vedotin	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		dMMR/MSI-H 实体瘤	二线治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/

续表 2

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
		胃癌或胃食管交界处(GEJ)腺癌	一线治疗	联合曲妥珠单抗、氟嘧啶和铂	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		宫颈癌	一线治疗	单药或联合化疗+贝伐单抗	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		默克细胞癌	一线治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		肾细胞癌	一线治疗	联合阿西替尼/乐伐替尼	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
			辅助治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		MIS-H/dMMR 子宫内膜癌	二线治疗	单药或联合乐伐替尼	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		TMB-H 实体瘤	二线治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		皮肤鳞状细胞癌	一线治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		经典霍奇金淋巴瘤和原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤	/	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		小细胞肺癌	二线以上治疗	单药	NCCN《小细胞肺癌指南》(2022.V2)	2A 类证据, 其他推荐
			三线以上治疗	单药	CSCO《小细胞肺癌诊疗指南》(2022 版)	2A 类证据, II 级推荐
		鼻咽癌	一线治疗	联合顺铂+吉西他滨	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2A 类证据, 其他推荐
			二线以上治疗	单药	CSCO《鼻咽癌诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III 级推荐
					NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2B 类证据, 其他推荐; 2A 类证据, 在某种情况下
			二线治疗或挽救治疗	单药	CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III 级推荐
		小肠腺癌	一线以上治疗	单药	NCCN《直肠癌指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐
		原发性皮肤淋巴瘤	/	联合皮肤治疗	NCCN《原发性皮肤淋巴瘤指南》(2022.V1)	2A-2B 类证据, 在某种情况下
			二线治疗	单药或联合皮肤治疗	NCCN《原发性皮肤淋巴瘤指南》(2022.V1)	2A 类证据, 其他推荐
			多线	单药	NCCN《原发性皮肤淋巴瘤指南》(2022.V1)	2A 类证据, 在某种情况下
		结外 NK/T 细胞淋巴瘤	/	单药	CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	2A 类证据, II 级推荐
					NCCN《T 细胞淋巴瘤指南》(2022.V2)	2A 类证据, 优先推荐
		弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	/	单药或联合依鲁替尼	NCCN《慢性淋巴细胞白血病, 小淋巴细胞淋巴瘤指南》(2022.V2)	2B 类证据
		乳腺癌 (MSI-H 或 dMMR 或 TMB-H)	一线治疗	单药	NCCN《乳腺癌指南》(2022.V2)	2A 类证据, 在某种情况下
		卵巢上皮癌 (MSI-H 或 dMMR 或 TMB-H)	/	单药	CSCO《卵巢癌诊疗指南》(2021)	2A-2B 类证据, III 级推荐
		膀胱癌	一线治疗	单药	NCCN《膀胱癌指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐
			二线治疗	单药	NCCN《膀胱癌指南》(2022.V1)	1 类证据, 优先推荐
		神经内分泌瘤 (MSI-H 或 dMMR 或 TMB-H)	一线治疗	单药	CSCO《神经内分泌肿瘤诊疗指南》(2021)	1A 类, III 级推荐
			二线治疗	单药	NCCN《神经内分泌和肾上腺肿瘤指南》(2021.V4)	2A-2B 类
					CSCO《神经内分泌肿瘤诊疗指南》(2021)	1A 类, I 级推荐

续表 2

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
		软组织肉瘤	一线治疗	联合阿昔替尼	CSCO《软组织肉瘤诊疗指南》(2022)	3类证据, III级推荐
			一线治疗	单药	NCCN《软组织肉瘤指南》(2022.V1)	2A类证据, 优先推荐
			二线治疗	单药	NCCN《软组织肉瘤指南》(2022.V1)	2A类证据, 优先推荐或在某种情况下
			二线治疗	单药	CSCO《经典型骨肉瘤诊疗指南》(2020)	II级推荐
			二线治疗	单药	CSCO《软组织肉瘤诊疗指南》(2022)	3类证据, III级推荐
			二线以上治疗	单药	NCCN《软组织肉瘤指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		胰腺癌	一线治疗	单药	NCCN《胰腺癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
			二线治疗	单药	NCCN《胰腺癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 优先推荐
			/	单药	《卫生健康委胰腺癌诊疗指南》(2022)	
		胆道恶性肿瘤	一线治疗	单药 MSI-H/dMMR	CSCO《胆道恶性肿瘤诊疗指南》(2021)	II级推荐
			二线治疗	单药 MSI-H/dMMR	CSCO《胆道恶性肿瘤诊疗指南》(2021)	2A类证据, II级推荐
			二线治疗	联合仑伐替尼	CSCO《胆道恶性肿瘤诊疗指南》(2021)	2B类证据, III级推荐
		胆管癌	一线治疗	单药	NCCN《肝胆肿瘤指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
			二线治疗	单药	NCCN《肝胆肿瘤指南》(2022.V1)	2A-2B类证据, 在某种情况下
			二线治疗	联合仑伐替尼	NCCN《肝胆肿瘤指南》(2022.V1)	2B类证据, 在某种情况下
		肛管癌	二线治疗	单药	NCCN《肛管癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 优先推荐
		肛周癌	二线治疗	单药	NCCN《肛管癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 优先推荐
		睾丸癌	三线治疗	单药	NCCN《睾丸癌指南》(2022.V2)	2A类证据, 在某种情况下
		壶腹腺癌	一线治疗	单药	NCCN《壶腹腺癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
			二线以上治疗	单药	NCCN《壶腹腺癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		甲状腺癌	难治性/转移性	单药	NCCN《甲状腺癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		恶性生殖细胞瘤 (MIS-H、dMMR 或 TMB-H)	复发	单药	NCCN《卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 其他推荐
		卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌 (MIS-H、dMMR 或 TMB-H)	复发	单药	NCCN《卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		妊娠滋养细胞肿瘤	化疗抵抗	单药	NCCN《妊娠滋养细胞肿瘤指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		隐匿性原发癌(MIS-H、dMMR 或 TMB-H)	腺癌或鳞癌	单药	NCCN《隐匿性原发癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下
		前列腺癌	二线治疗	单药	NCCN《前列腺癌指南》(2022.V3)	2A类证据, 在某种情况下
				单药	CSCO《前列腺癌诊疗指南》(2021)	3类证据, III级推荐
		外阴癌 (MIS-H、dMMR或 TMB-H, PD-L1 阳性)	二线治疗	单药	NCCN《外阴癌指南》(2022.V1)	2A类证据, 在某种情况下

续表 2

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
		阴茎癌 (MIS-H, dMMR或 TMB-H)	二线治疗	单药	NCCN《阴茎癌指南》(2022.V2)	2A 类证据, 优先推荐
		骨癌	二线治疗	单药 dMMR/MSI-H/TMB-H	NCCN《骨癌指南》(2022.V2)	2A 类证据, 优先推荐
			二线治疗	单药 MSI-H 或 dMMR	NCCN《骨癌指南》(2022.V2)	2A 类证据, 在某种情况下
		胸腺癌	二线治疗	单药	NCCN《胸腺癌和胸腺癌指南》(2022.V1)	2A 类证据, 其他推荐
		唾液腺癌 (TMB-H)	一线治疗	单药	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2A 类证据, 在某种情况下
		肾上腺肿瘤	一线治疗	单药或联合米托坦	NCCN《神经内分泌和肾上腺肿瘤指南》(2021.V4)	2A 类证据, 其他推荐
	跨线	黑色素瘤	一线辅助治疗	/	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		三阴性乳腺癌	一线治疗	联合化疗	FDA 说明书 (2023-04-03 更新)	/
		尿路上皮癌	术后辅助治疗	单药	CSCO《尿路上皮癌诊疗指南》(2021)	Ⅲ级推荐
		肝细胞癌	一线治疗	联合仑伐替尼	CSCO《肝癌诊疗指南》(2022)	2B 类证据, Ⅲ级推荐
			一线治疗	单药	NCCN《肝胆肿瘤指南》(2022.V1)	2B 类证据, 其他推荐
		膀胱尿路上皮癌	术后辅助	单药	《卫生健康委员会膀胱癌诊疗指南》(2022)	
		食管癌 (原一线治疗)	新辅助治疗	联合新辅助化疗+食管切除术	CSCO《食管癌诊疗指南》(2022)	3 类证据, Ⅲ级推荐
		直肠癌 (原一线治疗)	新辅助治疗	单药	NCCN《直肠癌指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐
		结肠癌 (原一线治疗)	新辅助治疗	单药	NCCN《结肠癌指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐
	超限定条件	头颈部肿瘤 (原限定条件: 单药, PD-L1 CPS \geq 20))	一线治疗	单药 (CPS \geq 1)	CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022)	1A 类, I 级推荐
				单药 (MSI-H)	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2A 类证据, 在某种情况下
				联合铂类+氟尿嘧啶	FDA 说明书 (更新日期为 2022 年 3 月)	
				联合顺铂/卡铂+5-FU	CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022)	1A 类证据, I 级推荐
				联合顺铂/卡铂+5-FU	CSCO《头颈部肿瘤诊疗指南》(2022)	1A 类, I 级推荐
				联合顺铂或卡铂+多西他赛	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2A 类证据, 其他推荐
				联合顺铂或卡铂+紫杉醇	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2B 类证据, 其他推荐
				联合西妥昔单抗	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	2B 类证据, 在某种情况下
				联合顺铂或卡铂+5-FU	NCCN《头颈肿瘤指南》(2022.V2)	1 类证据, 优先推荐
		结肠癌 (原限定: KRAS、NRAS、BRAF 基因均为野生型)	/	单药 (MSI-H 或 dMMR)	NCCN《结肠癌指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐
		直肠癌 (原限定: KRAS、NRAS、BRAF 基因均为野生型)	一线治疗	单药 (MSI-H 或 dMMR)	NCCN《直肠癌指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐
派安普利单抗 (每瓶 100 mg)	适应证	经典型霍奇金淋巴瘤	三线治疗	/	说明书 (2021-08-03 更新)	/
	超适应证	NSCLC	一线治疗	联合紫杉醇+卡铂	CSCO《非小细胞肺癌诊疗指南》(2022)	Ⅱ级推荐
		鼻咽癌	二线治疗或挽救治疗	单药	CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022)	2A 类证据, Ⅲ级推荐

续表 2

药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级	
信迪利单抗 (10 mL : 100 mg)	适应证	食管鳞癌	一线治疗	联合紫杉醇和铂类药物 或含氟尿嘧啶类和铂类药物	说明书(2023-02-21 更新)	/	
			二线治疗	/	说明书(2023-02-21 更新)	/	
	超适应证	鼻咽癌	一线治疗	联合吉西他滨和顺铂	说明书(2023-02-21 更新)	/	
			胃或胃食管部结合腺癌	一线治疗	联合氟尿嘧啶和铂类	说明书(2023-02-21 更新)	/
		经典型霍奇金淋巴瘤	三线治疗	/	说明书(2022-06-23 更新)	/	
		非小细胞肺癌	一线治疗	联合培美曲塞(非鳞癌)/吉西他滨(鳞癌)和铂类	/	/	
		肝细胞癌	一线治疗	联合贝伐珠单抗	/	/	
		食管鳞癌	一线治疗	联合顺铂和紫杉醇/5-FU	/	/	
		胃及胃食管交界处腺癌	一线治疗	联合氟尿嘧啶类和铂类	/	/	
		跨线	结外 NK/T 细胞淋巴瘤	/	单药或联合西达本胺	CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	2A 类证据, II 级推荐
PD-1 抑制剂	超适应证	经典型霍奇金淋巴瘤(原三线以上治疗)	二线治疗	单药	CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	3 类证据, II 级推荐	
			复发/难治性 B 细胞淋巴瘤	/	CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	3 类证据, III 级推荐	
	超适应证	原发纵膈(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤	≥2 次复发/进展	/	CSCO《淋巴瘤诊疗指南》(2022)	II 级推荐	
			MSI-H/dMMR 结直肠癌	二线以上治疗	/	CSCO《结直肠癌诊疗指南》(2022)	2A 类证据, II 级推荐
		黑色素瘤	存在脑转移, PS 0-2	联合伊匹木单抗	CSCO《中枢神经系统转移性肿瘤诊疗指南》(2021); CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2A 类证据, III 级推荐	
			III 期或 IV 期无脑转移	联合 LAG3 抑制剂或伊匹木单抗	CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2A 类证据, III 级推荐	
		三阴性乳腺癌	IV 期眼部葡萄膜黑色素瘤	/	/	CSCO《黑色素瘤诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III 推荐
				新辅助治疗	联合化疗	CSCO《乳腺癌诊疗指南》(2022)	III 级推荐(仅推荐患者参加严格设计的临床试验)
			新辅助治疗后的辅助治疗	新辅助已使用 PD-1 抑制剂	CSCO《乳腺癌诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III 级推荐	
			解救治疗	联合化疗	CSCO《乳腺癌诊疗指南》(2022)	2B 类证据, III 级推荐	
PD-1 抑制剂(除纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)	超适应证	dMMR/MSI-H 胃癌	解救治疗(紫杉醇治疗敏感)	联合白蛋白紫杉醇	CSCO《乳腺癌诊疗指南》(2022)	2A 类证据, II 级推荐	
			一线治疗	/	CSCO《胃癌诊疗指南》(2022)	3 类证据, III 级推荐	

为超适应证, 收编条目数为 2 条。特瑞普利单抗超说明书用药类型为超适应证、跨线和超限定条件, 收编条目数为 11 条, 其中超适应证 1 条、跨

线 9 条、超限定条件 1 条。信迪利单抗超说明书用药类型为超适应证和跨线, 收编条目数为 2 条, 其中超适应证 1 条、跨线 1 条。赛帕利单抗

超说明书用药类型为跨线, 收编条目数为 1 条。替雷利珠单抗和斯鲁利单抗除说明书适应证外, 没有其他指南或国外说明书推荐的适应证, 见表 2。

进口药品, 国内外获批的适应证差异较大, 存在大量的国外获批适应证和权威指南推荐的适应证, 推荐的癌种均>30 个。其中, 纳武利尤单抗超说明书用药类型为超适应证、超给药途径和超限定条件, 收编条目数为 45 条, 其中超适应证 32 条、超给药途径 1 条、跨线 7 条, 超限定条件 5 条。帕博利珠单抗超说明书用药类型为超适应证、跨线和超限定条件, 收编条目数为 76 条, 其中超适应证 64 条、跨线 9 条、超限定条件 3 条。

部分指南没有按药品名称进行推荐, 而是推荐所有 PD-1 抑制剂, 推荐癌种包括原发睾丸弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤、黑色素瘤、结直肠癌、三阴性乳腺癌等。

3.3 PD-L1 抑制剂

PD-L1 抑制剂纳入范围为 2022 年 5 月之前在中国上市的品种, 共 4 个, 包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、恩沃利单抗、舒格利单抗。阿替

利珠单抗超说明书用药类型为超适应证和超限定条件, 收编条目数为 7 条, 其中超适应证 6 条、超限定条件 1 条。度伐利尤单抗超说明书用药类型为超适应证, 收编条目数为 5 条。恩沃利单抗、舒格利单抗除说明书适应证外, 没有其他指南或国外说明书推荐的适应证, 见表 3。

4 超说明书用药的管理文件要求及管理建议

肿瘤免疫疗法已成为改变恶性肿瘤治疗的里程碑式突破。ICIs 类药物上市时间相对较短, 证据及临床使用经验均相对欠缺, 并存在较多超说明书用药情况。临床医师面对患者迫切的治疗需求时, 便不可避免出现超说明书用药情况^[8-11]。《医师法》第 29 条明确规定, 在特殊情况下允许超说明书用药, 使得超说明书用药首次从法律层面合法化, 回应了临床实践中超说明书用药法律责任问题。《医师法》虽为医师超说明书用药的权利予以法律上的保障, 但在实践中, 如何合理地超说明书用药仍缺乏可操作性文件指导, 需要不断制定具体可行的管理标准来规范超说明书用药, 以保障超说明书用药的合法性及规范性^[3,12]。

表 3 PD-L1 抑制剂超说明用药信息

Tab. 3 Off-label use information of PD-L1 inhibitor

ICIs 种类/药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级	
阿替利珠单抗 (20 mL:1200 mg)	适应证	小细胞肺癌	一线治疗	联合卡铂和依托泊苷	说明书(2022-12-25 更新)	/	
		肝细胞癌	一线治疗	联合贝伐珠单抗	说明书(2022-12-25 更新)	/	
		非小细胞肺癌	辅助治疗			说明书(2022-12-25 更新)	/
			一线治疗	单药, TC \geq 50% 或 IC \geq 10%, EGFR、ALK 阴性; 联合, 培美曲塞和铂类, EGFR、ALK 阴性, 非鳞癌		说明书(2022-12-25 更新)	/
	超适应证	黑色素瘤	一线治疗	联合考比替尼/维莫非尼	FDA 说明书(2023-05-12 更新)	/	
		肺泡软组织肉瘤	一线治疗	单药	FDA 说明书(2023-05-12 更新)	/	
		肾癌	一线治疗	联合贝伐珠单抗	CSCO《肾癌诊疗指南》(2022)	透明细胞, 低危, 1A 类证据, II 级推荐; 中高危, 1A 类证据, I 级推荐。非透明细胞, 2B 类证据, II 级推荐	
				单药	CSCO《尿路上皮癌诊疗指南》(2021)	2A 类证据, III 级推荐	
				单药	NCCN《膀胱癌诊疗指南》(2022.V1)	2A 类证据, 优先推荐	
	恶性腹膜间皮瘤	二线及以上治疗	联合贝伐珠单抗	NCCN《恶性腹膜间皮瘤诊疗指南》(2022.V1)	2A 类证据		
	超限定条件	非小细胞肺癌	/	联合贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂或联合白蛋白紫杉醇+卡铂	FDA 说明书(更新于 2022.12.14)	/	

续表 3

ICIs种类/药名(规格)	类型	适应证	治疗分线	具体方案	参考依据	证据等级
度伐利尤单抗 (500 mg/10 mL; 120 mg/2.4 mL)	适应证	非小细胞肺癌	Ⅱ期同步放化 疗后		说明书(2021-03-08更新)	/
		小细胞肺癌	一线治疗	联合依托泊苷和铂类	说明书(2021-03-08更新)	/
	超适应证	胆管癌	一线治疗	联合吉西他滨和顺铂	FDA说明书(2022-11-10更新)	/
		肝细胞癌	一线治疗	联合替西木单抗	FDA说明书(2022-11-10更新)	/
			一线治疗	单药	CSCO《原发性肝癌诊疗指南》(2022)	1A类证据,Ⅱ级推荐
	胸膜间皮瘤	一线治疗	联合培美曲塞+顺铂	CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022)	2A类证据,Ⅱ级推荐	
			二线治疗	联合替西木单抗	CSCO《免疫检查点抑制剂临床应用指南》(2022)	3类证据,Ⅲ级推荐
恩沃利单抗 (1 mL:200 mg)	适应证	实体瘤(MSI-H或 dMMR)	二线治疗		说明书(2021-11-24更新)	/
舒格利单抗 (20 mL:600 mg)	适应证	非小细胞肺癌	Ⅲ期同步放化 疗后或一线 治疗		说明书(2022-05-31更新)	/
所有 PD-L1 抑制剂	超适应证	dMMR/MSI-H 胃癌	一线治疗		CSCO《胃癌诊疗指南》 (2022)	3类证据,Ⅲ级推荐

近年来国家卫生健康委员会先后颁布了《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》和《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》(每年更新)以规范抗肿瘤药物的使用,其中特别强调了超说明书用药的管理,文件指出抗肿瘤药物临床应用须遵循药品说明书,不能随意超适应证使用,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,国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南,国家级学协会发布的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。

在《医师法》实施背景下,超说明书用药时应遵守以下适用条件:①暂无其他有效治疗手段的情形下,超说明书用药的目的出于治疗,且应将患者的利益放在首位;②医师在超说明书用药时应告知患者具体的用药情况、原因、风险性等情况,并取得患者明确知情同意;③使用具有安全性和有效性循证医学证据支持的超药品说明书用法实践;④医疗机构需要建立相关管理机制,严格遵循超说明书用药流程;⑤不应以临床试验、科学研究或医务人员自身利益为目的而使用^[3,12-15]。

尽管本指南列举了免疫检查点抑制剂说明书以外的有循证依据的适应证和给药途径,但医疗机构的超说明书用药仍应结合患者具体病情,充分权衡利弊,并经医院审批备案后使用。

起草专家组

组长:

黄萍 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验室,
浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院

副组长:

赵青威 浙江大学医学院附属第一医院
林观样 温州医科大学附属第一医院
华育晖 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院
方罗 浙江省肿瘤医院
芦小燕 宁波市第二医院

执笔专家:

郑小卫 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验室,
浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心
郑小春 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院),
杜晓翔 温州医科大学附属第一医院
叶子奇 浙江大学医学院附属第一医院

专家组成员(以姓氏拼音排序):

陈韵 浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院),
杜晓翔 温州医科大学附属第一医院
方罗 浙江省肿瘤医院

华育晖 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院
黄 萍 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验
室, 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心
林观样 温州医科大学附属第一医院
卢丽琴 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院)
卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院
芦小燕 宁波市第二医院
潘宗富 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验
室, 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心
石佳娜 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院)
宋飞凤 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验
室, 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心
汪维佳 杭州市肿瘤医院
夏 君 宁波诺丁汉大学
辛文秀 浙江省肿瘤医院
杨秀丽 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院)
叶晓兰 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院)
叶子奇 浙江大学医学院附属第一医院
应晶晶 宁波市第二医院
张轶雯 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验
室, 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心
赵青威 浙江大学医学院附属第一医院
郑小春 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院)
郑小卫 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验
室, 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心
邹小舟 浙江省人民医院 (杭州医学院附属人民医院),
浙江省内分泌腺体疾病诊治研究重点实验
室, 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心

利益冲突: 参与本共识制订与讨论的专家组成员郑重声明, 所有作者无利益冲突。

REFERENCES

[1] 国家卫生健康委员会. 抗肿瘤药物临床应用管理办法 (试行)[EB/OL](2020-12-22)[2023-08-23]. <http://www.nhc.gov.cn/>

zyygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml.

- [2] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2022 年版)[EB/OL](2022-12-29)[2023-08-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [3] 全国人民代表大会. 中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20) [2023-08-23]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202108/d954d9fa0af7458aa862182dc50a0d63.shtml>.
- [4] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录[EB/OL]. (2023-07-04) [2023-08-23]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/download>.
- [5] WANG J, HOU N, ZHANG W, et al. Expert consensus on off-label drug use of shandong province (2022 edition): Part of antineoplastic drug[J]. Chin J Rat Drug Use (中国合理用药探索), 2023, 20(1): 25-35.
- [6] SUI Y, LI Y, LIU G X. Evaluation and analysis of sintilimab medication[J]. Cent South Pharm (中南药学), 2023, 21(4): 1087-1092.
- [7] ZHANG B C, SONG Y X, FU Y, et al. Current status of the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors: A questionnaire survey of oncologists in China[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 86.
- [8] ZHOU H, LIN Y F, CAI L L, et al. Evaluation on the rationality and safety clinical application of camrelizumab[J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2022, 39(14): 1880-1886.
- [9] CHEN F Q, LIU Y H, WANG M Y, et al. Investigation an analysis of off-label usage of pembrolizumab in a cancer hospital[J]. J China Prescr Drug(中国处方药), 2022, 8(9): 87-90.
- [10] XIA Z Z, ZHANG J Y, QU S, et al. Evidence-based evaluation of off-label use of sintilimab in A cancer hospital[J]. Pharm Today (今日药学), 2023, 33(5): 352-355.
- [11] QIAN C, JIANG Q, LI C, et al. Off-label drug use of immune checkpoint inhibitors drugs in a hospital[J]. China Pharm (中国药业), 2022, 31(9): 5-10.
- [12] LIU Y. Guarantee and regulation of over instruction drug use of doctor law[J]. J Jinzhou Med Univ Soc Sci Ed (锦州医科大学学报: 社会科学版), 2022, 20(6): 30-33.
- [13] 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》编写组. 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.
- [14] 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]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436-438.
- [15] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.

收稿日期: 2024-01-07

(本文责编: 陈怡心)