

· 综述 ·

抗肿瘤药物超注册用药及其在乳腺癌治疗中的应用

韦尉东 陈博 谢新华 谢小明

沸沸扬扬的上海“眼药门”事件及 2012 年 5 月“拜瑞妥”在中国“超适应证推广”,使公众越来越关注“药物超注册用药”的话题。药物超注册用药(off-label drug use)是指药物使用的适应人群、适应证、给药剂量及途径不在药物监管部门批准的说明书规定的范围内^[1-2]。药物超注册用药在全球广泛存在且备受关注,2012 年 9 月美国《制药行业的刑事和民事处罚》报告显示美国 1991 ~ 2010 年针对跨国制药企业的 239 例司法案件中超过 50% 涉及超适应证推广^[3]。赞同者认为药物说明书仅代表一般学术状态,滞后于科研进展与文献报道,医师应根据专业知识、临床判断制订对患者最有利、可能包含药物超注册用药的治疗方案,一些有证据支持的药物超注册用药已被广泛应用且逐渐成为标准治疗,这说明超注册用药的必然性^[4-5];反对者则认为药物超注册用药会引发用药安全问题,增加不良事件,甚至引起伤亡或医疗纠纷。由于目前少有指南列出超注册用药的证据支持,本文就国内外超注册用药现象、存在基础、用药程序及存在的问题作一综述,探讨超注册用药对乳腺癌治疗领域的影响,期待从政策、学术、人道层面引导科学的超注册用药,保障患者权益及医疗秩序。

1 药物超注册用药现状及存在的原因

统计显示美国 570 位肿瘤内科专家在 2004 ~ 2009 年的抗肿瘤药物应用中超过 30% 为超注册用药,销售额的 21% 来自超注册用药^[6]。美国 NCCN 的网络调查显示,2005 年美国医疗机构抗肿瘤药物及生物治疗中药物超注册用药处方超过 50%^[7]。中国的超注册用药也不乏文献报道^[8]。

超注册用药为个性化治疗以及临床创新提供了可能性,但与此同时造成了药物使用可能缺乏科学审查^[9-10]。

药物超注册用药存在的必然原因:(1) 药品上市前临床试验病例数、观察时间、试验人群及个体化差异有一定的局限性;(2) 药物说明书是总结过去的认知,滞后于科研进展与文献报道;(3) 制药企业常因风险大、成本高、临床获益不确定等原因而避开儿童、孕妇等特殊群体用药的研发,导致相关群体少药或无药可用;(4) 罕见病因所致的病例稀少限制了相关药物的研发;(5) 对于新发现的疾病无药可用,需选用已上市的治疗机制相吻合的药物;(6) 药物上市后的观察与再评价常发现新的适应证或用法,而当更新药物说明书成本超过商业回报,制药企业常放弃更新非利润增长点的用法;(7) 制药企业为获得专利优势增加利润,需在药物专利保护期内尽快上市(上市前临床研究也算在专利保护期内),常申报尽可能少的适应证以缩短临床试验时间,因此导致药物说明书仅能代表药品使用的部分信息。

国内药物超注册用药的其他原因还有:(1) 药物研发相对落后,对孕妇、儿童及罕见病用药研发的短板常导致无药可用;(2) 新药上市审批严谨,欧美药物在中国上市必须在亚洲人群中重新试验,高昂的试验成本及 2 ~ 5 年的试验时间消耗驱使制药企业仅选择部分适应证申报上市,但医师和患者都能够获知国外已上市、对治疗有效但国内未上市或部分准入的药物信息,基于人道主义立场将国外上市药物超注册使用;(3) 药物上市后再评价体系未完善及与再注册流程不衔接延缓了说明书更新;(4) 制药企业的“超适应证推广”;(5) 基于专业的人道援助。上海“眼药门”贝伐珠单抗克隆抗体(Avastin)超适应证用于老年性黄斑疗效肯定,不良事件其实是假药所致,而 Avastin 生产商 Genentech 向美国医学会发出公开信反对其用于眼科疾病及不出售其原料药的原因

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2015.01.010

作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心 华南肿瘤学国家重点实验室

通信作者:韦尉东,Email:weiwd@sysucc.org.cn

是该公司治疗老年性黄斑变性的另一产品—雷珠单抗克隆抗体(Ranibizumab)已获得美国 FDA 批准上市,因此不会开发单次治疗费用为 25~75 美元的小剂量 Avastin 眼科用药或申请眼科适应证搅乱单次治疗费用近 2000 美元的新产品的市场。因此,基于实际用途而非合法批文,包括美国在内的世界许多地方仍将 Avastin 用于治疗黄斑或其他视网膜病变,每年可为社会缩减约 20 亿美元的医疗开支。

2 国内外药物超注册用药的法律法规及保险赔付

部分国家允许有条件的超适应证用药,但禁止制药企业超适应证推广。中国对超适应证用药未明确禁止,医学会也在制定有条件限制的超适应证用药的行业规则。近年来美国法律宽容了合理的超适应证推广,法院也给予了相应的支持,如 2012 年 9 月美国法院二审判决医药代表推广处方药超适应证使用是合法的^[11]。判决认为在医学和公共卫生领域,信息交流对救治生命是至关重要的;对于药品,超适应证使用的信息也是如此,这有利于患者从医师、医药代表和生产厂家得知更充分的药品信息^[11]。而中国卫生部和药监局在上海“眼药门”事件后,特批了北京大学人民医院和上海市第一人民医院在进行严谨临床观察记录的前提下在有限范围内将 Avastin 治疗眼疾,这些信号提示中美对超注册用药给予了更人性化的处理。

2.1 国外对药物超注册用药的规定

检索中国生物医学文献数据库(CBM)、CNKI(China National Knowledge Infrastructure)中文数据库及 EMBASE、Elsevier Science Direct、PubMed、Springer-Link、Wiley Online Library 外文数据库及欧美、日本等药品管理、学术官方网站的“药物超注册用药”、“药物超说明书用药”及“off-label use”、“out-of-label use”、“off-label prescribing”后发现,对药物超注册用药相关法律责任予以关注的国家不多,程度不一。美国、德国、荷兰、意大利、法国、日本等允许合理处方超注册用药,并在法律、法规、医疗等方面给予支持,印度则完全禁止。英国和爱尔兰允许医师、牙医及注册药师、护士、放射科医师开具超注册用药并有相关法律规定医师或雇佣他们的机构需承担的风险^[12-13],英国为未获得市场准入或在说明书之外使用药物提

供参照标准^[14]。法国于 2012 年通过了一项法令,为药品制造商通过正常程序扩大其市场授权提供了最多 3 年的窗口期^[15-16]。美国 FDA 明确支持制药企业的“药物超注册应用”研究,并明确表示“不强迫医师完全遵守官方批准的药物说明书用法”^[17]。《美国食品、药物和化妆品法》声明:对于上市后药物,医师治疗方案的适应证及适应人群可不在药物说明书之内^[18]。医师超注册用药的依据源于循证医学数据库的药物索引和相关资料。最近,美国儿科学会认为基于充分的科学证据、专家判断或是已发表文献的超注册用药,应予以认可,特别是在药物短缺的情况下,探索药物儿童适应证的国家合作型研究应受鼓励^[19],而研究结果无论阳性、阴性皆应鼓励发表。

2.2 中国药物超注册用药的相关规定

尽管中国《医疗机构药事管理规定》中规定:“医疗机构应当建立临床用药监测、评价和超常预警制度,对药物临床使用的安全性、有效性和经济性进行监测、分析、评估”,但仍未明确规范超说明书用药^[20]。中国目前尚无全国性的超注册用药的法律法规,国内超说明书用药的管理还是各自为阵的状态,缺乏统一标准和管理。广东省药学会 2010 年组织相关专家参考国外成熟的法律法规制定了《药品未注册用法专家共识》^[2]。该共识认为超注册用药应满足以下条款:在影响患者生活质量或危及生命的情况下,无合理的可替代药物;用药目的不是试验研究;有合理的医学实践证据;经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准;保护患者的知情权。2013 年 7 月,四川省药学会临床药专业专业委员会印发了《四川省药学会超说明书用药专家共识》^[21],该共识也发挥了促进合理用药、保障医患双方权益的作用。

2.3 药物超注册推广的企业行为规范

除在医疗、法律方面支持外,基于公众健康诉求,为使更多的患者获益,不少国家为规范药物超注册用药信息传播,制定了相应的制药企业行为规范,在严格监控下允许合理的超适应证推广。美国 FDA 规定:(1)药物超注册用药信息可经纸质、电子途径传播,但不得口头传播^[22];(2)医药企业不得干预研究论文发表,但允许其传播涉及超适应证用药内容的经同行评议的科学论文。2009 年 FDA 的医药企业指南对研究证据来源及

传播行为做出详细规定^[23]。除加强监管之外,美国、澳大利亚和日本还提供系列措施帮助有证据的药物超注册用药注册新的适应证及用法^[24]。

2.4 药物超注册用药的保险支付

虽然各国对超注册用药费用的估计及保险支付各异,但是超注册用药普遍存在的关键原因在于保险覆盖及赔付支持。中国超适应证用药未纳入保险支付,但执行不统一。美国由联邦医疗保险承担超注册用药的费用,其支付依据为 FDA 批准等^[25-26],而美国最大的肿瘤医疗保险公司医疗保险和医疗补助服务中心(Center for Medicare and Medicaid)承担着大部分抗肿瘤药物的超注册用药费用,其赔付依据除 FDA 的规定外,还有国家综合癌症网药品及生物制品纲要(National Comprehensive Cancer Network Drugs & Biologics Compendium)的认可和推荐^[27]。另外,美国抗肿瘤药物医院药师协会和医疗保险协会都声明支持合理的药物超注册用药,并积极与保险机构沟通合作解决费用支付。美国儿科学会声明关于儿童药物的处方及报销,机构和纳税人不应该将药品说明书作为唯一标准。处理各种与药品有关的问题,如药物短缺时,超注册用药应予以考虑。德国则规定参加了保险的患者在患有危及生命的严重疾病而其他疗法不可行时,接受有数据支持的超注册用药,医疗保险有义务对其进行医疗支付^[12,28-29]。意大利的国家医疗服务体系(National Healthcare Service, NHS)不仅支付药物超注册用药费用,还负责制定更新药物超注册用药药品清单^[30]。

3 国外药物超注册用药原则与规程

药物超注册用药涉及用药信息与证据支持、医学伦理与患者知情、不良反应记录、企业规范及保险赔付等。笔者总结了要点如下:(1)谨慎评估疾病治疗的疗效及风险,医师有决定开列何种药物的权利;(2)必须有信息及证据支持且遵循医学原理及临床药理原则;(3)如实告知患者可能的风险和收益;(4)不能违反当时已知的、具公信力的医学文献使用药物;(5)以单一药物使用为主,同时使用多种药物时应注意其综合疗效、相互作用及不良反应;(6)设立职能机构或网络在线上报系统,明确监测用药不良反应。

4 药物超注册用药对肿瘤治疗的影响

抗肿瘤治疗领域药物超注册用药现象甚为普遍^[7],如美国 2010 年 120 亿专利保护期内化疗药物消费中 45 亿为超注册用药^[6]。究其原因,除上文所述外还有:(1)肿瘤除启动基因或信号通道不同外,肿瘤细胞复制的周期特性及生物学行为有许多共性,因此具有相似的抗肿瘤治疗机制及耐药机制;(2)肿瘤晚期常因对已获准治疗的药物产生耐药,需有新作用机制的药物来控制;(3)虽有药物在等待批准,而肿瘤进展及患者却没有足够时间等候时,医师基于人道主义立场给予患者超注册用药;(4)并非每一位患者都符合或能入组临床研究,对不能入组但又与未准入药物治疗机制相吻合的患者给予超注册用药;(5)除绿色通道批准上市外,抗肿瘤新药常是从 II 期到 III 期临床、从用于高危患者再到中危患者,获得批准的流程漫长而耗资巨大;(5)药物接近或过了专利保护期,药物生产商在扩大新适应证方面缺少研发动力;(6)各单药均已证明有效且药理上有协同作用但尚无药物组合方案的研究结果。

5 药物超注册用药对乳腺癌治疗的影响

在乳腺肿瘤药物治疗方面,尽管超注册用药备受异议,但有证据的超注册用药却给患者带来了更多的生存收益。多西他赛于 1995 年获美国 FDA 批准用于转移性乳腺癌单药二线治疗,到 2004 年 FDA 和欧盟批准其联合蒽环类用于淋巴结阳性可手术乳腺癌辅助治疗历时了 10 年。2012 年 Jacquin 等^[31]荟萃分析了含多西他赛的、共纳入 25 067 例研究对象的 14 项 III 期临床辅助化疗随机对照研究,结果显示含多西他赛的化疗方案较不含多西他赛的方案,疾病复发风险降低 16%,死亡风险降低 14%,对于高危患者收益更大。另一种药物曲妥珠单抗抗体(赫赛汀, Herceptin),从 1998 年获 FDA 批准用于治疗 HER-2/*neu* 过表达转移性乳腺癌到用于 HER-2 过表达乳腺癌的一线治疗也历经了 10 年。荟萃分析显示,曲妥珠单抗抗体治疗 1 年能将 HER-2 阳性早期乳腺癌的相对复发风险降低 38%,并使患者的相对总生存率提高 22%^[32]。如果在 1995 年多西他赛获准用于二线治疗的超注册用药,将使更多乳腺癌患者的生命得以延续,而在 1998 年曲妥珠单抗抗体获准用于二线治疗 HER-2 阳性乳腺癌的超注册用药,也

会有更多患者免于死亡。蒽环类或紫杉类治疗乳腺癌的过程中也存在类似的情况^[33-34]。

贝伐珠单抗克隆抗体是首个抗血管生成的分子靶向药物。基于贝伐珠单抗克隆抗体用于转移性乳腺癌治疗不能显著提高 OS 以及其产生的高额医疗费用,2010 年美国 FDA 撤消了贝伐珠单抗克隆抗体在转移性乳腺癌上的适应证,但欧盟仍然保留。中国国家食品药品监督管理局批准的贝伐珠单抗克隆抗体适应证仅有联合 5-氟尿嘧啶为基础的化疗用于治疗转移性结直肠癌。虽然原说明书并未将乳腺癌作为该药的适应证,但 NCCN 指南(2014 年 2.0 版)推荐其用于转移性乳腺癌。同时,关于贝伐珠单抗克隆抗体在乳腺癌中应用的研究从未停止过。已有的临床研究(E2100、AVF2119g、RIBBON-1、AVADO)证实:在转移性乳腺癌的治疗中,合并贝伐珠单抗克隆抗体用药能够显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS);与曲妥珠单抗克隆抗体联合治疗 HER-2 阳性乳腺癌的 AVEREL 研究的前期结果显示,贝伐珠单抗克隆抗体能显著提高 PFS 率;在三阴性乳腺癌的新辅助化疗中(NSABP B-40 和 GBC44 研究),贝伐珠单抗克隆抗体显著提高了 pCR 率^[35-37]。贝伐珠单抗克隆抗体对乳腺癌患者提高 PFS 起到了积极的作用,联合多西他赛一线治疗 HER-2 阴性的晚期乳腺癌,可以获得较高的有效率以及良好的耐受性。因此,贝伐珠单抗克隆抗体与化疗药物的联合对于 HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者仍不失为一种选择^[38]。

乳腺癌的另一个特征是超过一半与性激素相关。尽管内分泌治疗可使激素受体阳性的乳腺癌病死率降低 25%~30%,但大部分患者不能获益^[39]。由于存在原发性内分泌治疗耐药(内分泌治疗第 1 年内疾病复发)和继发内分泌治疗耐药(内分泌治疗超过 1 年后出现复发转移),也有约一半的激素受体(hormone receptor, HR)阳性晚期乳腺癌患者并不能从初始内分泌治疗中获益,而多数 HR 阳性晚期乳腺癌在内分泌治疗中仍会进展^[39]。因此,克服内分泌治疗耐药及延长 HR 阳性晚期乳腺癌患者的生存是临床的一大挑战。新的靶向药物 mTOR 抑制剂依维莫司(everolimus)能通过阻断 PI3K/AKT/mTOR 通路,逆转内分泌耐药。BOLERO-2 多中心、随机、双盲 III 期临床试验的结果显示,内分泌联合依维莫司

治疗非甾体类芳香化酶抑制剂治疗失败的 HR 阳性晚期乳腺癌可将中位 PFS 由 4.1 个月延长至 11.0 个月($HR = 0.38, 95\% CI: 0.31 \sim 0.48, P < 0.0001$),临床获益率是对照组的 2 倍,依维莫司在内分泌耐药患者中的疗效明显优于现有治疗方案,改变了 HR 阳性晚期乳腺癌患者的标准治疗方案^[34]。为此美国 FDA 和欧洲药品管理局分别于 2012 年 7 月 20 日和 7 月 30 日批准了依维莫司用于内分泌治疗失败的 HR 阳性绝经后晚期乳腺癌患者。此外,依维莫司联合内分泌治疗也得到了美国 NCCN 最新临床实践指南的推荐^[40]。而目前中国仅批准其用于肾癌的治疗。这种选择一种适应证上市的迂回办法造成了说明书的滞后,也带来了时间上的延迟。

6 结语

恶性肿瘤的高发严重影响了人类的身体健康,其异质性更导致治疗耐药而严重威胁患者的生命,因此,在批准药物无效后寻求有证据支持的超注册用药以保护患者得到当前最佳治疗的权利是生命的根本诉求。《赫尔辛基宣言》附加原则也指出:“当无现存有效的预防、诊断和治疗方法治疗患者时,若医师觉得有挽救生命、重新恢复健康或减轻痛苦的希望,那么在取得患者知情同意的情况下医师应该不受限制地使用尚未经证实的或是新的预防、诊断和治疗措施”^[41]。这种道义上的善意并不完全符合伦理上的后果论,即行为的是非善恶取决于行为的后果而非其性质。虽然有学者基于药物安全性以及成本建立了高度精确的预测模型,为发现药物的新适用范围提供线索^[42-43],抗肿瘤药物超注册用药用于疾病进展期肿瘤的获益仍然具有不确定性,如果给患者带来风险,则与伦理精神相悖。药物超注册用药是否应该提倡或者禁止,是一艰难抉择。因此,有必要建立严格有效的措施规范超注册用药。这些措施包括:(1)从医疗机构与医药企业方面制订药物超注册用药的相关规范,并明确其合法性及法律责任;(2)相关学术组织应积极参与并制订权威的药物治疗信息手册,给超注册用药提供合理引导及技术支持;(3)医师、药师、保险及行政管理部门通力合作确保其公正,才能既保证患者权益又促进医药学发展;(4)推进抗肿瘤药物适应证以外的临床试验(非注册临床研究)以弥补现有

适应证和潜在适应证之间的鸿沟。

抗肿瘤药物超注册用药有其合理性,相关法律法规缺失将其置于不合法境地,一边是等待救命却无药可用的患者,一边却是医师最重要的职业操守,孰轻孰重,只能寄希望于且行且规范。

【关键词】 乳腺肿瘤; 抗肿瘤药; 超注册用药

【中图分类号】 R730.53 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] No authors listed. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses [J]. Am J Hospital Pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] Zheng Z, Xu F. Chinese pharmacists propose patient consent for unlabeled use of medications [J]. J Manag Care Pharm, 2010, 16(8): 640.
- [3] Almashat S, Preston C, Waterman T, et al. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010 [EB/OL]. [2014-02-20]. <http://www.citizen.org/hrg1924>.
- [4] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(9): 1021-1026.
- [5] Barletta JF, Lat I, Micek ST, et al. Off-label use of gastrointestinal medications in the intensive care unit [EB/OL]. [2014-02-20]. <http://jic.sagepub.com/content/early/2013/12/19/0885066613516574.long>.
- [6] Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, et al. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1134-1139.
- [7] American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19): 3206-3208.
- [8] Wang W, Zhu M, Guo D, et al. Off-label and off-NCCN guidelines uses of antineoplastic drugs in China [J]. Iran J Public Health, 2013, 42(5): 472-479.
- [9] Stafford RS. Off-label use of drugs and medical devices: a review of policy implications [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(5): 920-925.
- [10] Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(5): 787-795.
- [11] 徐树明. 2012 全球医药大事记 [N]. 医药经济报. 2012-12-26.
- [12] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Off-label or unlicensed use of medicines: prescribers' responsibilities [EB/OL]. [2013-04-14]. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087990>.
- [13] 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.
- [14] NHS Foundation Trust. Guidelines for unlicensed and off-label use of medicines [EB/OL]. <http://www.cddmedicines-management.nhs.uk/documents/Prescribing/Guidelines/CentralNervousSystem/TEWVGuidelinesforUnlicensedandOffLabelUseofMedicine.pdf>.
- [15] Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use [J]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1279-1281.
- [16] Le Jeune C, Billon N, Dandon A, et al. Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice? [J]. Therapie, 2013, 68(4): 225-239.
- [17] 葛钦南, 邵蓉. 由“超说明书用药”思考药品的科学监管 [J]. 中国药事, 2012, 26(12): 1322-1325.
- [18] U. S. Food and Drug Administration. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [EB/OL]. [2014-02-20]. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>.
- [19] Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP. Off-label use of drugs in children [J]. Pediatrics, 2014, 133(3): 563-567.
- [20] 国家卫生和计划生育委员会. 卫生部国家中医药管理局总后勤部卫生部关于印发《医疗机构药事管理规定》的通知 (卫医政发[2011]11 号) [EB/OL]. [2014-02-20]. <http://www.moh.gov.cn/yzygj/s3593/201103/4119b5de252d45ac916d420e0d30fda7.shtml>.
- [21] 四川省药学会临床药学专业委员会. 四川省药学会超说明书用药专家共识 [EB/OL]. [2014-02-20]. <http://www.scypzc.com/fabu/xhgz/2013731101249.htm>.
- [22] Miller JL. Rules set for dissemination of off-label-use information [J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(3): 204.
- [23] U. S. Food and Drug Administration. FDA guidance for industry-good reprint practices for the distribution of medical journal articles and medical or scientific reference publications on unapproved new uses of approved drugs and approved or cleared medical devices (2009) [EB/OL]. [2014-02-20]. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125126.htm>.
- [24] U. S. Food and Drug Administration. Measures undertaken to address concerns about marketing of unapproved drugs (2010) [EB/OL]. [2014-02-20]. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm079099.htm>.
- [25] Johnson PE. Pharmaceutical reimbursement: an overview [J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(2 Suppl 1): S4-10.
- [26] Kaa K. Medicare challenges and solutions—reimbursement issues in treating the patient with colorectal cancer [J]. J Manag Care Pharm, 2007, 13(6 Suppl C): S19-26.
- [27] American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19): 3206-3208.
- [28] Cheng AC, Robinson PM, Harvey K. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness [J]. Med J Aust, 2007, 186(7): 379-380.

- [29] Brockmeyer NH, Brucklacher U, Potthoff A, et al. Off-label use in dermatology in Germany; what has changed since 2004 [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2009, 7(11): 938-945.
- [30] Aguggia M, Cavallini M, Varetto L. Medical-legal issues in headache: penal and civil Italian legislation, working claims, social security, off-label prescription [J]. Neurol Sci, 2006, 27 Suppl 2: S198-202.
- [31] Jacquin JP, Jones S, Magné N, et al. Docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer. Consistency of effect independent of nodal and biomarker status: a meta-analysis of 14 randomized clinical trials [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(3): 903-913.
- [32] Yin W, Jiang Y, Shen Z, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e21030.
- [33] De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(1): 44-53.
- [34] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR (+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis [J]. Adv Ther, 2013, 30(10): 870-884.
- [35] 余波. 贝伐单抗与乳腺癌治疗 [J]. 药品评价, 2012, 9(6): 21-23.
- [36] von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(4): 299-309.
- [37] 刘韬, 陈富钦, 黄雪玲, 等. 贝伐珠单抗超说明书适应症用药情况调研 [J]. 今日药学, 2013, 23(10): 667-671.
- [38] 黄红艳, 江泽飞, 王涛, 等. 贝伐珠单抗联合多西他赛治疗 Her-2 阴性复发转移性乳腺癌的疗效观察 [J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(3): 220-224.
- [39] Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer [J]. Annu Rev Med, 2011, 62: 233-247.
- [40] Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al. Breast cancer version 3. 2014 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(4): 542-590.
- [41] Holt GR. Declaration of Helsinki-the world's document of conscience and responsibility [J]. South Med J, 2014, 107(7): 407.
- [42] Jung K, LePendur P, Chen WS, et al. Automated detection of off-label drug use [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89324.
- [43] Jung K, LePendur P, Shah N. Automated detection of systematic off-label drug use in free text of electronic medical records [J]. AMIA Jt Summits Transl Sci Proc, 2013, 2013: 94-98.

(收稿日期: 2014-03-11)

(本文编辑: 刘军兰)

韦尉东, 陈博, 谢新华, 等. 抗肿瘤药物超注册用药及其在乳腺癌治疗中的应用思考 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(1): 44-49.