

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

新发重大传染病的临床治疗药物应对: 超说明书用药与同情用药

李竺蔓, 郭芷君, 徐 峰 (南方医科大学附属奉贤医院, 上海 201400)

[摘要] 目前, 由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 导致的肺炎 (COVID-19) 尚无针对性治疗药物, 临床主要选择干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔等超说明书用药和瑞德西韦同情用药。为此, 对这两种临床用药应对行为给予评述。

[关键词] 治疗药物应对; 新发重大传染病; 超说明书用药; 同情用药

[中图分类号] R951 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)03-0207-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202003035

Clinical medication response under new major infectious disease: off-label use and compassionate use

LI Zhuman, GUO Zhijun, XU Feng (Fengxian Hospital, Southern Medical University, Shanghai 201400, China)

[Abstract] At present, there are no specific targeted drugs for the treatment of pneumonia (COVID-19) caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2). Interferon, lopinavir/ritonavir, ribavirin, chloroquine phosphate were chosen as off-label use, and remdesivir was chosen as compassionate use. This paper reviewed the behavior of the two medication response to the new major infectious disease.

[Key words] medication response; new major infectious disease; off-label use; compassionate use

0 引言

2019年末在武汉爆发了由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引起的传染病, 波及到全国, 并被世界卫生组织 (WHO) 定性为“国际关注的突发公共卫生事件”。目前已在多个国家确诊病例。这种强传染力的新型冠状病毒病定名为 COVID-19, 患者无针对性的药物可用。新冠疫情爆发以来, 国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室组织专家先后出台了六版诊疗方案。为进一步做好新型冠状病毒肺炎病例诊断和医疗救治工作, 2020年3月3日专家组在对前期医疗救治工作进行分析、研判、总结的基础上, 对诊疗方案进行修订, 印发了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[1]。在新版方案的一般治疗中, 抗病毒治疗仍然是“可试用”干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔。鉴于新型冠状病毒是新发病原体, 诊疗方案建议试用的药物在其适应证项下缺如

新型冠状病毒, 因此上述治疗行为均为超说明书用药。此外, 美国在治疗首例确诊患者时试用了处于研究阶段、治疗埃博拉病毒病的药物瑞德西韦, 此为同情用药。本文主要对这两种治疗药物应对行为给予述评。

1 超说明书用药

一个新药的发现通常经历从非药-类药-成药的转化历程, 需要高额投入并承担巨大的失败风险。新药上市前, 一般需经历3个阶段: ①药物临床前研究阶段, 确定药物靶点和化合物、明确药理作用以及制剂的初步开发等, 平均需2~4年; ②临床试验阶段, 验证药物在人体的安全性和有效性, 一般分为3期, 从启动到完成平均需要4~6年; ③通过临床试验后注册上市及上市后监测, 平均需要1~2年。从研发新药到成功上市需耗时10年以上, 平均花费20~30亿美元^[2]。

“超说明书用药”即在现有药物的适应证范围之外拓展其新适应证、开发新用途。目前国外学术界将这种拓展研究称为“药物重利用或重定位”(drug repurpose or drug reposition)。药物重利用或重定位作为药物开发策略越来越受到重视, 并由此

[基金项目] 上海市临床药学重点专科建设项目(2018—2020)

[作者简介] 李竺蔓, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学, Email: 550869070@qq.com

[通讯作者] 徐 峰, 教授, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 临床药学, Email: xuf@smu.edu.cn

诞生了大量的新适应证药物^[3-4]。基于已有药物作用机制进行药物重利用开发或重定位一般来讲是药理学家关注的重要的药物研发策略,已有大量的成功案例。但超说明书用药一定要严谨、审慎,以患者利益最大化为至高原则,规范申请流程及实施过程(患者知情同意),避免不必要的医疗风险和患者风险。

在此次新型冠状病毒肺炎的药物应对中,鉴于新型冠状病毒是新发病原体,诊疗方案建议试用的药物在其适应证项下缺如新型冠状病毒,因此干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔基本均属于超说明书用药。超说明书用药并不因为是老药就可以视为安全。以磷酸氯喹为例,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[5]首次提出磷酸氯喹成人 500 mg,每日 2 次,疗程不超过 10 d。而在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[1]中则进一步细化明确:18~65 岁成人,体重>50 kg 者,每次 500 mg,每日 2 次,疗程 7 d;体重<50 kg 者,第 1、2 天每次 500 mg,每日 2 次,第 3~7 天,每次 500 mg,每日 1 次。强调要注意药物的不良反应和禁忌证,如患有心脏疾病禁用磷酸氯喹。这一修改显示了专家组对磷酸氯喹超说明书用药的审慎,特别是安全性的考虑。

罗敏等基于美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据挖掘抗新型冠状病毒试用药物磷酸氯喹的药品不良反应(ADR)信号,为临床安全合理用药提供参考^[6]。通过下载 2004—2019 年共 64 个季度的 FAERS 数据,经过药品名称标准化和不良事件系统分类等清洗,提取以磷酸氯喹为首要怀疑药品不良事件(ADE)报告病例,再进行 ADR 信号检测。结果共提取到以磷酸氯喹为首要怀疑 ADE 报告病例 357 例,其 ADR 信号检测结果显示心脏器官疾病检出 ADR 信号 28 个,随后依次为各类异常检查、各类神经系统疾病及精神病类 ADR 信号。因此,在使用磷酸氯喹前应做好用药评估,尤其是患者存在心脏病、神经疾病、精神疾病等基础疾病时,需加强监测,以进一步降低和评估其相关 ADR 风险。

2 同情用药

美国为治疗首例确诊新冠病毒感染的患者,试用了处于研究阶段、治疗埃博拉病毒病的药物瑞德西韦(remdesivir),静脉输注瑞德西韦,次日症状明显减轻,不再吸氧,氧饱和度 94%~96%,除干咳外其他症状消除,最后治愈出院^[7]。此用药应对行为

是遵循了同情给药(compassionate use)原则。虽然孤例待证,但有重要参考价值。经中国药监部门批准,吉利德公司启动了瑞德西韦治疗新冠病毒感染患者的Ⅲ期临床研究^[8]。

疫情当前,正在临床试验的未上市药物瑞德西韦被寄予厚望。什么是“同情用药”?同情用药又称“扩展性使用”(expanded access)^[9],其核心内容是允许给一些不符合批准的临床条件、但“无药可救”的患者,在开展临床试验的机构内,使用尚未得到批准上市的药物。

美国是最早建立同情用药制度的国家。患有严重或危及生命的疾病且缺少替代治疗方案的患者,在不能通过已上市药品或入组药物临床试验的方式得到有效治疗时,可以申请在临床试验之外使用未经上市审批的研究药物(investigational drug)。通常,临床试验是患者获得研究药物(未经上市批准的药物的)常规路径。但当患者不符合入组临床试验的条件时,可以在咨询医生后,通过 FDA 的同情用药机制,获得未经批准的治疗方案。同情用药机制作为患者获得研究药物的例外途径,适用条件和适用程序是启动同情用药机制的关键所在^[10]。FDA 设立的这一规定使得管理部门在严格管理新药审批的同时多了一点灵活性,也让“铁面无私”的药品监管法律有了一点“人情味”。

自 20 世纪 70 年代以来,美国 FDA 一直致力于同情用药制度的建立与完善,允许为患有严重或危及生命的疾病且缺少有效替代疗法的患者提供研究药物。1987 年, FDA 正式确立了药物同情使用机制,明确了同情用药的适用标准、提交申请的要件、保障措施等相关规定^[11]。1997 年, FDA 进一步将同情用药写入《1997 年食品药品监督管理局现代化法》(Food and Drug Administration Modernization Act of 1997),允许患有严重或危及生命的疾病且没有适合的替代治疗方案的患者,通过医生获得本不应在临床试验之外获得的研究药物^[12]。2016 年,美国时任总统奥巴马签署了《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act),对药物研发者的权利与义务作了详细规定:药物研发者有向公众及时公开同情用药政策信息的义务,同时具有对患者同情用药申请评估的权利。《联邦食品药品化妆品法》(Federal Food Drugs and Cosmetic Act)第 561 条根据该法案的规定同步作了相应修改^[13]。

同情用药适用于处在严重或直接危及生命的疾病而“无药可救”的紧急情况下的患者。“严重疾病”是指对日常生活有重大影响且具有持续性或

复发性的疾病。一种疾病是否严重,需取决于执业医师的临床判断,判断依据主要是疾病对生存、日常生活等因素的影响,或疾病复发或加重的可能性。“直接危及生命的疾病”是指患者可能在几个月内死亡,或者会因没有早期治疗而过早死亡^[14-15]。

同情使用药品涉及广泛的治疗领域,包括HIV/AIDS、严重感染性疾病、癌症、罕见病以及心血管疾病等。最近的同情用药是应用于癌症免疫治疗的重磅药物程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂。如前所述,原创新药从研发到上市,可能有超过10多年的漫长历程。而病不等药,一些重症患者等不及药物通过长期试验后获批上市,他们在尝试多种现有药物无效后,希望使用可能对他们有效的在研新药,在欧美、日本等国,癌症免疫抑制治疗“同情用药项目”由此出现。自2014年以来,由百时美施贵宝(BMS)开发的纳武单抗(nivolumab),商品名Opdivo(俗称O药)以及默克(Merck)开发的派姆单抗(perbrolizumab),商品名Keytruda(俗称K药)两个重磅级的PD-1抑制剂,在多地(包括美国、欧洲、日本等)获得“同情用药”批准^[16-18]。值得一提的是,PD-1抑制剂的获批过程可以说是历史性的。以O药为例,该药在批准临床试验时就已经被FDA认定是“突破性的新药”,给予“绿色通道”。这一认定,使得制药公司几乎每时每刻能够与评审人员交流和讨论从生产到临床的所有数据,从而大大加速了审批过程。

一般情况下,国外研发上市的新药要进入中国市场至少需要3~5年时间。即使国家食品药品监督管理局(CFDA)也采取“快速批准”的方法让这些药物提前进入市场,中国患者最早能够用到这些药品的时间也要在2~3年后。这就导致出现这样的局面:一方面突破性的新药已经出现;另一方面正在与癌症作生死搏斗的中国患者却不能得到相应的治疗,突破性的新药在中国进入空窗期。中国癌症患者以各种方式通过多条途径从国外购买PD-1抑制剂,在国内进行药品管理法层面上的“非法治疗”,也由此形成了药物监管难题。

值得赞赏的是,我国新修订《中华人民共和国药品管理法》第二十三条也对类似“同情用药”做出了明确规定:“对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药物,经医学观察可能获益,并且符合伦理原则的,经审查、知情同意后可以在开展临床试验的机构内用于其他病情相同的患者”^[19]。这是我国首次从法律层面认可同情用药制度。在新法框架下,个别患者可能

在未参加临床试验的情况下,获得使用某种未批准的新药。虽然从管理部门的角度来看,这种做法危险性很大且难以监控,但从患者角度来看,这也许是他们唯一的生存希望。

欧美法律、法规均明确规定了同情用药使用条款。在多数情况下,由临床试验发起人或医生根据患者病情提出申请,其主要目的是使用尚处于研究阶段的药物对患者进行诊断、治疗,而不是以获取临床试验数据为主要目的。同情用药与药物临床试验的区别在于,同情用药的患者一般不符合临床试验入组条件,或在临床试验结束后需要继续使用药物。

药物同情使用是监管机构保护和促进公众健康理念的集中体现,是从保护病情危重患者利益出发的灵活制度设计。由于研究用药物尚未获得批准上市,在病情危重患者中使用存在一定风险,也涉及伦理问题,因此,应对药物同情使用的适用范围、原则和程序做出明确规定^[20]。在适用同情用药制度时,应从临床医学的角度对同情用药进行风险评估,确保药物治疗的潜在风险小于疾病发展所带来的风险。

必须强调的是未上市药物禁止临床应用是原则,同情用药是例外,仅仅适用于个案,不允许规模化开展。如果同情用药的窗口开得太大,容易让整个药物研发和审批的流程彻底失败。由于同情用药所使用的药物尚未获得国家正式批准,也未被证实在特定用途上安全有效,使用该药可能会导致严重的不良反应。因此,CFDA对同情用药的申请要进行严格的审核评估,需认定有足够支持患者使用研究药物的安全性、有效性证据,权衡该药物治疗的潜在风险与治疗疾病的收益,事先评估药物的不良反应。

3 结语

当前,新冠肺炎疫情是一次重大突发公共卫生事件,对我国医疗卫生体系提出重大挑战,也对我国经济社会造成较大冲击。我们药学工作者一定要努力做到科学防控应对疫情,积极寻找、评估、推荐可试用于治疗新型冠状病毒肺炎的药物,为临床救治提供科学、安全的药物选择,促进患者康复,以减轻疫情对我国经济社会的影响。

【参考文献】

[1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知

- [J/OL].[2020-04-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>
- [2] 徐峰. 常见病的非常规药物治疗[M]. 3版. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 1-3.
- [3] 徐峰, 黄瑾, 许铁峰. 超说明书用药[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2019:1-7.
- [4] SWAMIDASS S J. Mining small-molecule screens to repurpose drugs[J]. *Brief Bioinformatics*, 2011, 12(4): 327-335.
- [5] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[J/OL].[2020-04-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>
- [6] 罗敏, 胡巧织, 肖桂荣, 等. 基于FAERS的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究: 磷酸氯喹[J]. *医药导报*, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200228.1358.004.html>
- [7] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929-936.
- [8] 郭宗儒. 由同情用药发展为Ⅲ期临床研究的瑞德西韦[J]. *药学报*, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2163.r.20200211.1017.002.html>
- [9] EINSTEIN D J. Compassion and compassionate use[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(29): 2969-2971.
- [10] BORYSOWSKI J, GÓRSKI A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 65: 12-16.
- [11] WEITZMAN S A, MARCY T. FDA treatment use regulations: a compassionate response[J]. *AIDS Public Policy J*, 1987, 2(2): 22-32.
- [12] GOLODNER L F. The US food and drug administration modernization act of 1997: impact on consumers[J]. *Clin Ther*, 1998, 20(Suppl C): C20-C25.
- [13] GABAY M. 21st Century Cures Act[J]. *Hosp Pharm*, 2017, 52(4): 264-265.
- [14] PÉREZ MARÍN M, DECOSTERD L A, ANDRE P, et al. Compassionate use of letermovir in a 2-year-old immunocompromised child with resistant *Cytomegalovirus* disease[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, 9(1): 96-99.
- [15] 宋华琳, 刘炫. 同情用药法律制度的发展与改革——以美国经验为参照探讨同情用药制度的完善[N]. *中国医药报*, 2020-02-28(3).
- [16] FUJIWARA Y, GOTO Y, KANDA S, et al. Efficacy and safety of osimertinib in a Japanese compassionate use program[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(7): 625-629.
- [17] KREFTING F, BASARA N, SCHÜTTE W, et al. Clinical experience of immunotherapy treatment: efficacy and toxicity analysis of the compassionate use program of nivolumab in patients with advanced squamous cell non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(5): 243-255.
- [18] JORIS S, PIETERS T, SIBILLE A, et al. Real life safety and effectiveness of nivolumab in older patients with non-small cell lung cancer: Results from the Belgian compassionate use program[J]. *J Geriatr Oncol*, 2019: S1879-S4068(19)30188-2.
- [19] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[J/OL].[2020-04-05]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2076/357712.html>
- [20] 杨悦. 实施同情用药 把控风险至关重要[N]. *健康报*, 2020-02-25(5).
- [收稿日期] 2020-03-07 [修回日期] 2020-04-27
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 206 页)

- [40] 毛淑敏, 许家珍, 焦方文, 等. 金银花多糖对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(2): 18-20.
- [41] 侯会娜, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 金银花提取物对小鼠淋巴细胞体外活化与增殖的影响[J]. *免疫学杂志*, 2008, 24(2): 178-180, 183.
- [42] 李立, 杜雅薇, 寇爽, 等. 金银花、连翘对甲型H1N1流感免疫调节通路影响的生物信息学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 201-204.
- [43] 李玲, 吴佳敏, 欧阳建军, 等. 抗流感病毒性肺炎的有效中药复方筛选及机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(8): 1168-1173.
- [44] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [45] FANG Y C, ZHANG H Q, XU Y Y, et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia[J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 208-209.
- [46] LIU Q, ZHOU Y H, YANG Z Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(1): 3-10.
- [47] 操秀英, 杨朝晖. 中药治疗新冠肺炎在动物模型上证实有效——总书记关心的科研攻关进展(一)[N]. *科技日报*, 2020-03-05(2).
- [48] JI Y, WANG T, WEI Z F, et al. Paeoniflorin, the main active constituent of *Paeonia lactiflora* roots, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by suppressing the synthesis of type I collagen[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3): 825-832.
- [49] 宋亚玲, 王红梅, 倪付勇, 等. 金银花中酚酸类成分及其抗炎活性研究[J]. *中草药*, 2015, 46(4): 490-495.
- [50] PARK K I, KANG S R, PARK H S, et al. Regulation of proinflammatory mediators via NF- κ B and p38 MAPK-dependent mechanisms in RAW 264.7 macrophages by polyphenol components isolated from Korea *Lonicera japonica* THUNB[J]. *Evid - Based Complementary Altern Med*, 2012, 2012: 1-10.
- [收稿日期] 2020-03-14 [修回日期] 2020-04-17
[本文编辑] 李睿旻