来那度胺超说明书用药情况调查与循证评价

吕元庆[1]，张晓明[1]，杨玉琴[1]，谢加力[1]，赵敏[2*]
1. 芜湖市第二人民医院 药剂科，安徽 芜湖 241000
2. 芜湖市第二人民医院 血液内科，安徽 芜湖 241000

摘　要：目的　采用循证医学方法对芜湖市第二人民医院来那度胺超说明书用药情况进行评价，为促进临床合理使用新型抗肿瘤药物提供参考。**方法**　按照《超说明书用药循证评价规范》与权威指南建立新型抗肿瘤药物超说明书用药评价标准与循证医学评价流程。回顾性调查芜湖市第二人民医院 2021 年 1 月—2023 年 12 月住院患者使用来那度胺的病例资料，统计来那度胺超说明书用药情况。根据评价标准对超说明书用药进行循证评价。**结果**　共收集使用来那度胺的病例资料 87 例，其中超说明书用药 39 例，占比 44.83%，超说明书用药类型包括适应证、剂量与疗程。39 例超说明书用药中处于复发/难治阶段患者的构成比为 64.10%。评价为“建议使用”“限制使用”“特殊使用”“不建议使用”构成比分别为 15.39%、56.41%、25.64%、2.56%。**结论**　来那度胺超说明书用药较常见，存在评价结果为不建议使用的超说明书用药，医疗机构应加强超说明书用药管理。该院利用循证医学方法制定的评价标准为新型抗肿瘤药物超说明书用药评价提供参考价值。

关键词：来那度胺；超说明书；循证医学；评价标准；适应证；剂量；疗程
中图分类号：R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2024)07 - 1891 - 08
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.037

Investigation and evidence-based evaluation of the off-label use of lenalidomide

LÜ Yuanqing[1], ZHANG Xiaoming[1], YANG Yuqin[1], XIE Jiali[1], ZHAO Min[2]
1. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China
2. Department of Hematology, the Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

Abstract: Objective　To evaluate the off-label use of lenalidomide using evidence-based medicine methods in the Second People's Hospital of Wuhu, in order to provide reference for promoting the rational use of new anti-tumor drugs in clinical practice. **Methods** Establish evaluation criteria and evidence-based medical evaluation process for the off-label use of new anti-tumor drugs in accordance with Evidence-Based Evaluation Specification for Off-label Drug Use and Authoritative Guidelines. Case data from inpatients that using lenalidomide were retrospectively investigated in the Second People's Hospital of Wuhu from January 2021 to December 2023, and the off-label drug use were statistically analyzed and reviewed by evidence-based evaluation criteria. **Results**　A total of 87 cases using lenalidomide were collected from the hospital, of 39 cases were off-label drug use, accounting for 44.83%, the main categories of off-label drug use were indication, dosage, course of treatment. Among the off-label use of lenalidomide, 64.10% were in the stage of relapsed/refractory treatment.　The proportions of "recommended use" "restricted use" "special use" and "not recommended use" were 15.39%, 56.41%, 25.64%, 2.56%, respectively. **Conclusion**　The off-label use of lenalidomide is more common, and there are evaluation results indicating that it is not recommended to use. Medical institutions should strengthen the management of the off-label drug use. The evaluation criteria established by using evidence-based medicine methods provide reference value for evaluation of the off-label use of new anti-tumor drugs.

Key words: lenalidomide; off-label drug use; evidence-based medicine; evaluation criteria; indication; dosage; course of treatment

来那度胺为沙利度胺的类似物，属于第 2 代免疫调节药物（IMiDs），通过影响骨髓微环境、抑制血管生成、诱导细胞凋亡及激活 T 细胞和自然杀伤细胞等多种途径而发挥广谱抗肿瘤作用[1]。目前，国家药品监督管理局（NMPA）批准的说明书适应证为初治及复发难治性多发性骨髓瘤与既往接受过

收稿日期：2024-04-04
作者简介：吕元庆，男，主管药师，硕士研究生，研究方向为临床药学。E-mail: lyqah76@hotmail.com
***通信作者：**赵敏，女，副主任医师。E-mail: zhaomin_80@126.com

治疗的 1～3a 级滤泡性淋巴瘤的成年患者[2]。近年来，随着 IMiDs 临床研究的不断拓展，其超说明书使用现象较为普遍，尤其以超适应证居多[3-4]，然而来那度胺说明书黑框警示可诱发胚胎毒性、血小板减少症、中性粒细胞减少症以及动静脉血栓栓塞等严重不良事件[2]，存在重大用药风险。2021 年颁布的《中华人民共和国医师法》对超说明书用药提出 3 项限定条件，包括目前尚无有效或更好的治疗方案、取得患者知情同意与超说明书使用具有循证依据[5]。因此，超说明书用药是否有循证依据支持是判断用药合理性与合法性的关键所在。本研究基于相关循证医学证据建立新型抗肿瘤药物超说明书用药评价标准对芜湖市第二人民医院来那度胺临床应用进行评价，以期为临床合理用药提供依据和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过医院逸曜合理用药管理系统调取芜湖市第二人民医院 2021 年 1 月—2023 年 12 月使用来那度胺的全部住院患者病例资料。排除标准：（1）病历中病理诊断等重要信息不明确；（2）研究药物为临床试验用药。

1.2 方法

1.2.1 数据整理 利用 Excel 2010 表格对使用来那度胺的病例资料信息包括年龄、性别、病理诊断、治疗阶段、用法用量以及药物不良反应等进行记录。1 名肿瘤专业临床药师与 1 名具有高级职称的临床药师分别进行信息录入与核对，1 名高级职称的血液科临床医师对录入信息进行最终审查。药物不良反应按照不良事件通用术语评价标准（CTCAE）v5.0 进行判别与记录。

1.2.2 超说明书用药判定 芜湖市第二人民医院使用 2 个生产厂家的来那度胺胶囊，依据 NMPA 批准的最新版来那度胺胶囊使用说明书标注的范围，对病例资料判断是否超说明书用药，见表 1。

表 1 来那度胺说明书基本信息

Table 1 Basic information on the instructions for lenalidomide

规格	生产厂家	适应证	用法用量与疗程	特殊人群用药
25 mg	正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司	与地塞米松合用，治疗初治及复发难治性多发性骨髓瘤的成年患者。	25 mg d^{-1}，*po*，持续 21 d，每 28 d 为 1 个周期，使用至疾病进展。	①孕妇禁用；②未达到避孕要求的可能怀孕的女性禁用；③对活性成分或辅料过敏者禁用；④哺乳期妇女在接受来那度胺治疗期间需停止哺乳；⑤不应在 0～17 岁患者中使用；⑥老年患者给药剂量设计需谨慎
10 mg	Celgene International Sarl	①与地塞米松合用，治疗初治及复发难治性多发性骨髓瘤的成年患者；②与利妥昔单抗合用，治疗既往接受过治疗的 1～3a 级滤泡性淋巴瘤的成年患者。	①多发性骨髓瘤：25 mg d^{-1}，*po*，持续 21 d，每 28 d 为 1 个周期，直至疾病进展；②滤泡性淋巴瘤：20 mg d^{-1}，*po*，持续 21 d，每 28 d 为 1 个周期，最长可给药 12 个周期。	

1.3 超说明书评价标准的建立

依据《超说明书用药循证评价规范》（以下简称《规范》）[6]结合 Micromedex 医学数据库、美国国立综合癌症网络（NCCN）指南与中国临床肿瘤学会（CSCO）指南初步建立新型抗肿瘤药物超说明书用药评价标准。将证据分类与有效性等级纳入评价标准后形成 4 种不同评价结果，分别为建议使用、限制使用、特殊使用与不建议使用。Micromedex 数据库已收录的超说明书用药对应的有效性等级直接采纳，NCCN 指南与 CSCO 指南收录的超说明书用药的有效性等级根据溯源文献进行评价，见表 2。

1.4 超说明书评价流程

对于 FDA 批准的药品说明书、Micromedex 数据库以及权威指南中均未收录的超说明书用药，临床药师按照病人－干预－对照－结果（PICO）原则构建检索策略，检索 PubMed、WOS、Embase、中国知网、万方数据库，检索时间从建库至 2023 年 12 月。排除非中英文文献与低质量文献，对纳入的文献根据有效性与安全性进行用药评价。评价结果提交医院抗肿瘤药物管理工作组后纳入新型抗肿瘤药物超说明书用药管理目录，超说明书循证评价流程见图 1。

表 2　新型抗肿瘤药物超说明书评价标准

Table 2　Evaluation criteria for off-label use of new anti-tumor drugs

证据分类	证据来源	有效性等级	评价结果
Ⅰ	美国食品药品监督管理局（FDA）批准的药品说明书；NCCN 指南证据等级 category 1；CSCO 指南 1A 或 1B 类证据	Class Ⅰ～Class Ⅱb	建议使用
Ⅱ	Micromedex 数据库已收录的非 FDA 说明书用药；NCCN 指南证据等级 category 2A 或 2B；CSCO 指南 2A 和 2B 类证据；随机对照试验（RCT）系统评价；设计良好的随机对照临床试验 RCT	Class Ⅱa～Class Ⅱb	限制使用
Ⅲ	NCCN 指南证据等级 category 3；CSCO 指南 3 类证据；非随机研究；队列研究单臂试验；临床观察；个案报道	Class Ⅱa～Class Ⅱb	特殊使用
Ⅳ	无相关文献资料	Class Ⅲ	不建议使用

Class Ⅰ：治疗有效；Class Ⅱa：证据支持有效；Class Ⅱb：有效性具有争议；ClassIII级：治疗无效。

Class I: effective; Class Ⅱa: evidence favors efficacy; Class Ⅱb: evidence is inconclusive; Class III: ineffective.

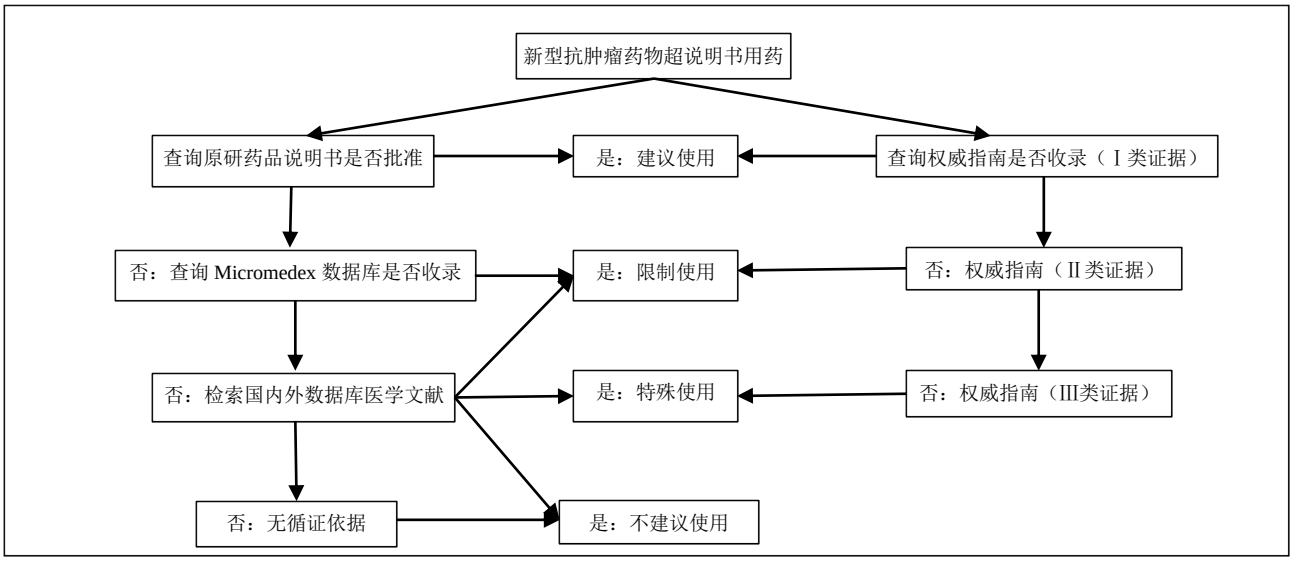

图 1　新型抗肿瘤药物超说明书循证评价流程

Fig. 1　Evidence-based evaluation process for off-label use of new anti-tumor drugs

2　结果

2.1　基本资料

2021 年 1 月—2023 年 12 月，芜湖市第二人民医院使用来那度胺的住院患者共 87 例，男 53 例，女 34 例，年龄（66.20±10.96）岁，30～84 岁。87 例病例资料中超说明书用药 39 例，占比 44.83%，包括超适应证 34 例（39.08%）、超剂量 4 例（4.60%）及超疗程使用 1 例（1.15%）。87 例患者病理诊断分布情况见表 3。

2.2　超说明书用药评价

39 例来那度胺超说明书用药病例中，属于复发/难治、诱导治疗、诱导缓解后维持或巩固治疗的例数分别为 25 例（64.10%）、7 例（17.95%）、7 例（17.95%）。6 例（15.39%）评价为建议使用，分别

表 3　病例资料病理诊断分布情况

Table 3　Distribution of pathological diagnosis in case data

诊断	*n*/例	构成比/%
多发性骨髓瘤	46	52.87
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	20	22.99
滤泡性淋巴瘤	7	8.04
套细胞淋巴瘤	3	3.45
外周 T 细胞淋巴瘤	3	3.45
边缘区淋巴瘤	1	1.15
POEMS 综合征	1	1.15
轻链型淀粉样变性	1	1.15
原发性浆细胞白血病	1	1.15
经典型霍奇金淋巴瘤	1	1.15
急性髓系白血病	1	1.15
浆母细胞淋巴瘤	1	1.15
骨髓增生异常综合征伴 5q 缺失	1	1.15
合计	87	100.00

为套细胞淋巴瘤 3 例、骨髓异常增生综合征伴 5q 缺失 1 例、原发性浆细胞白血病 1 例、边缘区淋巴瘤 1 例；22 例（56.41%）评价为限制使用，包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 20 例、POEMS 综合征 1 例、轻链型淀粉样变性 1 例；10 例（25.64%）评价为特殊使用，分别为外周 T 细胞淋巴瘤 3 例、经典型霍奇金淋巴瘤 1 例、浆母细胞淋巴瘤 1 例、超剂量 4 例及超疗程 1 例；1 例急性髓系白血病评价为不建议使用，见表 4。

2.3 安全性

87 例病例资料中，不良反应可评价或有不良反应记录的资料 66 例，3～4 级不良反应发生率依次为中性粒细胞减少 27.27%、血小板减少 25.76%、白细胞减少 10.61%、低钾血症 9.09%、感染 6.06%、贫血 4.55%，其他少见的 3～4 级不良反应包括皮疹、转氨酶/胆红素异常、深静脉血栓与肿瘤溶解综合征。

表 4 来那度胺超说明书用药评价结果

Table 4 Evaluation results of off-label use of lenalidomide

超说明书用药类型	超说明书用药情况	*n*/例	治疗阶段	证据来源	有效性等级	评价结果
超适应证	骨髓异常增生综合征伴 5q 缺失	1	诱导	FDA 说明书[7]	Ⅱa	建议使用
	套细胞淋巴瘤	3	复发/难治	FDA 说明书[7]	Ⅱa	建议使用
	边缘区淋巴瘤	1	复发/难治	FDA 说明书[7]	Ⅱb	建议使用
	原发性浆细胞白血病	1	诱导后巩固	CSCO 指南 1B 类[8]	Ⅱa	建议使用
	POEMS 综合征	1	诱导	Micromedex[9]	Ⅱa	限制使用
	轻链型淀粉样变性	1	复发/难治	Micromedex[9]	Ⅱa	限制使用
	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	9	复发/难治	Micromedex[9]	Ⅱa	限制使用
		6	诱导后维持	NCCN 指南 Category 2B[10]	Ⅱa	限制使用
		5	诱导	RCT[11-12]	Ⅱb	限制使用
	经典型霍奇金淋巴瘤	1	复发/难治	CSCO 指南 3 类[13]	Ⅱa	特殊使用
	外周 T 细胞淋巴瘤	3	复发/难治	CSCO 指南 3 类[13]	Ⅱa	特殊使用
	浆母细胞淋巴瘤	1	复发/难治	案例报道[14-15]	Ⅱb	特殊使用
	急性髓系白血病	1	复发/难治	非随机研究、单臂试验[16-22]	Ⅲ	不建议使用
超剂量	滤泡性淋巴瘤：25 mg d^{-1}，持续 21 d，每 28 d 为 1 个周期	4	复发/难治	队列研究[23]	Ⅱa	特殊使用
超疗程	滤泡性淋巴瘤：治疗持续时间＞12 个周期	1	复发/难治	非随机研究[24]	Ⅱa	特殊使用

3 讨论

3.1 来那度胺超说明书用药分析

3.1.1 建议使用 本研究表明，芜湖市第二人民医院来那度胺超说明书适应证用药情况较多见（39.08%），可能与其具有免疫调节、抗血管生成及促进肿瘤细胞凋亡等广谱抗肿瘤机制有关。根据《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023 年版）》[25]与《规范》[6]，发生超说明书用药时首先采纳的循证依据为其他国家或地区药品说明书已标注的内容，检索 FDA 官网，来那度胺已获批适应证包括（1）用于初诊 del5q 伴或不伴其他细胞遗传学异常的低至中等风险的骨髓异常增生综合征，以减少该类人群红细胞输注依赖；（2）2 线治疗后仍复发或进展的套细胞淋巴瘤；（3）联合利妥昔单抗用于既往治疗过的边缘区淋巴瘤[7]。除原研产品说明书外，NCCN 指南与 CSCO 指南等权威指南也是评价新型抗肿瘤药物超说明书用药的循证依据，不同指南根据药物的安全性、有效性、可及性以及经济性等因素设置不同的推荐级别。原发性浆细胞白血病为一种具有高度侵袭性的罕见的浆细胞肿瘤，临床特征包括副蛋白血症、外周血浆细胞增多、髓外疾病及高钙血症[26]。来那度胺用于原发性浆细胞白血病诱导巩固治疗为 CSCO 指南 1B 类证据[8]。参考评价标准来那度胺用于骨髓异常增生综合征伴 5q 缺失、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、原发性浆细胞白血

病均为Ⅰ类证据支持，有效性等级依次为ClassⅡa、ClassⅡa、ClassⅡb、ClassⅡa，评价为建议使用。

3.1.2　限制使用　Micromedex 医学数据库是超说明书用药的循证依据来源，不仅收载了 FDA 已批准的适应证，同时也收录了其他超说明书内容，标注药品用法用量、注意事项与药物相互作用等重要信息，并附上溯源文献供参考。POEMS 综合征、复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤与复发/难治轻链型淀粉样变性被该数据库收录为来那度胺的非 FDA 用途[9]。根据评价标准来那度胺用于以上 3 种病理诊断为Ⅱ类证据支持，有效性等级均为ClassⅡa。弥漫大 B 细胞淋巴瘤属于侵袭性 B 细胞淋巴瘤，具有明显的临床异质性，依据基因表达谱分析将弥漫大 B 细胞淋巴瘤分为生发中心 B 细胞样（GCB）和活化 B 细胞样（ABC）2 种亚型，ABC 亚型预后相对较差[27]。REMARC III 期临床试验[28]纳入 650 例接受 6～8 个周期 R-CHOP（利妥昔单抗联合环磷酰胺、长春新碱、多柔比星与泼尼松）后获得完全缓解（CR）或部分缓解（PR）的 60～80 岁弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者，将其随机分至接受来那度胺或安慰剂治疗 24 个月，来那度胺剂量为 25 mg/d，持续 21 d，每 28 d 为 1 个周期。中位随访 39 个月时，来那度胺组与安慰剂组为中位无进展生存（mPFS）分别为未达到和 59 个月（HR＝0.708；95%CI，0.537～0.933；P＝0.01），中位随访 52 个月时，治疗组之间的总生存期（OS）无差异。安全性方面，与安慰剂相比，来那度胺最常见的≥3 级不良事件（AEs）是中性粒细胞减少和皮疹。基于该研究 NCCN 指南建议接受免疫化疗后达到 CR 或 PR 的老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者使用来那度胺进行为期 2 年的维持治疗[10]，证据等级为 Category 2B，有效性等级为ClassⅡa。针对来那度胺用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤诱导治疗经检索文献后纳入 2 项 RCT，ECOG-ACRIN E1412 研究[11]纳入 280 例初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者，145 例接受 R2-CHOP（来那度胺＋R-CHOP）方案化疗，135 例接受 R-CHOP 方案化疗，来那度胺剂量为 25 mg/d，持续 10 d，每 21 d 为 1 个周期。中位随访 36 个月时，R2-CHOP 与 R-CHOP 组的客观缓解率（ORR）分别为 97%、92%（P＝0.06），CR 率为 73%、68%（P＝0.43）。与 R-CHOP 方案相比，R2-CHOP 方案使弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的疾病进展和死亡风险降低 34%（HR：0.66；95%CI：0.43～1.01；单侧 P＝0.03），两组的 3 年 OS 率分别为 83%和 75%（单侧 P＝0.05）。无论是 ABC 型还是 GCB 型，R2-CHOP 方案均为弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者带来获益。表明 R-CHOP 方案的基础上联合来那度胺可显著改善新诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者（包括 ABC 型）的预后。但 R2-CHOP 整体血液学不良反应发生率高于 R-CHOP。ROBUST 研究[12]是 1 项针对初诊 ABC 型弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的III期随机对照研究，共有 570 名患者随机分配至 R2-CHOP 或安慰剂/R-CHOP，来那度胺用法用量为 15 mg/d，持续 14 d，每 21 d 为 1 个周期。结果显示，主要终点 PFS 未满足预设条件（HR＝0.85；95% CI，0.63～1.14；P＝0.29）；在高危患者中，相较于安慰剂/R-CHOP 组，R2-CHOP 组 PFS 有获益趋势。R2-CHOP 与安慰剂/R-CHOP 最常见的 3～4 级 AEs 是中性粒细胞减少、贫血、血小板减少和白细胞减少。根据 ECOG-ACRIN E1412 与 ROBUST 2 项 RCT 结果差异，参考评价标准来那度胺用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤的诱导治疗为Ⅱ类证据支持，有效性等级为ClassⅡb。

3.1.3　特殊使用　复发经典型霍奇金淋巴瘤患者的标准疗法为挽救性化疗后自体造血干细胞移植（ASCT），但挽救性化疗后出现难治性疾病以及 ASCT 后复发的经典型霍奇金淋巴瘤患者的治疗药物选择有限，中位 OS 为 2～3 年。1 项单臂、多中心Ⅱ期研究[29]评估来那度胺治疗复发/难治经典型霍奇金淋巴瘤患者的疗效。研究结果显示，36 例可评估的患者中观察到 1 例 CR、6 例 PR 和 5 例疾病稳定（SD），ORR 为 19.4%。最常见的 3～4 级 AEs 是中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血。

外周 T 细胞淋巴瘤是一组有成熟 T 细胞免疫表型的异质型形态改变的侵袭性肿瘤，占所有非霍奇金淋巴瘤约 7%，大多数外周 T 细胞淋巴瘤复发后中位 OS 不到 3 年，存在未满足的治疗需求。EXPECT 研究[30]中 54 名复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤患者被纳入意向性治疗（ITT）和安全性研究人群。结果显示，ORR 为 12 例（22%），16 例（30%）患者 SD，18 例（33%）病情进展。根据组织学亚型，外周 T 细胞淋巴瘤非特指型患者的 ORR 为 20%，血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤患者的 ORR 为 31%。ITT 人群中的疾病控制率为 52%，mPFS 为 2.5 个月。血小板减少和中性粒细胞减少是最常见的 3～4 级血液学 AEs，发生率分别为 20%、15%。CSCO 指南基于以上 2 项单臂Ⅱ期研究将来那度胺

用于治疗复发/难治经典型霍奇金淋巴瘤、复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤作为 3 类证据纳入[13]，参考评价标准为Ⅲ类证据支持，有效性等级均为 ClassⅡa。

浆母细胞淋巴瘤属于弥漫大 B 细胞淋巴瘤一种罕见亚型，因其 CD20 表达多数为阴性，故针对弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床研究均未纳入浆母细胞淋巴瘤，NCCN 指南浆母细胞淋巴瘤项下标准治疗方案亦未收录包含来那度胺的治疗方案，查询国内外文献，来那度胺用于复发/难治浆母细胞淋巴瘤临床研究仅限于案例报道，2 例对诱导化疗反应较差的浆母细胞淋巴瘤患者经来那度胺联合方案治疗后达到 CR 1 例，PR 1 例[14-15]，参考评价标准为Ⅲ类证据支持，有效性等级为 ClassⅡb，评价为特殊使用。本研究中来那度胺超剂量与超疗程使用占比分别为 4.60%、1.15%，均为滤泡性淋巴瘤患者。目前尚无针对复发/难治滤泡性淋巴瘤患者不同剂量与疗程的 RCT 研究，CALGB50401 研究[23]评估单独来那度胺与联合利妥昔单抗用于复发滤泡性淋巴瘤的有效性与安全性，来那度胺剂量强度为 25 mg/d，持续 21 d，每 28 d 为 1 个治疗周期。治疗 12 周期后，单独来那度胺与联合方案的 ORR 分别为 53.3%、76.1%，3～4 级 AEs 发生率分别为 58%、52%。Tuscano 等[24]将来那度胺与利妥昔单抗诱导后单独来那度胺维持方案用于复发或难治的惰性非霍奇金淋巴瘤，来那度胺维持治疗至疾病进展或不可接受的毒性。该研究中滤泡性淋巴瘤患者占 73.3%，ORR 为 77.3%，mPFS 为 12.4 个月。主要 3～4 级 AEs 包括淋巴细胞减少（45%）、中性粒细胞减少（55%）及乏力（23%）。来那度胺治疗时间＞12 周期的 7 名患者达到持续缓解，随访时仍处于维持治疗中。参考评价标准来那度胺使用高剂量强度（25 mg/d，持续 21 d）或长疗程（＞12 周期）治疗复发/难治滤泡性淋巴瘤为Ⅲ类证据支持，有效性等级为 ClassⅡa。

3.1.4 不建议使用 复发/难治急性髓系白血病具有较差的预后，造血干细胞移植是治愈该疾病的唯一策略，新的分子靶向药物改进了存在特异突变的急性髓系白血病患者的生存，然而对于未携带敏感突变的急性髓系白血病患者的治疗药物选择有限。来那度胺治疗复发/难治急性髓系白血病无高级别循证依据，纳入 7 篇Ⅰ～Ⅱ期临床研究。Ⅰ期研究[16]发现来那度胺对复发/难治急性髓系白血病具有一定的临床活性，但联合化疗时的 CR 率与单独化疗无显著差异[17]。Ⅱ期研究[18-19]结果显示，携带 del5q 的急性髓系白血病患者 CR 率分别为 7%、20%，多项临床试验[19-22]来那度胺日剂量较大（30～50 mg/d），患者耐受率低，3～4 级 AEs 发生率高，如中性粒细胞减少性发热、皮疹以及脓毒症等，2 项研究因出现未预期的治疗相关性死亡而终止[20-21]。因此，综合考虑有效性与安全性因素，来那度胺用于复发/难治急性髓系白血病为Ⅲ类证据，有效性等级为 ClassⅢ，评价为不建议使用。

3.2 不良反应分析

新型抗肿瘤药物超说明书使用较为普遍，给医疗机构超说明书用药管理带来巨大挑战，医学伦理、医疗责任与药物安全性是管理者面临的主要问题。相比较第 1 代 IMiDs 沙利度胺，来那度胺致畸性与神经毒性降低，但血液学毒性更常见。本研究显示，中性粒细胞减少、血小板减少与白细胞减少为来那度胺发生率位于前 3 位的 3～4 级不良反应，与既往报道相似[11, 30]。本研究以多发性骨髓瘤与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者居多，使用来那度胺进行维持治疗时通常居家用药，不良反应数据可能存在脱落现象，而复发/难治患者病程多具侵袭性，来那度胺治疗持续时间较短，不良反应数据收集困难，导致可评价不良反应的病例资料减少。

由于药品说明书审批与更新程序繁琐，且往往滞后于临床实践，对于新型抗肿瘤药物，超说明书用药依然存在较高的法律风险与用药风险。芜湖市第二人民医院来那度胺超说明书使用主要类型为超适应证，涉及的病理诊断达 11 种，且存在评价为不建议使用的病例。多数超说明书用药患者处于疾病的复发或难治阶段，可选治疗方案较少且存在未满足的用药需求，导致超说明书用药现象增多，故医疗机构需加强新型抗肿瘤药物超说明书用药的管理。本研究采用循证医学方法评价来那度胺超说明书用药具有可操作性，为同类药物循证评价提供参考价值，今后需进行超说明书用药多中心研究，以获得更多的超说明书用药数据，对整体用药趋势进行整理分析，进一步为临床合理用药提供数据支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 樊文静, 范枝俏, 吴涛, 等. 来那度胺在复发难治性血液系统疾病中的研究及应用进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 595-599.

[2] 来那度胺胶囊说明书 [EB/OL]. (2021-06-24) [2024-03-

31].https://zy.yaozh.com/instruct/sms20221219/xy202211021147.pdf.

[3] 曹迪, 程军, 司福国. 用循证医学方法评估沙利度胺超说明书用药情况 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(3): 186-191.

[4] 李立, 张藻, 杨倩, 等. 门诊沙利度胺超说明书使用的评价及管理 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(10): 1286-1290.

[5] 全国人民代表大会.中华人民共和国医师法 [EB/OL]. (2021-08-20) [2024-03-31]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202108/t20210820_313104.html.

[6] 广东省药学会. 超说明书用药循证评价规范 [EB/OL]. (2021-05-21) [2024-03-31]. http://www.sinopharmacy.com.cn/uploads/file1/20210826/61274a83f329a.pdf.

[7] FDA. New drug application (NDA): 021880 [EB/OL]. (2022-05-24) [2024-03-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021880s065lbl.pdf.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南(2023) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 184-200.

[9] Merative Micromedex. Merative US L.P. 1973, 2024 [EB/OL]. [2024-03-31]. https://micromedex.66557.net/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#.

[10] Zelenetz A D, Gordon L I, Abramson J S, *et al*. NCCN Guidelines® Insights: B-cell lymphomas, version 6.2023 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(11): 1118-1131.

[11] Nowakowski GS, Hong F X, Scott D W, *et al*. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma in a randomized phase II US Intergroup Study ECOG-ACRIN E1412 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1329-1338.

[12] Nowakowski G S, Chiappella A, Gascoyne R D, *et al*. ROBUST: A phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large b-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12):1317-1328.

[13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南(2023) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 150-164, 194-206.

[14] Sabry W, Wu Y, Kodad S G. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone combination induced complete remission in relapsed/refractory plasmablastic lymphoma: Case report of a potential novel treatment approach [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(7): 5042-5053.

[15] Ando K, Imaizumi Y, Kobayashi Y, *et al*. Bortezomib- and lenalidomide-based treatment of refractory plasmablastic lymphoma [J]. *Oncol Res Treat*, 2020, 43(3): 112-116.

[16] Blum W, Klisovic R B, Becker H, *et al*. Dose escalation of lenalidomide in relapsed or refractory acute leukemias [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(33): 4919-4925.

[17] Griffiths E A, Brady W E, Tan W, *et al*. A phase I study of intermediate dose cytarabine in combination with lenalidomide in relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2016, 43: 44-48.

[18] Chen Y M, Kantarjian H, Estrov Z, *et al*. A phase II study of lenalidomide alone in relapsed/refractory acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5 abnormalities [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(5): 341-344.

[19] Mölgård L, Saft L, Treppendahl M B, *et al*. Clinical effect of increasing doses of lenalidomide in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with chromosome 5 abnormalities [J]. *Haematologica*, 2011, 96(7): 963-971.

[20] Stevens B, Winters A, Gutman J A, *et al*. Sequential azacitidine and lenalidomide for patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia: Clinical results and predictive modeling using computational analysis [J]. *Leuk Res*, 2019, 81: 43-49.

[21] Zeidan A M, Smith B D, Carraway H E, *et al*. A phase 2 trial of high dose lenalidomide in patients with relapsed/refractory higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia with trilineage dysplasia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(2): 241-247.

[22] Narayan R, Garcia J S, Percival M E, *et al*. Sequential azacitidine plus lenalidomide in previously treated elderly patients with acute myeloid leukemia and higher risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 609-615.

[23] Leonard J P, Jung S H, Johnson J, *et al*. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3635-3640.

[24] Tuscano J M, Dutia M, Chee K, *et al*. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(3): 375-381.

[25] 国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委员会办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)的通知(国卫办医政函[2024]1 号) [EB/OL]. (2024-01-03) [2024-03-31]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202401/48be6030a029446c93b852bfd4a5fdf6.shtml.

[26] Gowin K, Skerget S, Keats J J, *et al*. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and

evidenced-based treatment [J]. *Leuk Res*, 2021, 111: 106687.

[27] Sehn L H, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 842-858.

[28] Thieblemont C, Tilly H, da Silva M G, *et al*. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2473-2481.

[29] Fehniger T A, Larson S, Trinkaus K, *et al*. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118(19): 5119-5125.

[30] Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C, *et al*. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: The EXPECT trial [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(13): 2869-2876.

[责任编辑 高源]