伊莎妥昔联合用药治疗复发/新诊断多发性骨髓瘤的疗效和安全性的系统评价

江莹 翁开源[通讯作者] 周明珠

广东药科大学，广东省广州市，511400；

摘要：目的：对伊莎妥昔联合用药治疗复发或新诊断多发性骨髓瘤的疗效和安全性进行系统评价。研究方法：通过计算机检索包括 Pubmed、EMBase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方和维普等多个数据库。根据既定的文献纳入和排除标准，筛选出关于伊莎妥昔单抗联合用药治疗复发或新诊断多发性骨髓瘤的临床随机对照试验文献，并使用 RevMan5.3 软件执行 meta 分析。研究结果：共纳入 4 项研究，涉及 1720 名患者，其中试验组 934 名，对照组 786 名。Meta 分析结果表明：伊莎妥昔联合用药在无进展生存期[HR=0.61，95%CI=0.50～0.73，P＜0.0001]、总生存期[HR=0.85，95%CI=0.74～0.98，P=0.03]、总体缓解率[RR=1.78，95%CI=1.08～2.92，P=0.02]以及非常好的部分缓解率≥VGPR[RR=2.46，95%CI=1.60～3.80，P＜0.0001]方面显著优于对照组，差异具有统计学意义。在安全性评估方面，meta 分析显示伊莎妥昔联合用药治疗复发或新诊断多发性骨髓瘤时出现的任何不良事件[RR=0.49，95%CI=0.25～0.96，P=0.04]的差异具有统计学意义，表明研究组可降低不良事件的发生率。结论：伊莎妥昔联合用药治疗复发或新诊断多发性骨髓瘤显示出良好的疗效和安全性，为晚期实体肿瘤的治疗提供了新的治疗方案。

关键词：多发性骨髓瘤；伊莎妥昔单抗；有效性；安全性；系统评价

DOI：10.69979/3029-2808.25.05.014

多发性骨髓瘤(multiple myeloma，MM) 是一种起源于造血组织中浆细胞的恶性血液系统肿瘤，其核心病理机制为单克隆浆细胞在骨髓内的异常克隆性增生，进而导致单克隆免疫球蛋白（M 蛋白）的异常分泌[1]，治疗 MM 常用药物主要包括硼替佐米、伊沙佐米等。但是单药治疗效果较差，伊沙妥西作为一种新型的靶向 CD38 的单克隆抗体药物，其单药治疗效果 ORR 仅为为 23.8%[2]通过多种免疫机制发挥作用，在国外的临床实践中已被批准用于 MM 的治疗，并且多项临床试验已证实其在联合治疗方案中具有显著的疗效和良好的耐受性[3]，然而，目前针对伊沙妥西单抗联合用药治疗 MM 的系统性分析和 Meta 分析研究尚属空白。因此，开展相关研究对既往临床研究进行系统回顾。Meta 分析，科学、客观地评估伊沙妥西单抗联合用药方案在治疗 MM 患者中的疾病缓解率、生存期及安全性等关键指标，将为临床医师制定个性化治疗方案提供重要的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:临床随机对照试验(RCT)，语种限中文和英文。(2)研究对象:经临床医师确诊的成人 MM 患者。(3)干预措施:研究组采用含有伊沙妥西的联合治疗方案，对照组采用不含伊沙妥西的联合治疗方案。(4)结局指标:①有效性指标包括 OS、无进展生存期(PFS)、总体缓解率(ORR)和≥非常好的部分缓解(≥VGPR)率。②安全性指标包括不良事件(AE)发生率、和 AE 导致终止治疗的发生率。(5)排除标准:非临床随机对照研究;单臂研究;数据不全的研究。

1.2 检索策略

检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of science、万方数据库、维普数据库和中国知网等相关数据库，检索时限为建库至 2025 年 4 月 10 日，选取伊沙妥西治疗 MM 的文献。中文检索词为“伊沙妥西”“复发/新诊断”和“多发性骨髓瘤”。英文检索词为“isatuximab”“malignancy or Sarclisa”和“multiple myeloma”。

表 1 纳入文献的基本特征

文献	年龄划分≥65		干预措施		病例数		既往中位治疗次数/次		性别		ISS 分期≥Ⅱ期患者占比/%		结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	
Paul G. Richardson 等[4]	100	83	I+P+D	P+D	154	153	3	3	女性：65 男性：89	女性：83 男性：70	46	37	①②③④⑤
Kwee Yong 等[5]	91	57	I+K+D	K+D	129	123	2	2	女性：101 男性：78	女性：68 男性：55	26	20	①②③④⑤
Thierry Facon, M.D.等[6]	257	172	I+V+R+D	V+R+D	265	181	2	2	女性：122 男性：143	女性：87 男性：94	31	24	①②③④⑤
Elias K. Mai, MD 等[7]	---	---	I+V+R+D	V+R+D	331	329	2	2	女性：127 男性：204	女性：123 男性：206	36	46	①②③④

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由 2 名研究人员参照纳入与排除标准，分别完成本研究文献的搜集、筛查和数据提取，交互核对。2 名研究人员均采用 Cochrane 系统评价手册 5. 1. 0 版本对纳入的研究进行方法学质量评价，并制作偏倚风险图。遇到分歧，则加入第 3 名研究人员一起讨论解决。

1.4 统计学方法

采用 revman5.3 软件对有效性和安全性指标进行 Meta 分析。疾病缓解率和 AE 发生率均采用相对危险度(RR)及其 95%CI 进行数据合并;生存期采用风险比(HR) 及其 95%CI 进行数据合并。采用 x2 检验和 I 2 统计量分析各研究间异质性，若结果具有同质性(P≥0. 10 且 I 2 ≤50%) ，则采用固定效应模型;若结果具有异质性(P<0. 10 且 I 2 >50%) ，则采用随机效应模型。P<0. 05 为差异有统计学意义。对无法进行 Meta 分析的数据进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本特征

汇总各数据库获得文献 796 篇，根据纳入与排除标准，阅读文题和摘要后剔除 771 篇，阅读全文后剔除 21 篇，最终纳入 4 篇文献[4*7]，见图 1。纳入的研究均为临床 RCT 研究，共涉及患者 1720 例

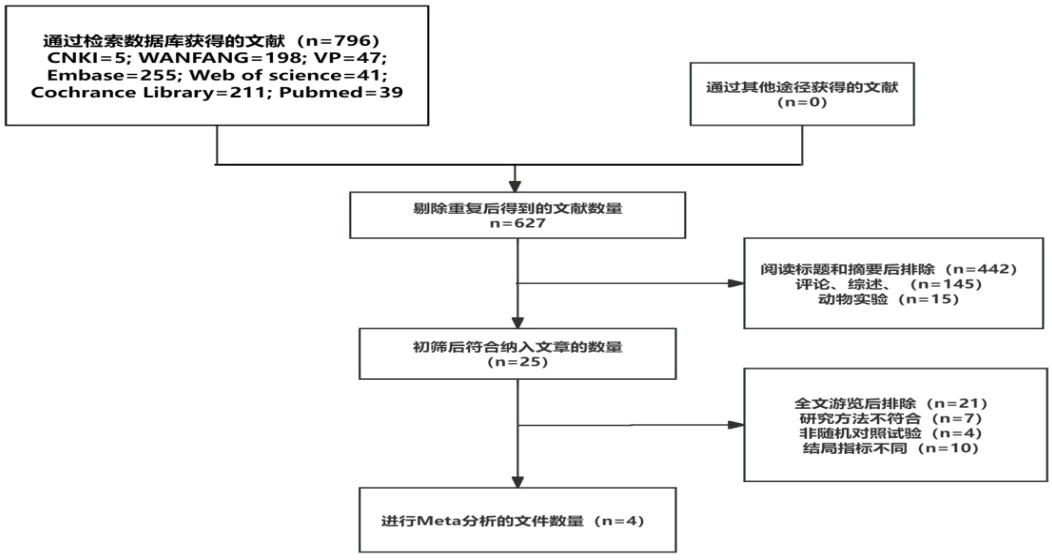


图 1 文献筛选流程

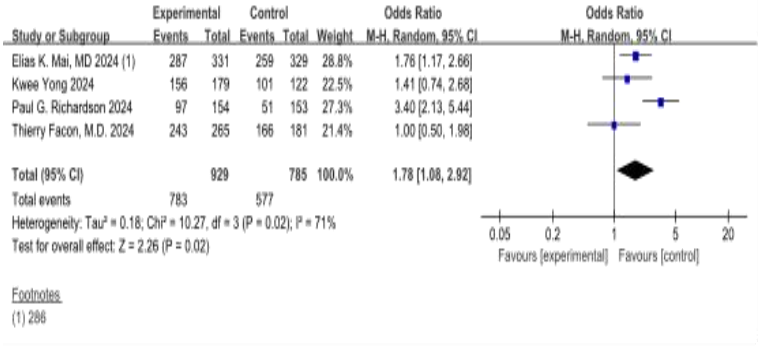
2.2 纳入文献的质量评价

纳入的 4 项研究[4-7]均采用随机分组，对研究者、受试者和结果评估均未采用盲法，第四项研究缺乏不良反应数据，其余数据均完整，均未选择性报告，但均未报告分配隐藏和其他偏倚;纳入研究的偏倚风险见图 2。

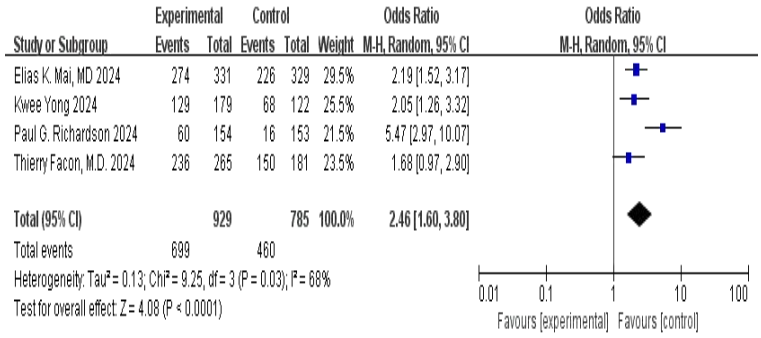
图 2 纳入研究的偏倚风险

2.3 有效性的 Meta 分析结果

本次研究的 4 篇文献均报告了 ORR、≥VGPR 率，详见表 1，检测发现异质性较大(ORR:I^2=71%，P=0.02,VGPR:I^2=68%，P=0.03)故采用随机效应模型。Meta 分析结果显示，与对照组相比，研究组患者的 OR：RR=1.78，95%CI=1.08~2.92，P=0.02)、≥VGPR 率(RR=2.46，95%CI=1.60～3.80，P < 0.0001)更高，p 值均小于 0.05 差异均有统计学意义。



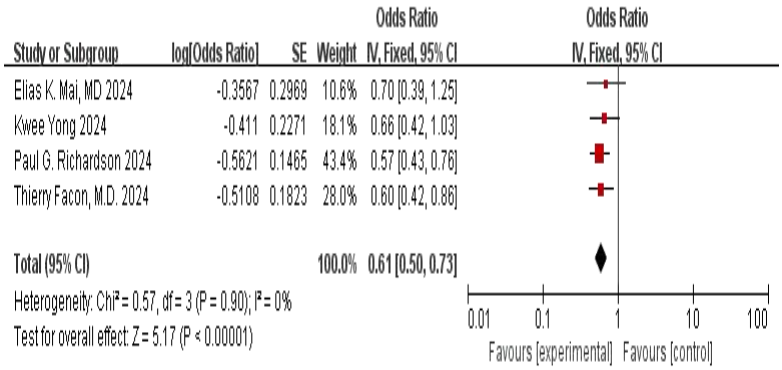
A. . ≥VGPR 率



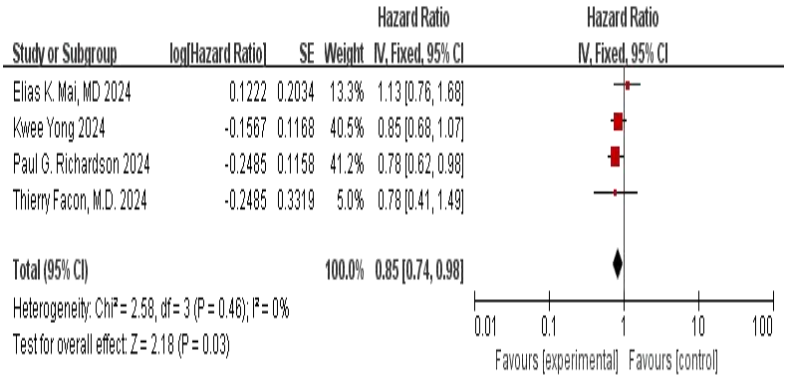
B. ≥VGPR 率

图 3 两组患者 ORR、≥VGPR 率比较的 Meta 分析森林图

中位 OS、中位 PFS:分别有 4 项研究报告了中位 OS[6-9]、中位 PFS[6-9]。检测发现异质性较小（p > 0.1，I^2 < 50%），故采用固定效应模型。Mete 分析结果显示，两组患者中位 PFS(HR=0.61，95%CI=0.50～0.73，P < 0.0001)、中位 OS(HR=0.85，95%CI=0.74～0.98，P=0.03)的差异均具有统计学意义，提示研究组方案能够延长中位 OS 和中位 PFS，见图 4



B. 中位 PFS。



A. 中位 OS;

图 4 两组患者中位 PFS、中位 OS 比较的 Meta 分析森林图

2.4 安全性的 Meta 分析结果

2.4.1 AE 发生率

3 项研究均报告报告了 AE 发生率，研究组共发生 AE297 例，对照组共发生 294 例，检测发现异质性较大（p=0.003，I^2=83%）故采用随机效应模型。Mete 分析结果显示，对照组相比，研究组患者的 AE：RR=0.49，95%CI=0.25～0.96，P=0.04.差异具有统计学意义，提示研究组可以降低 AE 事件的发生。见图 5

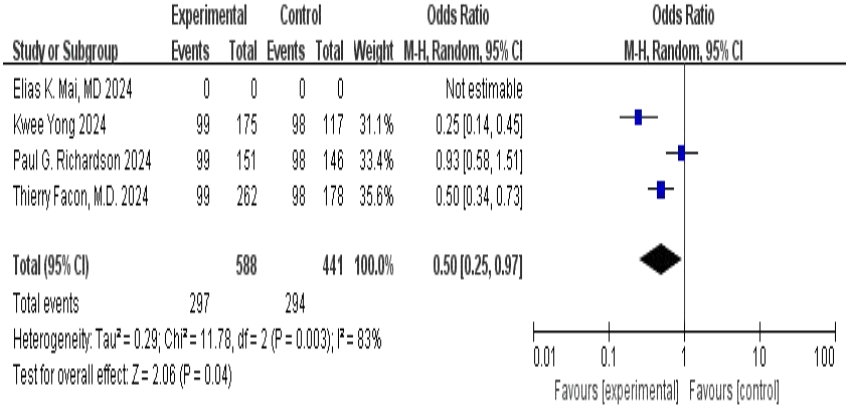


图 5

2.4.2 AE 导致终止治疗

3 项研究均报告报告了 AE 导致终止治疗，研究组共发生 103 例，对照组共发生 91 例。Meta 分析检测发现异质性较小（p > 0.1，I^2 < 50%），故采用固定效应模型 RR=0.80，95%CI=0.58～1.10，P=0.17，差异不具有统计学意义。见图 6

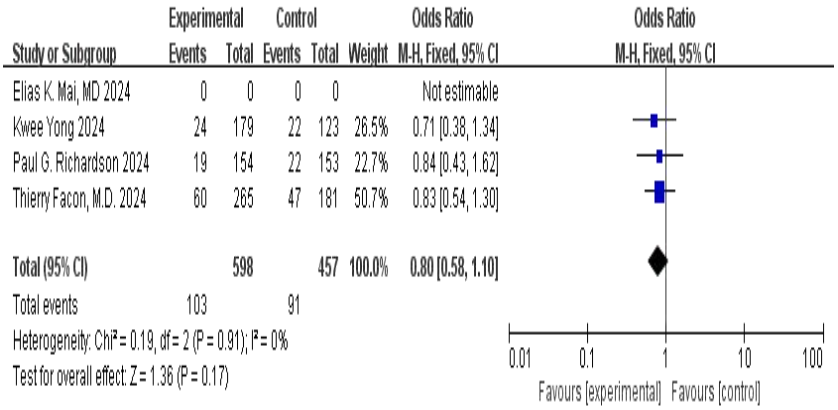


图 6 两组患者 AE 导致终止治疗比较的 Meta 分析森林图

2.4.3 各类型 AE 发生主要以肺炎为主

研究组共发生肺炎 54 例，对照组为 41，Meta 分析检测发现异质性较小（p > 0.1，I^2 < 50%），故采用固定效应模型 RR=1.15,95%CI=0.71～1.88，P=0.57，差异不具有统计学意义。见图 7

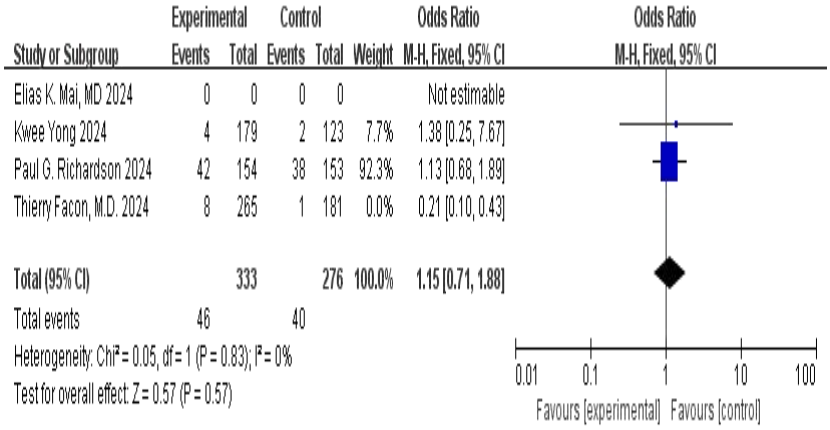


图 7 两组患者肺炎治疗比较的 Meta 分析森林图

2.5 发表偏倚

本研究中的观察指标因纳入研究<10 篇，因此未进行发表偏倚评价。但对异质性较大的有效性指标和更好的完全缓解率进行了亚组分析，将纳入的文章按既往中位治疗线数是否大于 2，分为初次治疗和多次治疗详见表 2，分析发现可以降低各研究的异质性，初次治疗组的 ORR：I^2=0%，P=0.73，多次治疗方案 ORR：I^2=68%，P=0.03，初次治疗组≥VGPR：I^2=0%，P=0.37，多次治疗组≥VGPR：I^2=71%，P=0.02,差异均有统计学意义，提示Paul G.Richardson等的研究可能与其他文章存在纳入试验的要求不一样产生异质性。

3 讨论

尽管多种药物可用于 MM 治疗，且多数患者对初始治疗反应良好，可以达到完全缓解，但 MM 对耐药克隆出现的患者而言仍难以治愈。Isatuximab 是一种针对 CD38 的 mAb，已被多国批准。它通过多种机制诱导 MM 细胞死亡，包括 Fc 依赖性和非依赖性活性。体外实验显示，Isatuximab 的细胞毒功能依赖于 CD38 表达水平，并在体内延长了 MM 异种移植模型的存活率。此外，Isatuximab 还显示出免疫调节作用，可能有助于控制肿瘤生长。临床前研究表明，当 isatuximab 与 IMiD 和 PIs 联合使用时，其抗肿瘤作用增强。与单独使用伊沙妥昔单抗相比，伊沙妥昔单抗联合泊马度胺通过 ADCC 和直接抗肿瘤作用增强体外对 CD38+ MM 细胞的杀伤效果，程度高于伊萨妥昔单抗联合来那度胺[8]。在利用人 MOLP-8 MM 细胞系的小鼠异种移植模型中，与单独使用 isatuximab 或泊马度胺相比，isatuximab 和 pomalidomide 的组合也显示出增强的体内活性[9-10]。isatuximab 和 carfilzomib 的组合在利用人 MM.S1MM 细胞系的小鼠异种移植模型中显示出附加的抗骨髓瘤作用，因此，有必要纳入新的研究进行系统分析，提供伊沙妥西与对照方案在 MM 患者疾病缓解率、生存期和安全性方面的循证证据。通过搜索主要的数据库和临床试验注册网站，本次 Meta 分析纳入了 4 项 RCT 研究，本次 Meta 分析结果:(1)有效性。与对照组方案比较，研究组方案能显著提高患者的 ORR 和≥VGPR 率,提示伊沙妥昔在改善 MM 患者的疾病缓解率方面疗效确切;同时,Meta 分析结果显示与对照组相比，研究组方案不仅能够延长患者的中位 OS 也能够延长患者的 PFS,提示伊沙妥昔在延长 MM 患者的 OS.PFS 作用确切(2)安全性。在安全性评估方面，meta 分析显示与对照组相比，研究组可以降低不良事件的发生率

虽然本研究纳入的是高质量的临床 RCT 研究，但仍存在局限性。(1)本研究仅纳入 RCT，可能无法完全代表真实世界患者的疗效。(2)各研究的患者特征和用药方案尚未统一，可能导致文献的异质性。(3)由于纳入研究的数量有限，敏感性分析的意义不大，故没有进行敏感分析。

综上，目前的证据表明，伊沙佐米的安全性和疗效均较高，可以显著提高 MM 患者的 ORR 和≥VGPR 率以及延长患者的 OS 和 PFS,然而,现有证据存在一些局限性，

仍需更多临床研究验证上述结论。

参考文献

[1]RajkumarSV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis,risk-stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2016, 91(7): 719-734. DOI: 10.1002/ajh.24402.

[2]MartinT, StricklandS, GlennM, et al. Phase Ⅰ trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(4): 41. DOI: 10.1038/s41408-019-0198-4.

[3]Frampton, J.E. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. Targ Oncol 16, 675–686 (2021). https://doi.org/10.1007/s11523-021-00827-0

[4]Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. Haematologica. 2024 Jul 1;109(7):2239-2249. doi: 10.3324/haematol.2023.284325. PMID: 38299578; PMCID: PMC11215383.

[5]Isatuximab plus carfilzomib–dexamethasone versus carfilzomib–dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial Yong, Kwee et al.The Lancet Haematology, Volume 11, Issue 10, e741 - e750

[6]Manier S、Dimopoulos MA、Leleu XP、Moreau P、Cavo M、Goldschmidt H、Orlowski RZ、Tron M、Tekle C、Bré geault MF、Shafer AT、Beksac M、Facon T. Isatuximab 加硼替佐米、来那度胺和地塞米松治疗不合格移植的新诊断多发性骨髓瘤患者：IMROZ 试验的虚弱亚组分析。血液学。2025 年 3 月 20 日。doi: 10.3324/haematol.2024.287200.印刷前 Epub。PMID: 40109195。

[7]Hartmut Goldschmidt, 等 Addition of Isatuximab to Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone As Induction Therapy for Newly-Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: The Phase III GMMG-HD7 Trial,Blood,Volume 138, Supplement 1,2021,Page 463,ISSN 0006-4971,https://doi.org/10.1182/blood-2021-145097.

[8]Jiang H, Acharya C, An G, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. Leukemia. 2016;30(2):399–408.

[9]Sanofi-Aventis. SARCLISA (isatuximab): EU summary of product characteristics. 2021. https://www.ema.europa.eu. Accessed 22 Apr 2021.

[10]Sanofi-Aventis. SARCLISA® (isatuximab-irfc): US prescribing information.2021. https://www.fda.gov/drugs. Accessed 22 Apr 2021.

作者简介：江莹，出生年月：2001.0629，性别：女，民族：汉，籍贯：广东河源，学历：本科，职称 ：研究方向：药品流通.

课题：广东省药品抽检技术指南研究及应用
项目编号：2024JDZ03。