

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Перспективы применения иммуномодулирующих препаратов и модуляторов цереблон E3-лигазы в лечении множественной миеломы

## Perspectives for the Use of Immunomodulatory Drugs and Cereblon E3 Ligase Modulators in the Treatment of Multiple Myeloma

С.В. Семочкин<sup>1,2</sup>SV Semochkin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>1</sup> PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

<sup>2</sup> NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

За последние десятилетия прогресс в лечении множественной миеломы (ММ) связан с лучшим пониманием биологии этого заболевания и внедрением в практику новых классов лекарственных средств, таких как иммуномодулирующие препараты (ИМиД), ингибиторы протеасом (ИП) и моноклональные антитела (МАТ). Современные ИМиД (леналидомид, помалидомид) являются производными талидомида, которые, несмотря на сходство химической структуры, проявляют лишь относительную перекрестную резистентность. Леналидомид — иммуномодулятор 2-го поколения с высокой противоопухолевой активностью и благоприятным профилем безопасности. В 2006 г. применение леналидомида в комбинации с дексаметазоном (схема Rd) было одобрено FDA (США) для лечения рецидивов/рефрактерной ММ, а через 9 лет, в 2015 г., — для впервые диагностированной ММ. В 2015–2019 гг. для лечения рецидивов ММ были разработаны схемы, построенные на комбинации Rd с бортезомибом (VRd), карфилзомибом (KRd), иксазомибом (IRd), элотузумабом (ERd) и даратумумабом (DRd), — так называемые триплеты. Помалидомид — препарат 3-го поколения, используемый у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду. Для лечения пациентов с рецидивами/рефрактерной ММ, которые получили не менее двух линий терапии, включавших леналидомид и бортезомиб, в практику внедрены схемы из трех препаратов на основе помалидомида и дексаметазона в комбинации с элотузумабом (EPd), изатуксимабом (Isa-Pd) и даратумумабом (DPd). В 2010 г. была открыта молекулярная мишень действия ИМиД — белок цереблон (CRBN), входящий в ферментный комплекс CRBN E3-лигазы. Понимание данного механизма позволило создать новое семейство производных талидомида, получившее название модуляторов CRBN E3-лигазы (CELMoD). Два препарата этой группы (ибердомид, мезигдомид) в исследованиях I–II фазы продемонстрировали обнадеживающую активность при ММ с рефрактерностью к трем классам противоопухолевых препаратов (ИМиД, ИП и анти-CD38 МАТ). Фокус представленного обзора направлен на проспективные исследования ИМиД и CELMoD на разных этапах лечения ММ.

In recent decades, the progress in multiple myeloma (MM) treatment has been linked to a clearer insight into the biology of this disease and practical application of new pharmaceutical classes, such as immunomodulatory drugs (IMiDs), proteasome inhibitors (PIs), and monoclonal antibodies (MABs). Modern IMiDs (lenalidomide and pomalidomide) are thalidomide derivatives which despite the similarity of chemical structure show only a relative cross-resistance. Lenalidomide is a second-generation immunomodulator with high anti-tumor activity and a favorable safety profile. In 2006, the use of lenalidomide combined with dexamethasone (Rd regimen) was approved by FDA (USA) for the treatment of relapsed/refractory MM, and 9 years later, in 2015, for newly diagnosed MM. During 2015–2019, the treatment of relapsed MM applied the newly developed regimens involving Rd combined with bortezomib (VRd), carfilzomib (KRd), ixazomib (IRd), elotuzumab (ERd), and daratumumab (DRd), the so-called triplets. Pomalidomide is a third-generation drug used in lenalidomide-refractory patients. For patients with relapsed/refractory MM who received at least two therapy lines with lenalidomide and bortezomib, regimens with 3 drugs were introduced which include pomalidomide and dexamethasone combined with elotuzumab (EPd), isatuximab (Isa-Pd), and daratumumab (DPd). In 2010, the molecular target of IMiD action was discovered, that is protein cereblon (CRBN), a component of CRBN E3 ligase enzyme complex. The insight into this mechanism provided the basis for developing a new family of thalidomide derivatives which are now called CRBN E3 ligase modulators (CELMoDs). In phase I/II trials, two drugs belonging to this group (iberdomide and mezigdomide) showed promising activity in MM refractory to three classes of antitumor drugs (IMiDs, PIs, and anti-CD38 MABs). The present review is focused on prospective studies of IMiDs and CELMoDs at different stages of MM treatment.

**Ключевые слова:** множественная миелома, иммуномодулирующие препараты, модуляторы цереблон Е3-лигазы, леналидомид, помалидомид, ибердомиб, мезигдомид.

**Получено:** 25 января 2023 г.

**Принято в печать:** 28 мая 2023 г.

*Для переписки:* Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284; e-mail: semochkin\_sv@rsmu.ru

*Для цитирования:* Семочкин С.В. Перспективы применения иммуномодулирующих препаратов и модуляторов цереблон Е3-лигазы в лечении множественной миеломы. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):229–41.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-229-241

**Keywords:** multiple myeloma, immunomodulatory drugs, cereblon E3 ligase modulators, lenalidomide, pomalidomide, iberdomide, mezigdomide.

**Received:** January 25, 2023

**Accepted:** May 28, 2023

*For correspondence:* Prof. Sergei Vyacheslavovich Semochkin, MD, PhD, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; e-mail: semochkin\_sv@rsmu.ru

*For citation:* Semochkin SV. Perspectives for the Use of Immunomodulatory Drugs and Cereblon E3 Ligase Modulators in the Treatment of Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2023;16(3):229–41. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-229-241

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — вторая по распространенности после неходжкинских лимфом злокачественная опухоль лимфоидной ткани, составляющая около 0,8 % всех злокачественных новообразований и 10–15 % — гематологических [1, 2]. Вплоть до конца XX в. стандартная индукционная терапия ММ проводилась с использованием только кортикостероидов либо комбинаций мелфалана и преднизона (МР) или винкристина, доксорубина и дексаметазона (VAD). Инфузия мелфалана в высоких дозах с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) стала широко применяться с целью консолидации у молодых пациентов с глубоким ответом после индукционной терапии с начала 1980-х годов. Медиана общей выживаемости (ОВ) больных ММ в то время составляла около 2–3 лет. В последующем внедрение в практику иммуномодулирующих препаратов (immunomodulatory drugs, IMiD), ингибиторов протеасом (ИП) и моноклональных антител (МАТ) позволило существенно повысить эффективность лечения ММ. В результате применения новых лечебных опций медиана ОВ в среднем увеличилась до 5–10 лет в зависимости от стадии заболевания и варианта генетических нарушений [3].

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

IMiD представляют собой группу препаратов для приема внутрь, применяемых при ММ и некоторых других онкогематологических заболеваниях. Плейотропный механизм действия IMiD хорошо согласуется с современным подходом к терапии ММ и включает прямой апоптоз клеток опухоли, блокирование взаимодействия между опухолевыми плазмочитами и стромальными клетками костного мозга и непосредственную активацию NK- и Т-клеточного иммунного

ответа [4]. Все современные IMiD являются производными талидомида. Несмотря на сходство химической структуры, IMiD различаются по профилю побочных эффектов и, что очень важно, проявляют лишь относительную перекрестную резистентность. Все это позволяет проводить последовательное лечение с применением препаратов одной группы, но разных поколений при каждом новом рецидиве болезни. В настоящее время IMiD включены в стандартные режимы индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной ММ (вдММ), как кандидатов, так и не кандидатов на аутоТГСК. Кроме того, IMiD используются в поддерживающей терапии после трансплантации и в протоколах лечения рецидивов и рефрактерной ММ (ppММ).

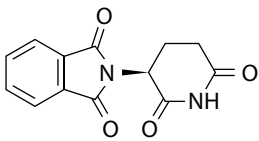
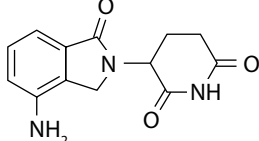
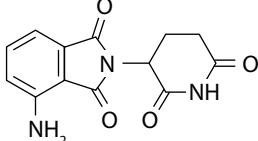
Талидомид ( $\alpha$ -N-фталимидо-глутаримид) является производным глутаминовой кислоты, синтезированным германской фармацевтической компанией Chemie Grunenthal в 1954 г. Препарат получил широкую известность из-за своей тератогенности. В период с 1956 по 1962 г. в ряде стран около 20 тыс. женщин принимали талидомид для устранения таких симптомов в период беременности, как бессонница, беспокойство и утренняя тошнота [5]. По разным оценкам, у этих женщин родилось от 8 до 12 тыс. детей с врожденными уродствами, около 5000 из них выжили и остались инвалидами на всю жизнь. Талидомид был одним из самых продаваемых в мире лекарств вплоть до 1961 г., когда его начали выводить из торгового оборота [6]. Позднее у препарата был обнаружен целый спектр противовоспалительных и антипролиферативных эффектов. Сейчас это уже история. Со времени публикации результатов первого клинического исследования талидомида в лечении ММ прошло уже более 20 лет [7].

Леналидомид представляет собой 2-ю генерацию производных талидомида из группы IMiD. В отличие от талидомида леналидомид не оказывает седативного и нейротоксического действия. Сенсорная аксональная нейропатия при его использовании практически не встречается [8].

В 2006 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США



Таблица 1. Базовые характеристики IMiD

Препарат	Талидомид	Леналидомид	Помалидомид
Структура			
Особенности структуры фталимида	Две оксогруппы	Аминогруппа в 4-м положении и одна оксогруппа	Аминогруппа в 4-м положении и две оксогруппы
Химическая формула	$C_{13}H_{10}N_2O_4$	$C_{13}H_{13}N_3O_3$	$C_{13}H_{11}N_3O_4$
Молекулярная масса, кДа	258,2	259,3	273,2
Таргетные белки-неосубстраты	IKZF1/3	IKZF1/3, CK1α	IKZF1/3, ARID2, PLZF1, ZMYM2
Метаболиты препарата, выделяемые с мочой	Продукты гидролиза — 87 %	Неизмененный препарат — 82 %	Продукты гидролиза — 25 % Метаболиты, образующиеся при участии CYP1A2 и CYP3A4, — 41 %
Основные нежелательные явления	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нейропатия</li> <li>● Запор</li> <li>● Седация</li> <li>● ВТЭО</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Миелосупрессия</li> <li>● Кожная сыпь</li> <li>● ВТЭО</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Миелосупрессия</li> <li>● ВТЭО</li> </ul>
Источник	[7, 21, 22]	[13, 14, 23, 24]	[25–27]

IMiD — иммуномодулирующие препараты; ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения.

факторы транскрипции В-клеток Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3) [13, 14]. Указанные белки контролируют нормальный В-клеточный лимфопоэз и дифференцировку плазматических клеток [15]. Деpletion Ikaros и Aiolos приводит к подавлению с-Мус и интерферон-регулирующего фактора 4 (IRF4), отвечающих за пролиферацию и выживаемость клеток ММ [16]. Помимо прямого цитостатического эффекта IMiD подавляют секрецию ряда провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-6 [ИЛ-6] и др.), необходимых для поддержания жизнеспособности миеломных клеток [17]. Другими непрямыми противоопухолевыми эффектами IMiD являются костимуляция Т-клеток, усиление секреции интерферона-γ и ИЛ-2, поддержание пролиферации клональных Т-лимфоцитов и активация NK-клеток [18, 19]. В тестах *in vitro* леналидомид и помалидомид были в сотни раз активнее талидомида в отношении воздействия на Т/NK-клеточный иммунный ответ [20]. Структурные отличия и основные точки приложения известных IMiD представлены в табл. 1.

По сравнению с IMiD модуляторы CRBN E3-лигазы (CElMoD) характеризуются лучшим сродством к CRBN и опосредуют выраженную деградацию Ikaros и Aiolos, что позволяет получить противоопухолевый эффект у больных ррММ с известной рефрактерностью к леналидомиду и помалидомиду [28]. CElMoD демонстрируют значительную активность при снижении экспрессии CRBN, когда взаимодействие с IMiD уже невозможно, а также в случае резистентности к IMiD в результате мутаций в гене *CRBN* [29].

## ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННАЯ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Выбор терапии вдММ зависит от возраста, общего состояния пациента, сопутствующих заболеваний и технической доступности отдельных лечебных опций или препаратов [1]. В России и Европе индукционная

терапия с последующей аутоТГСК используется в качестве терапии первой линии у соматически сохранных пациентов в возрасте до 65–70 лет. В то же время в США нет четко определенного возрастного лимита для рассмотрения вопроса о возможности выполнения аутоТГСК. Пациентов, которым не показана аутоТГСК, лечат по стандартным индукционным схемам. В большинстве стран леналидомид рассматривается как один из важнейших препаратов первой линии терапии для всех пациентов независимо от возможности выполнения аутоТГСК.

### Леналидомид в терапии кандидатов на аутоТГСК

В настоящее время схема VRd рассматривается в качестве приоритетного режима индукционной терапии. Прямое сравнение VRd и Rd было проведено в исследовании III фазы SWOG S0777 ( $n = 525$ ) [30]. В зависимости от группы рандомизации пациенты получали индукцию VRd (8 циклов по 21 дню) или Rd (6 циклов по 28 дней) с последующей поддерживающей терапией Rd до прогрессирования болезни. Медиана продолжительности поддерживающей терапии Rd была сходной в обеих группах и составила 17,1 мес. Оба показателя: выживаемость без прогрессирования (ВБП; медиана 41 vs 29 мес.; отношение рисков [ОР] 0,74;  $p = 0,003$ ) и ОВ (медиана не достигнута vs 69 мес.; ОР 0,71;  $p = 0,003$ ) — были в пользу VRd. Протокол не предусматривал аутоТГСК в первой линии, несмотря на то что 57 % включенных в исследование больных были не старше 65 лет. При этом преимущество по ВБП было получено именно у пациентов моложе 65 лет (ОР 0,64;  $p = 0,028$ ), а не у больных в возрасте 65 лет и старше (ОР 0,77;  $p = 0,168$ ). Тот факт, что аутоТГСК в первой линии терапии не предполагалась, служит определенным ограничением в интерпретации полученных данных. Однако здесь следует учитывать, что другого подобного сравнительного исследования просто нет.

В следующем исследовании III фазы IFM/DFCI-2009 700 пациентов моложе 65 лет были рандомизи-



рованы на 3 цикла индукции VRd, 1 аутоТГСК и консолидацию с помощью еще 2 циклов VRd или 8 циклов VRd без трансплантации [31]. Пациенты обеих групп получали поддерживающую терапию леналидомидом (R) в течение 12 мес. При медиане наблюдения 93 мес. ВБП была значительно лучше в группе аутоТГСК (медиана 47,3 vs 35 мес.; OP 0,70;  $p = 0,0001$ ). Преимущество сохранялось во всех подгруппах пациентов, включая разные стадии ISS (Международная система стадирования) и цитогенетические варианты. Однако различий по ОВ не было (8-летняя ОВ 62 и 60 % соответственно;  $p = 0,815$ ).

Аналогичный лечебный дизайн был реализован в исследовании III фазы DETERMINATION, в котором было рандомизировано 722 пациента с вдММ моложе 65 лет [32]. Отличие от исследования IFM/DFCI-2009 заключалось в том, что поддерживающая терапия леналидомидом проводилась до прогрессирования, а не в течение фиксированного отрезка времени. В этом исследовании точно так же ВБП оказалась лучше в группе аутоТГСК (медиана 67,5 vs 46,2; OP 1,53;  $p < 0,001$ ). И точно так же не было выявлено различий в отношении ОВ (5-летняя ОВ 80,7 vs 72,9 %;  $p > 0,99$ ). Обращает на себя внимание, что частота вторых первичных опухолей была сходной в обеих группах (10,7 vs 10,4 %), но случаи вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома имели место только в группе аутоТГСК (10 vs 0;  $p = 0,002$ ).

В исследовании III фазы ENDURANCE была принята попытка улучшить результаты схемы VRd посредством замены бортезомиба на карфилзомиб — ИП нового поколения [33]. В протокол было включено 1087 пациентов с вдММ в возрасте 18 лет и старше, которым не планировалось выполнять аутоТГСК в первой линии. Пациентов в равном соотношении рандомизировали на индукцию KRd или VRd. По завершении 36 нед. индукционной терапии пациентов повторно рандомизировали на длительную или ограниченную 2 годами поддерживающую терапию леналидомидом. Исследователи не выявили никаких различий между группами по ВБП (медиана 34,6 мес. для KRd и 34,4 мес. для VRd;  $p = 0,74$ ) и ОВ ( $p = 0,92$ ), однако глубина ответа и скорость его достижения были лучше в группе KRd. Ограничение этого исследования состояло в том, что в него не включали пациентов с ММ высокого риска и повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке.

В отношении пациентов с высоким риском пока нет данных соответствующих проспективных исследований. В связи с этим интерес представляет ретроспективное исследование, выполненное в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США) [34]. В представленный на конгрессе ASH в 2022 г. анализ было включено 154 пациента с вдММ высокого риска (наличие +1q, t(4;14), t(14;16), t(14;20) и/или del(17p)). Пациенты получали индукционную терапию KRd или VRd с последующей аутоТГСК. Частота полного/строго полного ответа (ПО/сПО) после индукции составила 40 и 25 %, отрицательного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) ( $10^{-6}$ ) — 29 и 21 % для групп KRd и VRd соответственно. При медиане наблюдения 55,8 мес. медиана ВБП у пациентов, получавших ин-

дукцию KRd, составила 70,9 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 58,2 мес. — не достигнута) vs 41 мес. (95% ДИ 32,8–61,1 мес.) в группе VRd (OP = 0,58;  $p = 0,02$ ). 5-летняя ОВ также была лучше в группе KRd (85 vs 63 %; OP = 0,40;  $p = 0,01$ ). В подгруппе пациентов, получивших аутоТГСК в первые 6 мес. после завершения индукции ( $n = 77$ ), 5-летний показатель ВБП, рассчитанный от момента трансплантации, составил 60 и 24 % (OP = 0,49;  $p = 0,04$ ), 5-летняя ОВ — 87 и 53 % ( $p = 0,09$ ) для групп KRd и VRd соответственно. Складывается впечатление, что применение схемы KRd в индукции действительно улучшает результаты лечения пациентов с ММ высокого риска.

В исследовании II фазы FORTE ( $n = 474$ ) сравнивали три режима: 1) KRd с последующей аутоТГСК; 2) KRd без трансплантации (12 циклов); 3) KCd (карфилзомиб, циклофосфамид и дексаметазон) с последующей аутоТГСК [35]. У пациентов из группы KRd + аутоТГСК достигнуто значительное снижение риска прогрессирования или смерти по сравнению с больными, получавшими KCd + аутоТГСК (OP 0,54;  $p = 0,0008$ ) или 12 циклов KRd (OP 0,61;  $p = 0,0084$ ). Статистически значимое преимущество режима KRd + аутоТГСК по ВБП прослеживалось во всех подгруппах, включая пациентов с высоким цитогенетическим риском, а также пациентов с поздними стадиями болезни по ISS и с повышением активности ЛДГ. ОВ также была лучше в двух группах с KRd в сравнении с KCd.

Механизм действия карфилзомиба предполагает большую активность препарата по сравнению с бортезомибом и иксазомибом за счет необратимого ингибирования сразу двух каталитических центров ( $\beta 2$  и  $\beta 5$ ) протеасомы 26S [36]. Можно предполагать, что преимущество KRd по сравнению с VRd реализуется именно у пациентов с ММ высокого риска, однако для окончательных выводов необходимо дождаться результатов контролируемых исследований.

Были предприняты попытки повысить эффективность RVd за счет включения в индукционную терапию MAT к рецепторам SLAMF7 (элотузумаб) или CD38 (даратумумаб, изатуксимаб).

В исследовании III фазы GMMG HD6 ( $n = 564$ ) в схему RVd был включен элотузумаб [37]. Пациенты с вдММ получали 4 цикла индукции Elo-RVd (или RVd), мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup> с аутоТГСК, еще 2 цикла Elo-RVd (или RVd) в качестве консолидации, а затем — поддерживающую терапию Elo-R (или R) в течение 2 лет. Удивительно, но в этом исследовании не было показано никакого преимущества в результате применения элотузумаба ни по ВБП, ни по ОВ. Кроме того, в другом рандомизированном исследовании II фазы SWOG-1211 ( $n = 100$ ) у пациентов с вдММ высокого цитогенетического риска, не являющихся кандидатами на аутоТГСК, также не выявлено преимущества комбинации Elo-RVd по сравнению со стандартным RVd [38].

В рандомизированном исследовании II фазы GRIFFIN пациенты с вдММ, рассматриваемые в качестве кандидатов на аутоТГСК, были рандомизированы на 4 цикла индукции D-RVd или RVd, далее — мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup> и аутоТГСК, за которыми следовали 2 цикла консолидации D-RVd или RVd и поддерживающая терапия D-R или, соответственно, R в течение 24 мес.

Таблица 2. Обзор рандомизированных клинических исследований первой линии терапии у пациентов с вдММ — кандидатов на аутоТГСК

Результаты	Исследование									
	IFM/DFCI-2009		DETERMINATION		FORTE			GRIFFIN		
	n = 350	n = 350	n = 365	n = 367	n = 158	n = 157	n = 159	n = 104	n = 103	
Индукция	3 VRd		3 VRd		4 KRd	4 KRd	4 KCD	4 D-RVd	4 VRd	
Консолидация	аутоТГСК + 5 VRd 2 VRd		аутоТГСК + 5 VRd 2 VRd		аутоТГСК + 8 KRd 2 KRd		аутоТГСК + 4 KCD 2 D-RVd		аутоТГСК + 2 VRd	
Поддерживающая терапия	R (12 мес.)		R (до прогрессирования)		2-я рандомизация (1:1) KR vs R (до прогрессирования)			D-R (24 мес.)		R (24 мес.)
<b>Лучший ответ по результатам исследования</b>										
ПО/сПО, %	59,0	48,0	46,8	42,0	54,0	57,0	41,0	78,0	47,0	
МОБ (метод, чувствительность)	MFC, 10 <sup>-4</sup>		NGS, 10 <sup>-5</sup>			MFC, 10 <sup>-5</sup>		NGS, 10 <sup>-5</sup>		
МОБ-негативность, %	79,0	65,0	54,4	39,8	62,0	56,0	43,0	78,0	47,0	
<b>Анализ выживаемости</b>										
Медиана наблюдения (мес.)/оценка выживаемости (годы)	93/8		76/5		60,9/4			38,6/3		
Медиана ВБП или показатель ВБП	47,3 мес.	35 мес.	67,5 мес.	46,2 мес.	69,0 %	56,0 %	51,0 %	89,7 %	81,2 %	
ОР (95% ДИ)	0,70 (0,59–0,85)		1,53 (1,23–1,91)		1 vs 2: 0,61 (0,43–0,88) 1 vs 3: 0,54 (0,38–0,78)			0,46 (0,21–1,01)		
ОВ, %	62,2	60,2	80,7	72,9	86,0	85,0	76,0	92,6	92,2	
ОР (95% ДИ)	1,03 (0,80–1,32)		1,10 (0,73–1,65)		1 vs 2: 0,94 (0,54–1,63) 1 vs 3: 0,66 (0,39–1,11)			0,90 (0,32–2,57)		
Источник	[31]		[32]		[35]			[39]		

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; D-RVd — даратумумаб + RVd; KRd — карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон; MFC — мультипараметрическая проточная цитометрия; NGS — секвенирование нового поколения; R — леналидомид; VRd — бортезомиб, леналидомид, дексаметазон; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; вдММ — впервые диагностированная множественная миелома; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПО — полный ответ; сПО — строгий ПО.

[39]. Основным оцениваемым показателем в исследовании был анализ частоты глубоких ответов после завершения консолидации. При медиане наблюдения 38,6 мес. преимущество в группе даратумумаба было неоспоримым как по частоте сПО (66 % для D-RVd vs 47 % для RVd;  $p = 0,0096$ ), так и числу случаев достижения МОБ-негативности ( $10^{-5}$ ) у пациентов с ПО/сПО (78 vs 47 %;  $p = 0,0003$ ). Показатель 3-летней ВБП был на уровне 89,7 и 81,2 % соответственно. С похожими целями было инициировано исследование III фазы GMMG HD7 ( $n = 660$ ), в котором оценивали роль изатуксимаба в комбинации с RVd у пациентов с вдММ — кандидатов на аутоТГСК [40]. Самые первые данные по оценке ответа говорят в пользу схемы с МАТ. После 3 циклов индукции Isa-RVd МОБ-отрицательный ответ ( $10^{-5}$ ) достигнут у 50 vs 36 % пациентов из группы RVd (ОР 1,82;  $p = 0,00017$ ).

В целом комбинации анти-CD38 МАТ (даратумумаб, изатуксимаб) со схемой RVd выглядят весьма обнадеживающим подходом для лечения данной категории первичных больных.

Обобщенные данные по наиболее значимым исследованиям первой линии терапии у пациентов с вдММ, рассматриваемых в качестве кандидатов на аутоТГСК, представлены в табл. 2.

#### Леналидомид в поддерживающей терапии после аутоТГСК

Монотерапия леналидомидом в дозе 10–15 мг в сутки считается стандартом поддерживающей терапии после аутоТГСК. В 2017 г. с помощью ме-

таанализа 3 рандомизированных исследований CALGB 100104, IFM 2005-02 и GIMEMA RV-MM-PI-209 ( $n = 1208$ ) было убедительно показано преимущество поддерживающей терапии леналидомидом перед плацебо или наблюдением (медиана ОВ не достигнута vs 86 мес.; ОР 0,74;  $p = 0,001$ ) [41]. Польза леналидомида прослеживалась во всех когортах, за исключением пациентов с del(17p). Однако общее число пациентов с указанной абберацией в этом анализе было невелико, а в 1 из 3 исследований сбор цитогенетических данных не проводился вовсе.

Более показательным в этом отношении выглядит проведенное в Великобритании исследование Myeloma XI [42]. После выполнения основной программы терапии пациентов с вдММ рандомизировали на поддерживающую терапию леналидомидом до прогрессирования или наблюдение без терапии. В группе поддерживающей терапии ВБП была существенно лучше и у кандидатов на аутоТГСК ( $n = 828$ ; медиана 60 vs 28 мес.; ОР 0,46;  $p < 0,0001$ ), и у пациентов, не подлежащих трансплантации ( $n = 722$ ; 26 vs 12 мес.; ОР 0,44;  $p < 0,0001$ ). Преимущество поддерживающей терапии прослеживалось во всех группах цитогенетического риска — стандартного, высокого и ультравысокого, включая del(17p) (табл. 3). Частота del(17p) в оцененной популяции была несколько выше, чем в ранее описанном метаанализе. Тем не менее в группе кандидатов на аутоТГСК в результате применения леналидомида отмечалась лишь тенденция к улучшению ВБП (ОР 0,43; 95% ДИ 0,16–1,17), а у пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию,

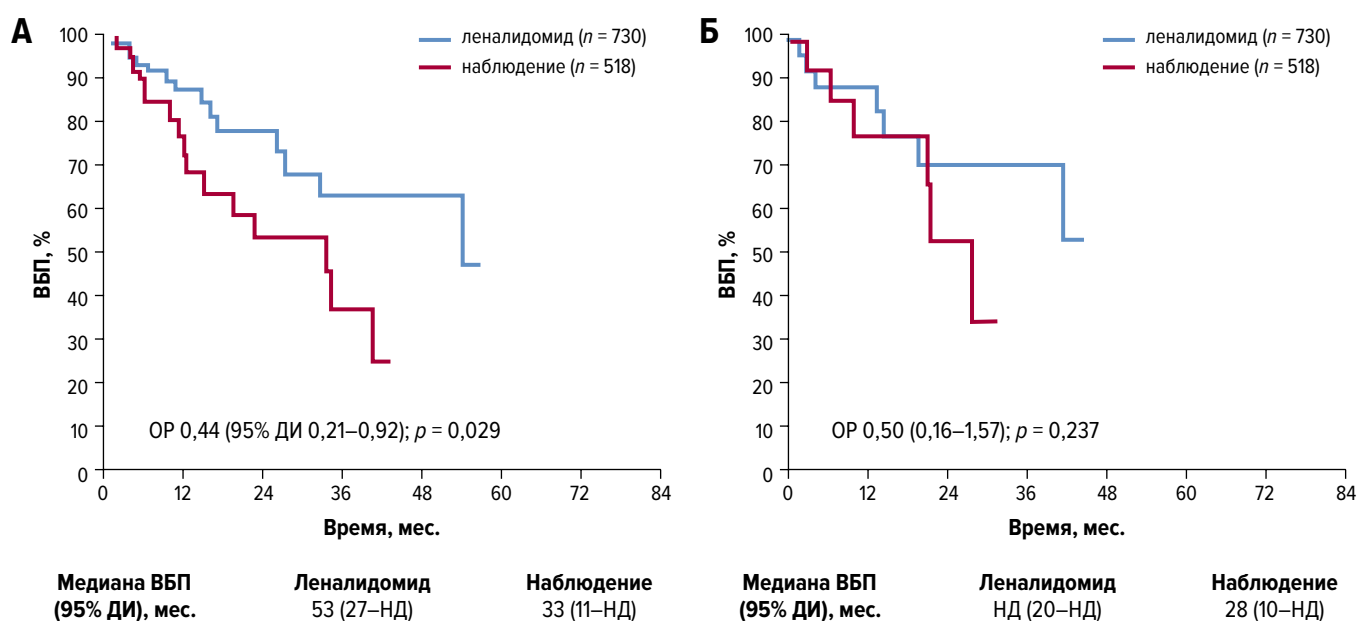
**Таблица 3.** Эффективность поддерживающей терапии леналидомидом в отдельных подгруппах пациентов (клиническое исследование Myeloma XI [43])

Подгруппа пациентов	Медиана ВБП, мес.		ОР (95% ДИ)	p
	Леналидомид (n = 730)	Наблюдение (n = 518)		
<b>Цитогенетический риск</b>				
Стандартный	64	36	0,40 (0,28–0,58)	< 0,0001
Высокий*/ультравысокий**	38	21	0,50 (0,35–0,70)	< 0,0001
<b>Статус МОБ (10<sup>-5</sup>)</b>				
Отрицательный	59	44	0,72 (0,55–0,95)	0,022
Положительный	47	18	0,37 (0,27–0,50)	< 0,0001

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОР — отношение рисков.

\* Высокий риск определялся в случае обнаружения одной из хромосомных aberrаций: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p) или +1q.

\*\* Ультравысокий риск определялся при обнаружении ≥ 2 aberrаций высокого риска.



**Рис. 2.** (А) 2- и (Б) 3-летний этапный анализ (landmark) ВБП у пациентов с МОБ-отрицательным ответом перед стартом поддерживающей терапии леналидомидом (исследование III фазы Myeloma XI [43])

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования (расчет от момента рандомизации на поддерживающую терапию); МОБ — минимальная остаточная болезнь; НД — не достигнуто; ОР — отношение рисков.

**Fig. 2.** (A) 2- and (B) 3-year landmark analyses of PFS in patients with MRD-negative response prior to lenalidomide maintenance therapy (phase 3 trial Myeloma XI [43])

95% ДИ — 95% confidence interval; ВБП — progression-free survival (calculated from randomization to maintenance); МОБ — minimal residual disease; НД — not reached; ОР — hazard ratio.

вообще никакой пользы не выявлено [42]. Очевидно, что для пациентов с del(17p) требуется поиск других режимов поддерживающей терапии, нежели монотерапия леналидомидом.

Улучшение ОВ в результате применения поддерживающей терапии наблюдалось только у пациентов, соответствовавших критериям отбора и выполнимости аутоТГСК (3-летняя ОВ 87,5 vs 80,2 %; ОР 0,69; p = 0,014), и отсутствовало у некандидатов (p = 0,88) [42].

Длительность поддерживающей терапии леналидомидом является одним из самых обсуждаемых вопросов. Ответ на данный вопрос также можно найти в анализе исследования Myeloma XI [43]. При медиане наблюдения 44,7 мес. значительное преимущество по ВБП было получено как у пациентов с МОБ-отрицательным ответом, достигнутым перед стартом поддерживающей терапии (ОР 0,72; p = 0,022), так и

в группе с МОБ-положительным статусом (ОР 0,37; p < 0,0001). При этом в случае МОБ-отрицательного статуса, включая пациентов со стойким МОБ-отрицательным ответом (длительность ≥ 6 мес.), преимущество исчезало при сроке наблюдения более 3 лет (рис. 2).

Авторы сделали осторожный вывод, что у МОБ-отрицательных пациентов польза от поддерживающей терапии леналидомидом более 3 лет вызывает сомнения. С одной стороны, длительная терапия леналидомидом обеспечивает более стойкий контроль над болезнью, а с другой — очевидным образом повышается риск вторых злокачественных опухолей. У МОБ-положительных пациентов польза в результате применения леналидомида прослеживалась при всех сроках наблюдения, в связи с чем терапия должна проводиться до прогрессирования или появления признаков неприемлемой токсичности.

### Леналидомид в лечении пациентов с вдММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов на аутоТГСК

Исследование III фазы FIRST ( $n = 1623$ ) представляет собой рандомизированное сравнение трех вариантов терапии: Rd (до прогрессирования), Rd18 (18 циклов за 72 нед.) и MPT (мелфалан, преднизолон, талидомид; 12 циклов за 72 нед.) [44]. По результатам этой работы лучшим режимом оказался Rd, назначаемый до прогрессирования ММ. Показатель 4-летней ВБП в группе длительного применения Rd составил 32,6 vs 13,6 % для MPT (ОР 0,69;  $p < 0,00001$ ) и 14,3 % для Rd18. Медиана ОВ была на 10 мес. больше при длительной терапии Rd по сравнению с MPT (59,1 vs 49,1 мес.; ОР 0,78;  $p = 0,0023$ ), но не отличалась от Rd18 (62,3 мес.). Что весьма важно, у пациентов, у которых достигнут ПО или очень хороший частичный ответ (охЧО), длительное применение Rd обеспечивало увеличение медианы времени до следующей линии терапии почти на 30 мес. по сравнению с Rd18 (69,5 vs 39,9 мес.).

В исследовании III фазы TOURMALINE-MM2 ( $n = 705$ ) пациентов рандомизировали на режим IRd (иксазомиб + Rd) или на плацебо-Rd. По истечении первых 18 циклов отменяли дексаметазон и уменьшали дозу иксазомиба с 4 до 3 мг и леналидомида с 25 до 10 мг. Далее продолжали терапию без плановых изменений вплоть до прогрессирования ММ. В случае применения трехкомпонентной схемы прослеживается устойчивая тенденция к улучшению ВБП (медиана 35,3 vs 21,8 мес.;  $p = 0,073$ ) [45].

Включение даратумумаба в первую линию рассматривается как революционный шаг в терапии ММ у пожилых пациентов. В исследовании III фазы MAIA на терапию DRd vs Rd было рандомизировано 737 пациентов с вдММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов на аутоТГСК [46]. Лечение проводили до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 64,5 мес. отмечено практически двукратное увеличение медианы ВБП в группе DRd по сравнению с Rd (61,9 vs 34,4 мес.; ОР 0,55;  $p < 0,0001$ ). Риск смерти снизился на 34 % (медиана ОВ не достигнута vs 65,5 мес.; ОР 0,66;  $p = 0,0003$ ). Частота

достижения МОБ-отрицательного статуса также была выше в группе DRd в сравнении с Rd (32,1 vs 11,1 %;  $p < 0,0001$ ). Медиана ВБП 61,9 мес. является максимальной из опубликованных к настоящему времени.

### РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ И/ИЛИ РЕФРАКТЕРНАЯ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

#### Леналидомид

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по ММ (IMWG, 2021), в качестве приоритетного режима при первом рецидиве ММ у пациентов, которые ранее не получали леналидомид или, по крайней мере, не имеют к нему рефрактерности, следует рассматривать схему DRd либо альтернативные комбинации KRd, IRd или ERd [47]. Основные результаты применения трехкомпонентных схем с леналидомидом в терапии ррММ представлены в табл. 4.

Преимущество IRd при сравнении с Rd получено по основному оцениваемому показателю исследования TOURMALINEMM1 — ВБП (медиана 20,6 vs 14,7 мес.; ОР 0,74;  $p = 0,01$ ) [48, 49]. Примечательно, что медиана ВБП в группе высокого риска была сходной с таковой в группе стандартного цитогенетического риска (21,4 и 20,6 мес. соответственно) [49]. С практической точки зрения представляется интересным опыт раннего перевода (после 3 циклов) на непрерывную терапию IRd пациентов с проявлениями токсичности бортезомиба в процессе реализации первой линии при вдММ [56]. В исследовании ELOQUENT-2 применение схемы ERd также статистически значимо улучшало показатели ВБП по сравнению с Rd (медиана 19,4 vs 14,9 мес.; ОР 0,73;  $p = 0,0007$ ) и ОВ (ОР 0,82;  $p = 0,04$ ) [50, 51]. Важной находкой этой работы стало существенное улучшение ОВ в группе пациентов 75 лет и старше (медиана 48,5 vs 27,4 мес.; ОР 0,69; 95% ДИ 0,46–1,03). В исследовании ASPIRE (KRd vs Rd) сообщалось о значительном увеличении в группе KRd показателей ВБП (медиана 26,3 vs 17,6 мес.; ОР 0,69;  $p = 0,0001$ ) и ОВ (ОР 0,79;  $p = 0,0045$ ) [52, 53]. В исследовании POLLUX (DRd vs Rd) показана максимальная частота глубоких ответов, включая достижение ПО/сПО (56,6

Таблица 4. Сравнительный обзор комбинаций на основе Rd для лечения пациентов с ррММ

Результаты	Исследование							
	TOURMALINE-MM1		ELOQUENT-2		ASPIRE		POLLUX	
	Rd	IRd	Rd	ERd	Rd	KRd	Rd	DRd
Число пациентов	360	362	321	325	396	396	283	286
Медиана (диапазон) числа линий терапии	1 (1–3)		2 (1–4)		2 (1–3)		1 (1–11)	
Общий ответ, %	72,0	78,0	66,0	79,0	66,7	87,1	76,4	92,9
охЧО/ПО/сПО, %	39,0	48,0	29,0	35,0	40,4	69,9	49,3	80,4
Медиана ВБП, мес.	14,7	20,6	14,9	19,4	17,6	26,3	17,5	44,5
ОР (95% ДИ)	0,74 (0,59–0,94)		0,73 (0,60–0,87)		0,69 (0,57–0,83)		0,40 (0,24–0,67)	
Медиана ОВ, мес.	51,6	53,6	39,6	48,3	40,4	48,3	51,8	67,6
ОР (95% ДИ)	0,94; $p = 0,50$		0,82 (0,68–1,00)		0,79 (0,67–0,95)		0,73 (0,58–0,91)	
Источник	[48, 49]		[50, 51]		[52, 53]		[54, 55]	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; DRd — даратумумаб + Rd; ERd — элутузумаб + Rd; IRd — иксазомиб + Rd; KRd — карфилзомиб + Rd; Rd — леналидомид, дексаметазон; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; ррММ — рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома; сПО — строгий ПО.



vs 23,2 %;  $p < 0,0001$ ) и МОБ-отрицательного статуса ( $10^{-5}$ ; 30,4 vs 5,3 %;  $p < 0,0001$ ) по сравнению со всеми перечисленными выше трехкомпонентными схемами [54]. Высокая частота ответов коррелировала со значительным увеличением медианы ВБП (44,5 vs 17,5 мес.; ОР 0,40;  $p < 0,0001$ ) и ОБ (67,6 vs 51,8 мес.; ОР 0,73;  $p = 0,0044$ ) [54, 55].

### Помалидомид

Помалидомид используется для лечения ррММ в сочетании с дексаметазоном (Pd) и в трехкомпонентных схемах на основе Pd [57]. Комбинация помалидомида с бортезомибом и дексаметазоном (Pvd) рекомендуется в качестве терапии второй линии у пациентов с резистентностью к леналидомиду и сохранением чувствительности к бортезомибу. В третьей линии лечения, когда большинство пациентов уже резистентны к леналидомиду и производным борной кислоты, целесообразно использовать помалидомид в сочетании с изатуксимабом (Isa-Pd), даратумумабом (DPd), элутузумабом (EPd), карфилзомибом (Kpd) или циклофосфамидом (PCd).

В исследовании III фазы OPTIMISM ( $n = 599$ ) выполнено рандомизированное сравнение схемы Pvd с исходной комбинацией Vd [58]. По условиям протокола все пациенты получали леналидомид в предшествующих линиях терапии и 70 % стали к нему рефрактерными. Использование новой схемы позволило увеличить ВБП как во всей когорте больных (медиана 11,2 и 7,1 мес. для Pvd и Vd соответственно; ОР 0,61;  $p < 0,0001$ ), так и у пациентов с резистентностью к леналидомиду (9,5 vs 5,6 мес.; ОР 0,65;  $p < 0,001$ ). Данные по ОБ пока недоступны.

Включение даратумумаба в тройную комбинацию изучалось в исследовании III фазы APOLLO ( $n = 304$ ) [59]. Особенностью протокола было использование МАТ в форме подкожных инъекций. Применение трехкомпонентной схемы существенно улучшило показа-

тели ВБП (медиана 12,4 vs 6,9 мес.; ОР 0,63;  $p = 0,0018$ ). При медиане наблюдения 39,6 мес. в группе триплета наблюдалось увеличение ОБ (медиана 34,4 и 23,7 мес. для DPd и Pd соответственно; ОР 0,82;  $p = 0,2$ ) [60]. Согласно аналогичным исследованиям, статистически значимых различий в ОБ можно ожидать при больших сроках наблюдения.

В исследовании III фазы ICARIA-MM на терапию IsaPd или Pd было рандомизировано 307 пациентов с ррММ [61, 62]. Судя по результатам финальной публикации, преимущество получено как по медиане ВБП (11,1 и 5,9 мес. для Isa-Pd и Pd соответственно; ОР 0,599;  $p < 0,0001$ ), так и ОБ (24,6 vs 17,7 мес.; ОР 0,77;  $p = 0,02$ ). В данном наблюдении было больше всего пациентов с резистентностью к леналидомиду (94 %) и с корезистентностью к леналидомиду и ИП (72 %), чем в других сходных исследованиях, что существенно повышает значимость полученных результатов.

Роль элутузумаба была изучена в исследовании II фазы ELOQUENT-3 ( $n = 117$ ) [63, 64]. По характеристикам включенных пациентов и полученным результатам это исследование близко к описанному выше протоколу ICARIA-MM. Медиана ВБП составила 10,3 для комбинации EPd и 4,7 мес. для Pd (ОР 0,56;  $p = 0,008$ ), а медиана ОБ — 29,8 и 17,4 мес. соответственно (ОР 0,59;  $p = 0,022$ ).

Результаты отдельных исследований, в которых оценивалось использование помалидомида в лечении ррММ, представлены в табл. 5.

### Роль помалидомида в поддерживающей терапии

Эффективность поддерживающей терапии после высокодозной химиотерапии и аутоТГСК у пациентов с вдММ хорошо изучена, и ее значимость не вызывает сомнения. В то же время оптимальная стратегия после аутоТГСК во второй линии у пациентов с ррММ не определена. Доступная информация по данному вопросу крайне ограничена.

Таблица 5. Сравнительный обзор комбинаций на основе Pd для лечения пациентов с ррММ

Результаты	Исследование							
	OPTIMISM		APOLLO		ELOQUENT-3		ICARIA	
	Vd	PVd	Pd	DPd	Pd	EPd	Pd	Isa-Pd
Число пациентов	278	281	153	151	57	60	153	154
Медиана (диапазон) числа линий терапии	2 (1–3)		2 (1–5)		3 (2–8)		3 (2–4)	
Резистентность к R, %	70		80		90		94	
Резистентность к R и ИП, %	—		42		68		72	
Общий ответ, %	50,0	82,2	46,0	69,0	26,0	53,0	33,3	63,0
охЧО/ПО/сПО, %	18,3	52,7	20,0	51,0	9,0	20,0	10,5	38,3
ПО/сПО, %	4,0	15,7	4,0	25,0	2,0	8,0	2,7	9,7
Медиана наблюдения, мес.	15,9		39,6		45		52,4	
Медиана ВБП, мес.	7,1	11,2	6,9	12,4	4,7	10,3	5,9	11,1
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,49–0,77)		0,63 (0,47–0,85)		0,56 (0,33–0,97)		0,60 (0,46–0,78)	
Медиана ОБ, мес.	—	—	23,7	34,4	17,4	29,8	17,7	24,6
ОР (95% ДИ)	Нет данных		0,82 (0,61–1,11)		0,59 (0,37–0,93)		0,77 (0,59–1,11)	
Источник	[58]		[59, 60]		[63, 64]		[61, 62]	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; DPd — даратумумаб + Pd; EPd — элутузумаб + Pd; Isa-Pd — изатуксимаб + Pd; Pd — помалидомид, дексаметазон; PVd — бортезомиб + Pd; R — леналидомид; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ИП — ингибиторы протеасом; ОБ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; ррММ — рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома; сПО — строгий ПО.

В частности, в регистр Международного центра исследований трансплантации крови и костного мозга (СIBMTR) в период с 2010 по 2018 г. было включено 522 пациента с ррММ, получивших аутоТГСК во второй линии терапии [65]. Для анализа больных ретроспективно разделили на получавших после второй трансплантации поддерживающую терапию ( $n = 342$ ) и завершивших лечение без нее ( $n = 180$ ). В качестве поддерживающей терапии чаще всего использовался леналидомид (42 %), реже — карфилзомиб (14 %), помалидомида и бортезомиб (по 13 %), комбинация бортезомиба и леналидомида (8 %), иксазомиб (5 %) и другие агенты (5 %). В части случаев препараты комбинировали с дексаметазоном. Медиана наблюдения составила 58 и 61,5 мес. для групп с или без поддерживающей терапии соответственно. Показатели 5-летней выживаемости были существенно лучше в группе поддерживающей терапии: ВБП 27,8 vs 9,8 % ( $p < 0,01$ ); ОВ 54 vs 30,9 % ( $p < 0,01$ ). При многофакторном анализе положительная роль поддерживающей терапии сохраняла свою независимую прогностическую значимость. Не было различий по частоте возникновения вторых первичных опухолей. Поддерживающая терапия на основе IMiD коррелировала с улучшением 5-летней ВБП и ОВ (36,4 vs 62,5 % по сравнению с использованием ИП (10,5 vs 34,8 %) или комбинации ИП и IMiD (26,2 vs 51,6 %) со статистической значимостью ( $p < 0,01$ ) для обоих показателей выживаемости. Авторы пришли к выводу, что поддерживающая терапия после аутоТГСК при ррММ является необходимой лечебной опцией.

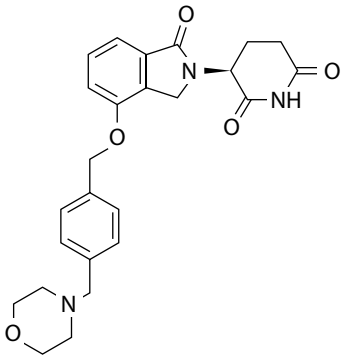
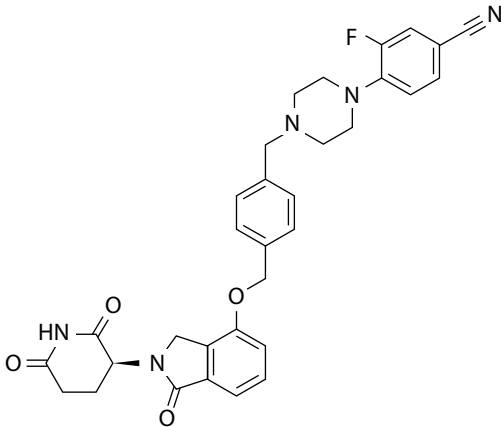
Поддерживающая терапия помалидомидом была предметно изучена в одnogрупповом исследовании II фазы ( $n = 100$ ) у пациентов с первым рецидивом ММ после терапии в исследовании IFM/DFCI-2009 [66]. Пациентам, не получившим аутоТГСК в первой линии, проводили 4 цикла PCd, аутоТГСК и 2 цикла

консолидации PCd. Пациентам, у которых аутоТГСК была реализована в IFM/DFCI-2009 (протокол предполагал рандомизацию на аутоТГСК или консолидацию VRd), при рецидиве проводили 9 циклов PCd. У завершивших основную терапию 75 пациентов была начата поддерживающая терапия Pd. Цель состояла в том, чтобы определить безопасность и эффективность помалидомида в качестве поддерживающей терапии. При медиане наблюдения 73 мес. медиана продолжительности поддерживающей терапии составила 24 мес. В среднем пациенты получили 26 (диапазон 1–80) циклов Pd, а в 17 (23 %) случаях число завершённых циклов составило 50 и более. Самыми частыми причинами завершения приема помалидомида были прогрессирование или смерть (54 %) либо побочные эффекты (30 %). У 8 пациентов диагностирована вторая злокачественная опухоль. Снижение стартовой дозы помалидомида потребовалось 75 % больных. В результате проведения поддерживающей терапии частота ПО/СПО возросла с 9,5 до 33,3 %. Медиана ВБП составила 33,2 мес., а медиана ОВ не достигнута. У авторов сформировалось мнение в пользу данного варианта поддерживающей терапии.

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ: МОДУЛЯТОРЫ СВВН ЕЗ-ЛИГАЗЫ

CELMoD, подобно IMiD, также являются производными талидомида. В клинических исследованиях свою перспективность в терапии ММ продемонстрировали два препарата из группы CELMoD: ибердомид и мезигдомид. В доклинических исследованиях оба препарата способствовали более активной деградации белков Aiolos и Ikaros в миеломных клетках по сравнению с «классическими» IMiD, т. е. леналидомидом и помалидомидом. Они обладали мощным синергизмом с

Таблица 6. Базовые характеристики препаратов из группы CELMoD

Препарат	Ибердомид (CC-220)	Мезигдомид (CC-92480)
Структура		
Особенности структуры фталимида	Морфолиновая группа в 4-м положении	Фторсодержащий гетероциклический амин в 4-м положении
Химическая формула	$C_{25}H_{27}N_3O_5$	$C_{32}H_{30}FN_5O_4$
Молекулярная масса, кДа	449,5	567,6
Основной тип метаболизма	Окисление при участии CYP3A4/5	Окислительное деалкилирование Гидролиз
Источник	[68]	[69]

дексаметазоном, ИП и МАТ к CD38 [67]. Некоторые структурные и химические свойства обсуждаемых препаратов из группы CELMoD представлены в табл. 6.

Данные по таргетным неосустратам CELMoD помимо традиционных Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3) в доступной литературе в настоящее время отсутствуют.

### Ибердомид (CC-220, Iber)

Клиническая эффективность ибердомида изучалась в протоколе CC-220-MM-001 (I-II фаза;  $n = 460$ ), в котором было предусмотрено несколько групп пациентов, получавших препарат в разных режимах. Интерес представляют когорты так называемой расширенной фазы ( $n = 107$ ), в которой пациенты получали уже окончательно подобранную для последующих исследований дозу ибердомида (1,6 мг внутрь в 1–21/28-й день в сочетании с дексаметазоном [70]). Выделена отдельная когорта пациентов ( $n = 38$ ), ранее получавших анти-BCMA-терапию, включая 14 (36,8 %) человек после инфузии аутологичных CAR T-клеток [71]. Основные результаты этого исследования представлены в табл. 7.

В расширенную фазу исследования CC-220-MM-001 включались пациенты в основном с резистентностью ММ к последней линии терапии (99,1 %) и к трем основным классам препаратов (97,2 %). Медиана количества линий предшествующего лечения была равна 6 (диапазон 3–23). Все больные (100 %) ранее получали IMiD, ИП и анти-CD38 МАТ. При медиане наблюдения 7,7 мес. (диапазон 0,5–17,5 мес.) было проведено в среднем 4 цикла Iber + dex. Ответ получен в 26,2 % случаев, а клиническая польза — в 79,4 %. Медиана ВБП составила 3 мес., медиана ОВ — 11,2 мес. В отдельной когорте пациентов после анти-BCMA-терапии ответ получен в 38,6 % случаев, а медиана ВБП составила 2,4 мес.

В процессе терапии у 82,2 % больных возникли нежелательные явления III–IV степени тяжести:

нейтропения (44,9 %; фебрильная нейтропения — 4,7 %), анемия (28 %), тромбоцитопения (21,5 %), лейкопения (20,6 %), инфекции (27,1 %), включая пневмонию (10,3 %).

### Мезигдомид (CC-92480, Mezi)

В исследовании I-II фазы CC-92480-MM-001 ( $n = 101$ ) пациенты с ррММ получали мезигдомид в дозе, определенной в более ранних исследованиях, 1 мг в сутки внутрь в 1–21/28-й день в сочетании с дексаметазоном [72]. Все больные были рефрактерны к последней линии терапии и к трем классам препаратов. Из них 30 (29,7 %) пациентов ранее получили анти-BCMA-терапию, в т. ч. 3 пациента — CAR T-клетки. Ответ на терапию зарегистрирован у 39,6 % пациентов (см. табл. 7). Медиана продолжительности ответа составила 8,3 мес., а медиана ВБП — 4,6 мес. В подгруппе пациентов с предшествующей анти-BCMA-терапией получены близкие результаты: частота общего ответа 50 %, медиана ВБП 5,4 мес.

Самыми частыми нежелательными явлениями ( $\geq 20$  % пациентов) были гематологические III–IV степени: нейтропения (74,3 %; фебрильная нейтропения — 14,9 %), анемия (32,7 %) и тромбоцитопения (25,7 %). Инфекции III–IV степени тяжести возникли у 32,7 % больных, включая пневмонию (9,9 %) и COVID-19 (5 %). Кожная сыпь III–IV степени развилась у 1 пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуномодулирующие препараты (IMiD) представляют собой класс противоопухолевых лекарственных средств, которые используются на всех этапах терапии ММ. Оригинальный механизм действия IMiD позволяет встраивать их в схемы практически со всеми другими противомиеломными препаратами,

**Таблица 7.** Сравнительный анализ эффективности CELMoD в лечении пациентов с ррММ, рефрактерных к трем классам препаратов

Результаты	Исследование			
	CC-220-MM-001 (Iber + dex)		CC-92480-MM-001 (Mezi + dex)	
	Все пациенты	После анти-BCMA-терапии	Все пациенты	После анти-BCMA-терапии
Число пациентов	107	38	101	30
Медиана (диапазон) числа линий терапии	6 (3–23)	7 (4–15)	6 (3–15)	
Резистентность к 3 классам (IMiD, ИП и анти-CD38) препаратов, %	97,2	84,2	100	
Резистентность к последней линии терапии, %	99,1	78,9	100	
Общий ответ, %	26,2	38,6	39,6	50,0
охЧО/ПО/сПО, %	18,7	18,5	22,8	26,6
ПО/сПО, %	0,9	5,3	5,0	3,3
Медиана наблюдения (мес.)/медиана (диапазон) количества циклов терапии в исследовании	7,7/4 (1–7)	8,1/3,5 (1–19)	5,8/4 (1–18)	
Медиана (95% ДИ) длительности ответа, мес.	7,0 (4,5–11,3)	7,5 (3,2–НД)	8,3 (5,4–НД)	6,9 (4,0–НД)
Медиана (95% ДИ) ВБП, мес.	3,0 (2,8–3,7)	2,4 (2,1–4,2)	4,6 (3,2–6,3)	5,4 (2,1–9,4)
Медиана (95% ДИ) ОВ, мес.	11,2 (9,0–НД)	—	Нет данных	
Источник	[70]	[71]	[72]	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; dex — дексаметазон в низких дозах; Iber — ибердомид; IMiD — иммуномодулирующие препараты; Mezi — мезигдомид; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ИП — ингибиторы протеасом; НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; ррММ — рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома; сПО — строгий ПО.

обеспечивая мощный и синергичный эффект. Лена-лидомид является наиболее широко используемым IMiD для лечения вдММ, а также в качестве поддерживающей терапии после аутоТГСК и при ррММ. Помалидомид оказался успешным у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду. В связи с ростом числа пациентов, получающих IMiD, увеличивается популяция больных с рефрактерностью к данному классу препаратов. Открытие цереблona (CRBN) помогло понять механизм действия IMiD и разработать новый класс производных талидомида, получивший название модуляторов CRBN E3-лигазы (CElMoD) [73]. CElMoD обладают лучшей аффинностью к цереблону и обеспечивают более активные убиквитинирование и протеолитическую деграцию таргетных белков Ikaros и Aiolos в опухолевых В-клетках [67]. Основываясь на современных знаниях, можно предположить, что эти препараты в скором времени придут на смену «классическим» IMiD и станут основой новых вариантов лечения ММ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология. 2020;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457.  
[Mendeleeva LP, Votjakova OM, Rehtina IG, et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457. (In Russ)]
2. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma—An IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):123. doi: 10.1038/s41408-018-0155-7.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019;37(Suppl 1):62–5. doi: 10.1002/hon.2586.
4. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематология.* 2010;(1):21–31. doi: 10.17650/1818-8346-2010-0-1.  
[Semochkin SV. Biological basis of immunomodulatory preparations using in treatment of multiple myeloma. *Oncohematology.* 2010;(1):21–31. doi: 10.17650/1818-8346-2010-0-1. (In Russ)]
5. Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Dtsch Med Wochenschr.* 1962;87(24):1232–42. doi: 10.1055/s-0028-1111892.
6. Kelsey FO. Thalidomide update: regulatory aspects. *Teratology.* 1988;38(3):221–6. doi: 10.1002/tera.1420380305.
7. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: Identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood.* 2001;98(2):492–4. doi: 10.1182/blood.v98.2.492.
8. Torre CD, Zambello R, Cacciavillani M, et al. Lenalidomide long-term neurotoxicity: Clinical and neurophysiologic prospective study. *Neurology.* 2016;87(11):1161–6. doi: 10.1212/WNL.0000000000003093.
9. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E, Dimopoulos MA. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:20406207221090089. doi: 10.1177/20406207221090089.
10. Charlinski G, Vesole DH, Jurczynski A. Rapid Progress in the Use of Immunomodulatory Drugs and Cereblon E3 Ligase Modulators in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4666. doi: 10.3390/cancers13184666.
11. Barankiewicz J, Salomon-Perzynski A, Misiewicz-Krzeminska I, Lech-Maranda E. CRL4CRBN E3 Ligase Complex as a Therapeutic Target in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2022;14(18):4492. doi: 10.3390/cancers14184492.

12. Mori T, Ito T, Liu S, et al. Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon. *Sci Rep.* 2018;8(1):1294. doi: 10.1038/s41598-018-19202-7.
13. Kronke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science.* 2014;343(6168):301–5. doi: 10.1126/science.1244851.
14. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science.* 2014;343(6168):305–9. doi: 10.1126/science.1244917.
15. Read KA, Jones DM, Freud AG, Oestreich KJ. Established and emergent roles for Ikaros transcription factors in lymphoid cell development and function. *Immunity.* 2021;53(1):82–99. doi: 10.1016/j.imm.2020.12.006.
16. Bjorklund CC, Lu L, Kang J, et al. Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. *Blood Cancer J.* 2015;5(10):e354. doi: 10.1038/bcj.2015.66.
17. Harada T, Ozaki S, Oda A, et al. Association of Th1 and Th2 cytokines with transient inflammatory reaction during lenalidomide plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2013;97(6):743–8. doi: 10.1007/s12185-013-1321-0.
18. Gandhi AK, Kang J, Havens CG, et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4 (CRBN). *Br J Haematol.* 2014;164(6):811–21. doi: 10.1111/bjh.12708.
19. Lagrue K, Carisey A, Morgan DJ, et al. Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds. *Blood.* 2015;126(1):50–60. doi: 10.1182/blood-2015-01-625004.
20. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood.* 2001;98(1):210–6. doi: 10.1182/blood.V98.1.210.
21. Fabro S, Schumacher H, Smith RL, et al. The metabolism of thalidomide: some biological effects of thalidomide and its metabolites. *Br J Pharmacol Chemother.* 1965;25(2):352–62. doi: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02055.x.
22. Yamamoto J, Ito T, Yamaguchi Y, Handa H. Discovery of CRBN as a target of thalidomide: a breakthrough for progress in the development of protein degraders. *Chem Soc Rev.* 2022;51(15):6234–50. doi: 10.1039/d2cs00116k.
23. Connarn JN, Hwang R, Gao Y, et al. Population Pharmacokinetics of Lenalidomide in Healthy Volunteers and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(5):465–73. doi: 10.1002/cpdd.372.
24. Kronke J, Fink EC, Hollenbach PW, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1α in del(5q) MDS. *Nature.* 2015;523(7559):183–8. doi: 10.1038/nature14610.
25. Li Y, Wang X, O'Mara E, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with various degrees of impaired renal function. *Clin Pharmacol.* 2017;9:133–45. doi: 10.2147/CPAA.S144606.
26. Shimizu N, Asatsuma-Okumura T, Yamamoto J, et al. PLZF and its fusion proteins are pomalidomide-dependent CRBN neosubstrates. *Commun Biol.* 2021;4(1):1277. doi: 10.1038/s42003-021-02801-y.
27. Kasserra C, Assaf M, Hoffmann M, et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential in vitro and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(2):168–78. doi: 10.1002/jcph.384.
28. Matyskiela ME, Zhang W, Man HW, et al. A cereblon modulator (CC-220) with improved degradation of Ikaros and Aiolos. *J Med Chem.* 2018;61(2):535–42. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01921.
29. Gooding S, Ansari-Pour N, Towfic F, et al. Multiple cereblon genetic changes are associated with acquired resistance to lenalidomide or pomalidomide in multiple myeloma. *Blood.* 2021;137(2):232–7. doi: 10.1182/blood.2020070781.
30. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J.* 2020;10(5):53. doi: 10.1038/s41408-020-0311-8.
31. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):39. doi: 10.1182/blood-2020-134538.
32. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rvd) ± autologous stem cell transplantation (ASCT) and R maintenance to progression for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): The phase 3 DETERMINATION trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(17\_suppl):LBA4. doi: 10.1200/jco.2022.40.17\_suppl.lba4.
33. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1317–30. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30452-6.
34. Tan C, Nemirovsky D, Derkach A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) Vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) As Induction Therapy in Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):1817–9. doi: 10.1182/blood-2022-169161.
35. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous



transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1705–20. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00535-0.

36. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология.* 2019;14(2):29–40. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40.

[Semochkin SV. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Oncohematology.* 2019;14(2):29–40. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40. (In Russ)]

37. Goldschmidt H, Mai EK, Bertschet U, et al. Elotuzumab in Combination with Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone and Autologous Transplantation for Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: Results from the Randomized Phase III GMMG-HD6 Trial. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):486. doi: 10.1182/blood-2021-147323.

38. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e45–e54. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30354-9.

39. Laubach JP, Kaufman JL, Sborov DW, et al. Daratumumab (DARA) plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rvd) in patients (Pts) with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of Griffin after 24 months of maintenance. *Blood.* 2021;138 (Suppl 1):79. doi: 10.1182/blood-2021-149024.

40. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(11):e810–e821. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00263-0.

41. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279–89. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679.

42. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):57–73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.

43. Pawlyn C, Menzies T, Davies FE, et al. Defining the Optimal Duration of Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem Cell Transplant – Data from the Myeloma XI Trial. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):1371–2. doi: 10.1182/blood-2022-165376.

44. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2018;131(3):301–10. doi: 10.1182/blood-2017-07-795047.

45. Facon T, Verner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2021;137(26):3616–28. doi: 10.1182/blood.2020008787.

46. Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):10150–3. doi: 10.1182/blood-2022-163335.

47. Moreau P, Kumar SK, Miguel JS, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e105–e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7.

48. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621–34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.

49. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2430–42. doi: 10.1200/JCO.21.00972.

50. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621–31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654.

51. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J.* 2020;10(9):91. doi: 10.1038/s41408-020-00357-4.

52. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.

53. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):728–34. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5032.

54. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. 2020;34(7):1875–84. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6.

55. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with previously treated multiple myeloma: overall survival results from phase 3 POLLUX trial. *Hemasphere.* 2022;6(Suppl):13. doi: 10.1097/01.HS9.0000829592.2640709.

56. Manda S, Yimer HA, Noga SJ, et al. Feasibility of Long-term Proteasome Inhibition in Multiple Myeloma by in-class Transition From Bortezomib to Ixazomib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(11):e910–e925. doi: 10.1016/j.cml.2020.06.024.

57. Бессмелтсев С.С. Режимы на основе помалидомида и дексаметазона при лечении рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы. *Вестник гематологии.* 2022;18(4):4–20.

[Bessmeltsev SS. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma. *Vestnik gematologii.* 2022;18(4):4–20. (In Russ)]

58. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781–94. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.

59. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801–12. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

60. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-Pd) versus pomalidomide and dexamethasone (Pd) alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): overall survival results from the phase 3 APOLLO study. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):7272–4. doi: 10.1182/blood-2022-163483.

61. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096–107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.

62. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al. Isatuximab Plus Pomalidomide/Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide/Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (ICARIA-MM): Characterization of Subsequent Antimyeloma Therapies. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):608–10. doi: 10.1182/blood-2022-159710.

63. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1805762.

64. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):568–78. doi: 10.1200/JCO.21.02815.

65. Pasvolosky O, Yeshurun M, Fraser R, et al. Maintenance therapy after second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(1):31–7. doi: 10.1038/s41409-021-01455-y.

66. Garderet L, Kuhnowski F, Berge B, et al. Phase II Study of the Combination of Pomalidomide with Dexamethasone As Maintenance Therapy after First Relapse Treatment with PCD Followed or Not By Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma Patients. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):2753. doi: 10.1182/blood-2021-152136.

67. Thakurta A, Pierceall WE, Amatangelo MD, et al. Developing next generation immunomodulatory drugs and their combinations in multiple myeloma. *Oncotarget.* 2021;12(15):1555–63. doi: 10.18632/oncotarget.27973.

68. Ye Y, Gaudy A, Schafer P, et al. First-in-Human, Single- and Multiple-Ascending-Dose Studies in Healthy Subjects to Assess Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety/Tolerability of Iberdomide, a Novel Cereblon E3 Ligase Modulator. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(5):471–85. doi: 10.1002/cpdd.869.

69. You W, Pang J. Pharmacokinetics, bioavailability and metabolism of CC-92480 in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2021;35(9):e5139. doi: 10.1002/bmc.5139.

70. Van de Donk NWC, Popat R, Hulin C, et al. Results from CC-220-MM-001 Dose-expansion Phase of Iberdomide plus Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Hemasphere.* 2022;6:14–5. doi: 10.1097/01.HS9.0000829600.37424.88.

71. Lonial S, Abdallah A, Anwer F, et al. Iberdomide (IBER) in Combination with Dexamethasone (DEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Exposed Cohort of the CC-220-MM-001 Trial. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):4398–400. doi: 10.1182/blood-2022-158180.

72. Richardson PG, Trudel S, Quach H, et al. Mezigdomide (CC-92480), a Potent, Novel Cereblon E3 Ligase Modulator (CELMOd), Combined with Dexamethasone (DEX) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Preliminary Results from the Dose-Expansion Phase of the CC-92480-MM-001 Trial. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):1366–8. doi: 10.1182/blood-2022-157945.

73. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов — от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2022;67(2):240–60. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260.

[Semochkin SV. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2022;67(2):240–60. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260. (In Russ)]