



Помалидомид в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы

С.В. Семочкин✉

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Помалидомид – иммуномодулирующий препарат III генерации, занявший прочное место в терапии рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломы, в том числе у пациентов с устойчивостью к леналидомиду (R). Синергизм противоопухолевого действия получен при комбинировании помалидомидом с дексаметазоном (схема Pd), ингибиторами протеасом и моноклональными антителами, направленными против рецепторов CD38 и SLAMF7. Дозолимитирующей токсичностью помалидомидом является нейтропения. Данные по фармакокинетике указывают на существование прямой корреляции между опухолевой нагрузкой и концентрацией помалидомидом в тканях. Преодоление резистентности к R рассматривается в качестве ключевого преимущества помалидомидом при разработке триплетов, которые можно использовать во 2-й и последующих линиях лечения рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломы. В исследовании 3-й фазы OPTIMISM было 70% пациентов с устойчивостью к R. Рандомизацию проводили на терапию VPd (бортезомиб-Pd) и Vd (бортезомиб, дексаметазон). Схема Vd в качестве контроля реализована еще в двух близких исследованиях 3-й фазы ENDEAVOR (карфилзомиб, дексаметазон – Kd) и CASTOR (даратумумаб, Vd – DVd). Применительно к выборке пациентов с резистентностью к R медиана выживаемости без прогрессирования в исследовании OPTIMISM для триплета VPd составила 9,5 мес, в CASTOR для DVd – 9,3 мес и в ENDEAVOR для Kd – 8,6 мес. В исследовании ICARIA-MM (фаза 3, резистентность к R – 94%) доказано преимущество включения в триплет изутаксимаба – Isa (медиана выживаемости без прогрессирования – 11,1 мес для Isa-Pd и 5,9 мес для Pd; $p < 0,0001$). Близкие данные получены в ходе проведения исследования ELOQUENT-3 (фаза 2, резистентность к R – 90%) другого моноклонального антитела – элотузумаба – E (10,3 мес – EPd против 4,7 мес – Pd; $p = 0,008$). В исследовании APOLLO (фаза 3, резистентность к R – 80%) подтверждена эффективность триплета с даратумумабом – D (12,4 мес – DPd против 6,9 мес – Pd; $p = 0,0018$). Акцент в данном литературном обзоре сделан на рассмотрении схем лечения, имеющих актуальное прикладное значение для клинической практики в России.

Ключевые слова: множественная миелома, иммуномодулирующие препараты, леналидомид, помалидомид

Для цитирования: Семочкин С.В. Помалидомид в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Современная Онкология. 2023;25(2):159–166. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202255

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Pomalidomide in the management of relapsed/refractory multiple myeloma: A review

Sergey V. Semochkin✉

¹Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Pomalidomide is a third-generation immunomodulatory drug that has taken an important place in the management of relapsed/refractory multiple myeloma including in patients with resistance to lenalidomide (R). Synergism of antitumor activity was obtained by combining pomalidomide with dexamethasone (Pd), proteasome inhibitors, and monoclonal antibodies directed against CD38 and SLAMF7 receptors. The dose-limiting toxicity of pomalidomide is neutropenia (48–60% grade ≥ 3 for a dose of 4 mg/day). Overcoming resistance to R is seen as a key benefit of pomalidomide in the development of triplets that can be used in 2nd and subsequent lines of relapsed/refractory multiple myeloma treatment. In OPTIMISM study (phase III), 70% of patients were R resistant. Randomization was performed on VPd (bortezomib-Pd) and Vd (bortezomib, dexamethasone) therapy. Vd as control was implemented in two related phases III trials ENDEAVOR (carfilzomib, dexamethasone) and CASTOR (daratumumab-Vd). For patients with resistance to R, the median progression-free survival was 9.5 mon for VPd in OPTIMISM; 9.3 mon in CASTOR (resistant to R 21%) for DVd, and 9.3 mon in ENDEAVOR (21%) for Kd – 8.6 mon. The ICARIA-MM study (phase 3, resistance to R – 94%) demonstrated the benefit of incorporating isutaximab into the triplet (median progression-free survival 11.1 and 5.9 mon for Isa-Pd and Pd respectively; $p < 0.0001$). Similar data were obtained in the ELOQUENT-3 study (phase II, resistance to R – 90%) for elotuzumab (10.3 and 4.7 mon for EPd and Pd respectively; $p = 0.008$). In the APOLLO study (phase III, resistance to R – 80%), the efficacy of the triplet with daratumumab was confirmed (12.4 and 6.9 mon for DPd and Pd respectively; $p = 0.0018$). In the present review, the focus is on the consideration of treatment regimens that are of relevance to Russian clinical practice.

Keywords: multiple myeloma, immunomodulatory drugs, lenalidomide, pomalidomide

For citation: Semochkin SV. Pomalidomide in the management of relapsed/refractory multiple myeloma: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):159–166. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202255

Информация об авторе / Information about the author

✉ Семочкин Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, проф., зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru; ORCID: 0000-0002-8129-8114

✉ Sergey V. Semochkin – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru; ORCID: 0000-0002-8129-8114

Появление новых препаратов кардинальным образом изменило подходы и алгоритмы терапии множественной миеломы (ММ) [1]. Иммуномодулирующие препараты (IMiDs), ингибиторы протеасом (ИП) и моноклональные антитела к CD38 и SLAMF7 в различных комбинациях прочно вошли в протоколы терапии ММ 1-й и последующих линий. Как результат произошло увеличение общей выживаемости (ОВ), что повсеместно демонстрируют популяционные исследования [2]. Вместе с тем, несмотря на все достижения терапии, почти каждого пациента с ММ ожидает рецидив независимо от того, какие инновационные препараты он получил исходно [3]. С каждым последующим рецидивом усиливается клональная генетическая гетерогенность опухоли и формируется лекарственная резистентность к большинству препаратов [4].

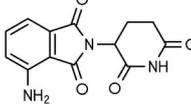
Помалидомид – IMiD III генерации, показавший высокую активность в экспериментальных моделях плазмноклеточных опухолей, рефрактерных к леналидомиду (R), и многочисленных клинических исследованиях. Помалидомид зарегистрирован в России в 2013 г. для лечения взрослых пациентов, которые получили по крайней мере 2 курса терапии, включавших R и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование болезни непосредственно на последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания, т.е. для пациентов с так называемой двойной рефрактерностью. Помалидомид работает у пациентов с рефрактерностью к R, тогда как R не дает значимого эффекта в случае рефрактерности к помалидомиду [5]. В последующем комбинация помалидомида и дексаметазона (Pd) стала базой для нескольких тройных схем (триплетов) для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ (PPMM). Данный литературный обзор обобщает данные экспериментальных и клинических исследований помалидомида в терапии ММ. Обзор ограничен рассмотрением схем лечения, имеющих актуальное прикладное значение для российской клинической практики.

Механизм действия помалидомида

Помалидомид, подобно R, представляет собой производное талидомида. В структурном отношении все иммуномодуляторы являются ароматическими аминами, состоящими из одного глутаримидного и одного фталимидного кольца. Отличие помалидомида от талидомида заключается в наличии дополнительной аминогруппы в структуре фталимидного кольца, а от R – присутствию второй оксогруппы (табл. 1). Глутаримидное кольцо одинаково у всех препаратов группы IMiDs и отвечает за взаимодействие со специфичным для него клеточным белком церебронем (CRBN) [6].

Общим для всех IMiDs является взаимодействие с CRBN, входящим в ферментный комплекс CRBN E3-убиквитинлигазы [7]. В результате указанного воздействия фермент начинает катализировать убиквитинирование и протеолизическую деградацию отдельных белков, вовлеченных в молекулярный патогенез ряда гематологических опухолей. Вне воздействия IMiDs указанные белки, получившие название неосубстратов, убиквитинированию не подвергаются, а конкретная CRBN E3-убиквитинлигаза функционирует только в отношении своих нормальных субстратных белков. Ключевыми известными неосубстратами в малигнизированных плазматических клетках являются факторы транскрипции В-клеток Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3) [8, 9]. Указанные белки контролируют нормальный В-клеточный лимфопоэз и дифференцировку плазматических клеток [10]. Деплеция Ikaros и Aiolos приводит к подавлению с-Мус и интерферон-регулирующего фактора 4, отвечающих за пролиферацию и выживаемость клеток ММ [11]. Помимо прямого цитостатического эффекта IMiDs подавляют секрецию ряда провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ)-6 и др., – необходимых для поддержания жизнеспособности клеток ММ [12]. К непрямым противоопухолевым эффектам IMiDs также относят костимуляцию Т-клеток, усиление секреции интерферона γ и ИЛ-2, поддержание пролиферации клональ-

Таблица 1. Базовые характеристики помалидомида
Table 1. Basic characteristics of pomalidomide

Параметры	Помалидомид
Химическая структура	Фталимидное кольцо  Глутаримидное кольцо
Особенности структуры фталимидного кольца	<ul style="list-style-type: none"> • Аминогруппа в 4-м положении • 2 оксогруппы во 2 и 9-м положении
Химическая формула	$C_{13}H_{11}N_2O_4$
Молекулярный вес	273,2
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция протеасомной деградации белков IKZF1/3, ARID2, PLZF1 и ZMYM2 • Прямой цитотоксический эффект • Модулирование клеточного иммунного ответа • Подавление опухолевого микроокружения • Ингибирование костной регенерации
Метаболизм	<ul style="list-style-type: none"> • В печени при участии CYP1A2 и CYP3A4 – 41% • Продукты гидролиза выделяются с мочой – 25%
Типичные НЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения, тромбоцитопения • Пневмония и другие инфекции • Венозные тромбозэмболические осложнения • Тератогенный эффект
Схемы терапии, основанные на помалидомиде, получившие одобрение в США и ЕС	<ul style="list-style-type: none"> • Pd • Бортезомиб, помалидомид, дексаметазон (VPd)* • Злутузумаб, помалидомид, дексаметазон (EPd) • Изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон (Isa-Pd) • Даратумумаб, помалидомид, дексаметазон (DPd)*
*Схемы VPd и DPd не представлены в актуальных российских клинических рекомендациях по лечению ММ 2020 г. и проекте рекомендаций 2023 г.	

ных Т-лимфоцитов и активацию НК-клеток [13, 14]. Кроме того, помалидомид ингибирующим образом действует на стромальные клетки костного мозга, таким образом опосредованно снижая жизнеспособность опухолевых плазматических клеток [15]. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована активность помалидомида на клеточных линиях и животных моделях с устойчивостью к R [16, 17].

Комбинация Pd

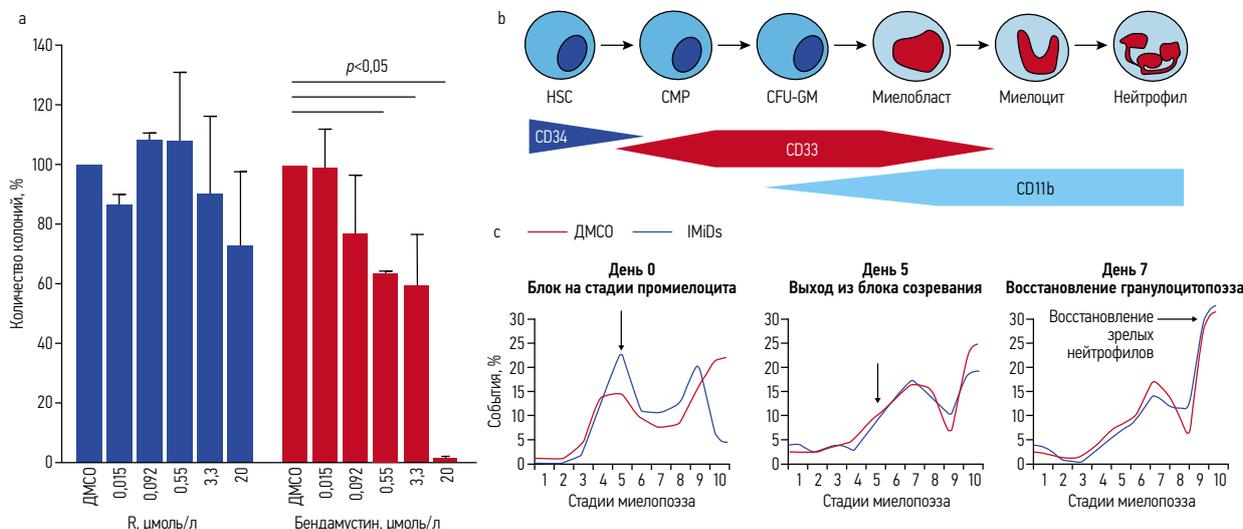
Стандартно помалидомид назначают в дозе 4 мг внутрь с 1 по 21-й день каждого 28-дневного цикла в сочетании с дексаметазоном 40 мг 1 раз в неделю (схема Pd) [18]. Пациентам старше 70–75 лет дозу дексаметазона снижают до 20 мг/нед. В зависимости от выраженности отдельных цитопений в процессе терапии возможна редукция дозы помалидомида. Коррекция дозы помалидомида не требуется при любой степени тяжести миеломной нефропатии. Синергетический эффект получен при комбинировании помалидомида с дексаметазоном (схема Pd) [19].

Максимальная переносимая доза (МПД) помалидомида при постоянном приеме препарата без перерывов в монорежиме составляет 2 мг/сут (цикл 1–28/28). Лимитирующей токсичностью является нейтропения 3–4-й степени, которая возникает у 60% пациентов [20]. Нейтропения, связанная с приемом IMiDs (R, помалидомид), по механизму возникновения отличается от миелотоксического действия алкилирующих агентов, таких как, например, мелфалан или бендамустин (рис. 1).

В представленном эксперименте CD34+ клетки костного мозга здоровых доноров культивировали в течение 3 ч с диметилсульфоксидом (ДМСО), R или бендамустином 2 дня подряд с последующей отмывкой. В отличие от R бендамустин достоверно снижал образование гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц в культуре. На другом этапе эксперимента те же CD34+ клетки *in*

Рис. 1. IMiDs индуцируют обратимую остановку созревания клеток миелоидного ряда, тогда как алкилирующие цитостатики их необратимо повреждают: *a* – подавление образования колоний CD34+ клетками костного мозга здоровых доноров бендамустином (красные столбики); *b* – схематическая диаграмма демонстрирует 10 стадий миелоидной дифференцировки от гемопоэтической стволовой клетки до зрелого нейтрофила; *c* – влияние культивирования с IMiDs в эксперименте in vitro. Адаптировано из [21].

Fig. 1. IMiDs induces a reversible myeloid maturation arrest while bendamustine induces an irreversible neutrophil cytotoxicity: *a* – inhibition of CD34+ colony formation by bone marrow cells of healthy donors with bendamustine (red bars); *b* – schematic diagram of the cell series with flow cytometry data on CD33 and CD11b expression demonstrates 10 stages of myeloid differentiation from hematopoietic stem cell to mature neutrophil; *c* – the effect of culturing with IMiDs in an in vitro experiment. Adapted from [21].



Примечание. HSC (haematopoietic stem cell) – гемопоэтическая стволовая клетка, CMP (common myeloid progenitor) – общая миелоидная клетка-предшественница, CFU-GM (granulocyte-macrophage colony-forming unit) – GM-КОЕ (гранулоцитарно-макрофагальная колониеобразующая единица).

in vitro культивировали с фактором стволовых клеток, fms-подобной тирозинкиназой 3 и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) для стимуляции созревания миелоидных клеток. Вслед за описанной процедурой клетки культивировали с ДМСО (контроль) или IMiD в течение 14 дней с последующей отмывкой на протяжении 7 дней. Данные, представленные в нижней части графика (см. рис. 1), показывают количество клеток на каждой из 10 стадий созревания через 0, 5 и 7 дней от начала отмывки. В результате за 7 дней перерыва после окончания действия IMiD происходило полное восстановление количества зрелых нейтрофилов.

Таким образом, миелотоксичность IMiDs объясняется обратимым торможением созревания миелоидных клеток и не связана с их непосредственным повреждением. С целью преодоления миелотоксичности точно так же, как и в случае R, после 21-дневного приема помалидомида должен следовать 7-дневный перерыв в лечении (цикл 1–21/28). В силу указанных обстоятельств назначение препаратов Г-КСФ пациентам, получающим IMiDs, выглядит вполне безопасным в любой временной точке.

Данные клинических исследований применения помалидомида

В самом первом исследовании 2-й фазы (n=60) помалидомид назначали в дозе 2 мг в день постоянно в комбинации с дексаметазоном (1–28/28). Не ответившим на 2 мг (n=23) дозу увеличивали до 4 мг в день. В целом ответ получен у 63% пациентов [22]. В следующем исследовании набирали пациентов с условием обязательной рефрактерности к R (n=34). Схему Pd проводили с 2 мг помалидомида в течение 21 дня (1–21/28). Дозу помалидомида не эскалировали. Ответили на лечение 32% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 4,8 мес [23]. И, наконец, в третьем исследовании 2-й фазы участвовали только пациенты с двойной рефрактерностью (n=70) [24]. Последовательно набрано 2 когорты по 35 человек. В 1-й когорте схему Pd (1–28/28) проводили с помалидомидом в дозе 2 мг, а во 2-й – 4 мг в день. В этом исследовании не выявлено достоверных различий между двумя дозовыми когортами ни по частоте общего ответа – 26% против 28%, ни по ВВП – медиана 6,5 (95% доверительный интервал – ДИ 3,9–8,9) мес против

Таблица 2. Особенности метаболизма IMiDs (адаптировано из [27])
Table 2. Features of IMiDs metabolism (adopted from [27])

Препарат	Молекулярный вес	Доля экскретируемого препарата с мочой, %			
		всего	неизмененный	продукты гидролиза	метаболиты (окисленные, конъюгированные)
R	259,3	90,3	81,7	Нет	5,3
Помалидомид	273,2	72,8	2,2	24,8	41,1

3,2 (1,9–8,6) мес. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, а ОВ за 6 мес составила 78% в когорте 2 мг и 67% в когорте 4 мг.

При реализации схемы Pd (1–21/28) МПД помалидомида составляет 4 мг, а начиная с дозы 5 мг/сут значимым становится риск фебрильной нейтропении [25]. В самом большом исследовании 2-й фазы участвовал 221 пациент с РРММ с медианой в 5 линий предшествующего лечения [26]. Больных рандомизировали на терапию Pd (n=113) или на прием только помалидомида (n=108). Доза помалидомида в обоих руках рандомизации составляла 4 мг/сут (1–21/28). В итоге ответ на терапию получен у 33% больных в группе Pd и 18% на монотерапии, медиана ВВП составила 4,2 и 2,7 мес (отношение рисков – ОР 0,68) соответственно. Рефрактерность к бортезомибу или R на результаты не влияла.

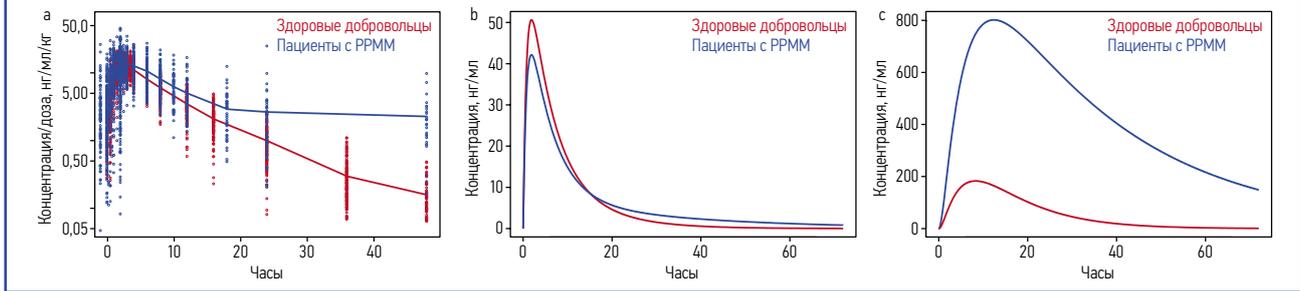
Особенности фармакокинетики помалидомида

Помалидомид метаболизируется преимущественно в печени при участии CYP1A2, CYP3A4 и в минимальной степени – CYP2C19 и CYP2D6 [27]. Часть образующихся при этом метаболитов (41%) экскретируется с мочой, что существенно отличает помалидомид от R, который в основном (82%) выводится с мочой в неизмененном виде (табл. 2).

Изучение популяционной фармакокинетики показывает, что коррекция дозы помалидомида не требуется при любой степени тяжести миеломной нефропатии, поскольку препарат метаболизируется преимущественно внепочечным путем [28]. За один сеанс гемодиализа концентрация помали-

Рис. 2. Дозово-временная концентрация помалидомида у здоровых добровольцев и пациентов с РРММ [30]: а – индивидуальная нормированная к дозе концентрация; b – концентрация помалидомида в плазме; с – концентрация помалидомида в периферической тканях и органах.

Fig. 2. Dose-time pomalidomide concentration in healthy volunteers and in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [30]: a – individual dose-normalized concentration; b – pomalidomide concentration in plasma; c – in peripheral tissues and organs.



домиды в крови снижается на 30–40%, в связи с чем препарат принимают после окончания процедуры.

Для помалидомида идентифицировано 19 метаболитов, образующихся при участии цитохрома P450 [27]. В исследованиях *in vitro* ни один из обнаруженных метаболитов не подавлял в естественных концентрациях пролиферацию миеломных клеток линий RPM-2, H929 и U266, не усиливал наработку Т-клетками ИЛ-2 и не ингибировал продукцию фактора некроза опухоли α мононуклеарами периферической крови. Таким образом, фармакокинетика помалидомида вполне предсказуема и не зависит от активности метаболитов.

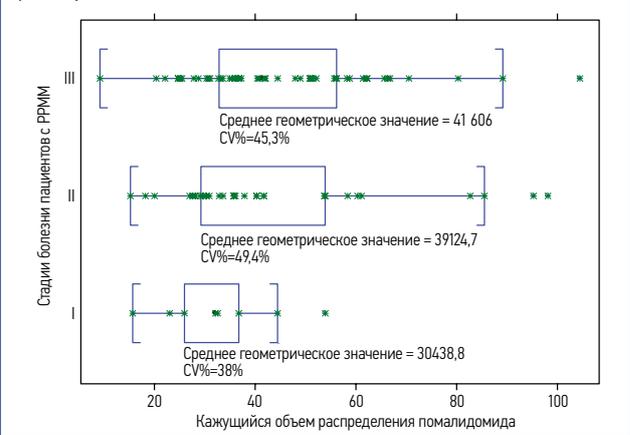
Концентрация помалидомида в плазме прямо пропорциональна принимаемой дозе препарата. Площадь под фармакологической кривой (AUC) при приеме 1 мг/сут составляет 228 ± 40 ; 2 мг – 282 ± 32 ; 3 мг – 481 ± 46 и 4 мг – 683 ± 32 $\text{нг} \times \text{ч}/\text{мл}$ [29]. При этом согласно данным исследований СС-4047-ММ-005 (n=34) и СС-4047-ММ-007 (n=260), в которых проводилось изучение фармакокинетики, не обнаружено корреляции между AUC и вероятностью достижения ответа или продолжительностью ВВП.

Существенные различия получены при изучении фармакокинетики помалидомида у пациентов с РРММ и здоровых добровольцев [30]. Соотношение между распределением помалидомида в кровотоке и периферических тканях у больных было в 3,7 раза выше, чем у здоровых участников (рис. 2, а). Это указывает на более быстрый переход помалидомида в ткани у пациентов. Средний объем распределения помалидомида в 8 раз выше у пациентов с РРММ (71,5 л), чем у здоровых добровольцев (8,5 л).

Расчеты показывают, что после приема внутрь одной капсулы помалидомида 4 мг различия в общей концентрации препарата в плазме здоровых добровольцев и пациентов минимальны (рис. 2, b), однако в периферические ткани и органы пациентов с ММ попадает препарата значительно больше (рис. 2, с). ММ сама по себе как болезнь оказывает влияние на распределение помалидомида, что выгодно, поскольку действие препарата направлено непосредственно на злокачественные плазматические клетки, которые естественно располагаются вне циркуляторного русла. Не менее удивительным является то, что концентрация препарата в тканях увеличивается параллельно с объемом опухолевой массы. В представленном исследовании на скрининге больных РРММ клинически условно разделили на 3 стадии: I – раннее заболевание с незначительными симптомами; II – продвинутое заболевание с несколькими симптомами и III – распространенное заболевание с тяжелыми симптомами. Именно у пациентов из группы III обнаружена самая высокая концентрация помалидомида в периферических тканях (рис. 3).

Для такого препарата, как помалидомид, перераспределение на периферию, включая костномозговые ниши и ткань плазмодитом, несомненно, более значимо, чем поддержание высокой концентрации в циркуляции. Также важно, что именно у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и массивным поражением костного мозга можно ожидать наиболее тяжелых проявлений миелотоксичности и потребности в процессе терапии снизить дозу препарата.

Рис. 3. Корреляция между воздействием помалидомида на периферические ткани и стадией заболевания у пациентов с РРММ (график в виде прямоугольников и усов; цитируется по [30]). Fig. 3. Correlation between pomalidomide exposure in the peripheral compartment and disease stage of patients with RRMM (box-and-whisker plot; quoted by [30]).



Помалидомид/дексаметазон в клинических исследованиях 3-й фазы (категория I, A) и наблюдательных исследованиях реальной клинической практики

Окончательные данные, касающиеся эффективности схемы Pd, получены в ходе проведения исследования 3-й фазы ММ-003 (NIMBUS) на когорте из 455 пациентов с РРММ (медиана количества линий предшествующей терапии – 5) [18]. Условием протокола было включение пациентов, получивших не менее 2 линий терапии, включая бортезомиб и R (двойная рефрактерность – 74%). В результате рандомизации (2:1) комбинацию Pd получили 302 пациента и 153 – высокие дозы дексаметазона. На терапию ответили 31 и 10% ($p < 0,0001$) соответственно. Медиана ВВП составила 4,0 и 1,9 мес (ОР 0,48; $p < 0,0001$), ОВ – 12,7 и 8,1 мес (ОР 0,74; $p = 0,0285$). Важно отметить, что полученная польза сохранялась независимо от возраста (меньше или больше 75 лет), наличия аберраций высокого цитогенетического риска и количества предшествующих линий лечения [31].

Представленные выше результаты полностью воспроизведены в расширенном исследовании 3b-фазы ММ-010 (STRATUS) на сходной популяции пациентов с РРММ (n=682; медиана 5-й линий терапии) [32]. Ответ документирован у 32,6% больных, медиана ВВП составила 4,6 мес, ОВ – 11,9 мес.

Эффективность схемы Pd находит свое подтверждение в реальной практике. Так, в Германии проведено проспективное неинтервенционное исследование POSEIDON (2014–2017, 43 центра) у пациентов с РРММ, получающих терапию Pd в условиях реальной практики [33]. В общей сложности в исследование включен 151 пациент с медианой количества линий предшествующей терапии, равной 3 (разброс 2–8). Медиана возраста больных составила 73,2 года.

В целом популяция больных соответствовала критериям включения исследований ММ-003 и ММ-010. По результатам проведенного анализа медиана ВВП составила 6,3 мес, ОВ – 12,9 мес.

В российское ретроспективное многоцентровое исследование включен 71 пациент с РРММ, получивший терапию помалидомидом в условиях реальной практики [34]. Медиана возраста больных составила 61 год. Схемой Pd пролечены 44 пациента, 30 – с помощью триплетов на основе Pd. Ответ на терапию был максимально высоким – 70%, однако он не реализовался в соответствующие показатели выживаемости. Медиана ВВП составила 4,0 мес, а медиана ОВ – всего 6,0 мес. Авторы не увидели разницы в ВВП в зависимости от того, использовалась ли базовая схема Pd или помалидомидсодержащие триплеты. Столь небольшая разница между показателями ВВП и ОВ вызывает вопросы.

Обобщающие сведения по клиническим исследованиям комбинации Pd представлены в табл. 3.

Пациенты высокого риска

Пациенты с проявлениями экстрамедуллярной болезни в рецидиве ММ характеризуются максимально неблагоприятным прогнозом. Помалидомид – один из немногих препаратов, обладающих клинически значимой активностью в данной ситуации [37]. Кроме того, IMiDs и глюкокортикостероиды являются, по сути, единственными противомиеломными препаратами, преодолевающими гематоэнцефалический барьер и работающими у пациентов с поражением центральной нервной системы [38].

По данным исследования ММ-003, преимущество Pd по сравнению с дексаметазоном сохранялось у пациентов с цитогенетикой высокого риска, включая del17p и t(4;14). В исследовании 2-й фазы группы IFM эффективность Pd (4 мг; 1–21/28) прицельно изучена у 50 пациентов с РРММ и неблагоприятной цитогенетикой [39]. Время до прогрессирования составило 7,3 мес в случае del17p и лишь 2,8 мес у больных с t(4;14), демонстрируя благоприятное влияние этой комбинации на течение болезни у пациентов с del17p.

Профиль НЯ

Самыми частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3–4-й степени на терапии Pd согласно исследованию ММ-003 были нейтропения (48%), анемия (33%), тромбоцитопения (22%), пневмония (13%), боли в костях (7%) и слабость (5%) [18]. Терапия схемами, содержащими помалидомид, требует профилактики тромботических осложнений (ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярные гепарины). Риск тромбозов в условиях профилактики не превышает 2%.

Помалидомид/дексаметазон в комбинации с ИП

Синергизм совместного применения IMiDs и ИП подтвержден множеством клинических исследований и убедительно доказан на теоретическом уровне [40].

Бортезомиб/помалидомид/дексаметазон (I, A)

В регистрационное исследование 3-й фазы OPTIMISM включены 559 пациентов с РРММ, получавших от 1 до 3 линий лечения, хотя бы одна из которых обязательно должна была быть с R [41]. Рефрактерность к бортезомибу не допускалась. Рандомизацию проводили в равном соотношении на терапию VPd или Vd (бортезомиб, дексаметазон). Больные контрольной группы получали 8 стандартных циклов Vd (бортезомиб в дни 1, 4, 8 и 11), а далее (циклы 9+) уменьшали частоту введения бортезомиба (дни 1 и 8). В группе VPd дополнительно к Vd назначали помалидомид по 4 мг/сут (1–14/21). Терапию проводили до прогрессии или неприемлемой токсичности. Ответ на терапию VPd получен у 82,2% больных против 50% – на Vd. Глубина ответов на триплете была выше. Медиана ВВП составила 11,2 мес против 7,1 мес (OR 0,61; $p < 0,0001$) соответственно. Ответ у пациентов высокого цитогенетического риска был хуже, чем стандартного, но и в этой неблагоприятной когорте приме-

Таблица 3. Обобщающие данные по клиническим исследованиям схемы Pd
Table 3. Summary of data from clinical trials of the Pd regimen

Фаза	n	МПД, мг	Ответ, %	Нейтропения 3–4-й степени, %	Медиана ВВП; ОВ	Ссылки
II	60	2 (1–28/28)	63	31	11,6; 76% (2 года)	[22]
II	43	4 (1–21/28)	35	65	5,4; 14,9	[35]
	40	4 (1–28/28)	34	58	3,7; 14,8	
II	35	2 (1–28/28)	49	51	6,5; 78% (6 мес)	[24]
	35	4 (1–28/28)	43	66	3,2; 67% (6 мес)	
II	19	2 (1–28/28)	21	42	4,3; 21,7	[36]
	20	4 (1–21/28)	45	45	5,1; 17,7	
II	113	4 (1–21/28)	33	41	4,2; 16,5	[26]
III	302	4 (1–21/28)	31	48	4,0; 12,7	[18]
IIIb	683	4 (1–21/28)	33	50	4,6; 11,9	[32]

Таблица 4. Результаты лечения больных ММ с резистентностью к R с помощью схем, построенных на бортезомибе
Table 4. Results of treatment of lenalidomide-resistant MM patients with bortezomib-based regimens

Параметры	ENDEAVOR		CASTOR		OPTIMISM	
	Kd	Vd	DVd	Vd	VPd	Vd
Число пациентов	464	465	251	247	281	278
Медиана числа линий предшествующего лечения (разброс)	2 (1–3)		2 (1–10)		2 (1–3)	
Предлеченность R, %	38	38	36	49	100	100
Рефрактерность к R, %	24	26	18	24	71	89
Медиана ВВП больных с резистентностью к R, мес	8,6	6,6	9,3	4,4	9,5	5,6
ОР	Нет данных		0,36; $p=0,0002$		0,65; $p=0,0008$	
Литература	[43]		[44]		[41]	

нение VPd снижало риск прогрессирования или смерти по сравнению с Vd (14,7 мес против 9,9 мес; ОР 0,39) [42].

Важно отметить, что исследование OPTIMISM является одним из немногих исследований для ранних линий терапии РРММ, в котором накоплено столь большое число пациентов с резистентностью к R (70%). Рефрактерность к этому препарату представляет собой критически важное неблагоприятное событие в клональной эволюции ММ. В близком по смыслу исследованиях 3-й фазы с контрольной группой Vd ENDEAVOR (карфилзомиб, дексаметазон – Kd против Vd) и CASTOR (даратумумаб, Vd – DVd против Vd) было лишь соответственно 25 и 21% аналогичных пациентов (табл. 4) [43, 44].

Применительно к пациентам с резистентностью к R в исследовании OPTIMISM медиана ВВП для триплета VPd составила 9,5 мес [41], в исследовании CASTOR (DVd) – 9,3 мес [44] и ENDEAVOR (Kd) – 8,6 мес [43].

Карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон (II, B)

Карфилзомиб – ИП II поколения, структурно представляющий собой тетрапептидный эпоксикетон, способный необратимо связываться с субъединицей β5с протеасомы 26S с существенно большей аффинностью, чем производные борной кислоты [45]. В исследовании EMN011 (фаза 2) включе-

Таблица 5. Схемы терапии РРММ, основанные на помалидомиде
Table 5. Pomalidomide-based therapy regimens for RRMM

Результаты	OPTIMISM (фаза 3)		EMN011 (фаза 2)	ICARIA-MM (фаза 3)		APOLLO (фаза 3)		ELOQUENT-3 (фаза 2)	
	Vd	VPd	KPd	Pd	Isa-Pd	Pd	DPd	Pd	EPd
n	278	281	112	153	154	153	151	57	60
Медиана (разброс) числа линий терапии	2 (1–3)		1	2 (1–4)		2 (1–5)		3 (2–8)	
Резистентность к R, %	70		95	94		80		90	
Двойная рефрактерность, %	Нет		10	72		42		68	
Общий ответ, %	50	82,2	92	33,3	63	46	69	26	53
≥ОхЧ0, %	18,3	52,7	75	10,5	38,3	20	51	9	20
ПО/сПО, %	4,0	15,7	37	2,7	9,7	4	25	2	8
Медиана наблюдения	15,9		40	52,4		39,6		45	
Медиана ВВП, мес	7,1	11,2	19,1	5,9	11,1	6,9	12,4	4,7	10,3
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,49–0,77)		–	0,60 (0,46–0,78)		0,63 (0,47–0,85)		0,56 (0,33–0,97)	
Медиана ОВ, мес	–	–	57,0	17,7	24,6	23,7	34,4	17,4	29,8
ОР (95% ДИ)	Нет данных		–	0,76 (0,57–1,008)		0,82 (0,61–1,11)		0,59 (0,37–0,93)	
Литература	[41]		[46]	[49, 50]		[54, 55]		[51, 52]	

Примечания: ОхЧ0 – очень хороший частичный ответ, сПО – строгий ПО.

ны 112 пациентов, ранее участвовавших в другом исследовании – EMN02 для впервые диагностированной ММ [46]. Таким образом, в анамнезе у этих пациентов была 1 линия предшествующей терапии. Пациенты получали 8 циклов карфилзомиб + Pd (KPd), а затем их рандомизировали на поддерживающую терапию либо помалидомидом в монорежиме, либо в комбинации с дексаметазоном. Карфилзомиб в схеме KPd назначали в дозе 36 мг/м² с введениями 2 раза в неделю. Особенностью набранной популяции пациентов была прогрессия на поддерживающей терапии R у 95% больных. Частота общего ответа составила 92%, включая 37% полных ответов (ПО) и строгих полных ответов. Медиана ВВП достигла 19,1 мес, ОВ – 57 мес (табл. 5).

Иксазомиб/помалидомид/дексаметазон

Иксазомиб – пероральный ИП нового поколения из группы производных борной кислоты. Схема IPd (иксазомиб + Pd) в настоящее время изучается в исследовании 2-й фазы PRO-D-790 [47]. На момент последней публикации в протокол набраны 22 из 60 планируемых к включению пациентов с РРММ с прогрессией после 1 или 2-й линий лечения с применением бортезомиба, R и даратумумаба. После завершения 24 циклов IPd отменяли иксазомиб и продолжали лечение дуплетом Pd. На терапию ответили 53% больных, а медиана ВВП составила 6,9 мес. Исследование продолжается.

Помалидомид/дексаметазон в комбинации с моноклональными антителами

Изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон (I, A). Изатуксимаб – новое моноклональное антитело класса IgG1k, направленное на внеклеточный эпитоп CD38 опухолевых клеток и показавшее высокую активность в лечении ММ [48]. В исследовании ICARIA-MM (фаза 3) в соотношении 2:1 на терапию Isa-Pd или Pd рандомизированы 307 пациентов с РРММ [49, 50]. Преимущество триплета получено как по медиане ВВП (11,1 и 5,9 мес для Isa-Pd и Pd соответственно, ОР 0,599; $p < 0,0001$), так и по ОВ (24,6 и 17,7 мес, ОР 0,77; $p = 0,02$). В данной работе было больше всего пациентов с устойчивостью к R (94%) и двойной рефрактерностью (72%), чем в других сходных исследованиях, что существенно повышает значимость полученных данных.

Элотузумаб/помалидомид/дексаметазон (II, B). Элотузумаб – гуманизованное иммуностимулирующее моноклональное IgG1k-антитело, направленное на сигнальную молекулу активации лимфоцитов F7 (SLAMF7). Роль элотузумаба в когорте сильно предлеченных пациентов изу-

чена в исследовании ELOQUENT-3 (фаза 2, n=117) [51, 52]. По характеристикам набранных пациентов и полученным результатам это исследование близко к описанному выше протоколу ICARIA-MM. Для комбинации EPd медиана ВВП составила 10,3 и 4,7 мес для Pd (ОР 0,56; $p = 0,008$), а медиана ОВ – 29,8 и 17,4 мес соответственно (ОР 0,59; $p = 0,022$).

Даратумумаб/помалидомид/дексаметазон (I, A). Даратумумаб – гуманизованное моноклональное антитело IgG1k с мощной противомиеломной активностью, направленное против рецептора CD38. Самое первое одобрение комбинации DPd выдано Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2017 г. для лечения пациентов с РРММ с 2 линиями лечения в анамнезе, включая применение R и ИП [53]. В исследовании EQUULEUS (MMY1001, фаза Ib) участвовали 103 пациента (среднее число линий предшествующей терапии – 4), которые получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг внутривенно в комбинации с Pd. Частота общего ответа составила 59%. Среди ответивших пациентов 27% достигли МОБ-негативности. Медиана ВВП составила 8,8 мес, а медиана ОВ – 17,5 мес.

Окончательные данные по эффективности схемы DPd получены в исследовании 3-й фазы APOLLO (n=304) [54, 55]. Особенностью протокола стало использование даратумумаба в форме для подкожных инъекций, что важно для длительно лечащихся пациентов с проблемами сосудистого доступа. Применение триплета DPd существенно улучшило показатели ВВП (медиана 12,4 мес против 6,9 мес, ОР 0,63; $p = 0,0018$) и ОВ (медиана 34,4 и 23,7 мес для DPd и Pd соответственно, ОР 0,82; $p = 0,2$). По опыту похожих исследований, достоверных различий по ОВ можно ожидать при больших сроках наблюдения.

Заключение

Схема Pd в комбинации с моноклональными антителами или ИП считается стандартом лечения РРММ. Четыре триплета (VPd, DPd, Isa-Pd и EPd) одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и ЕМА в странах Европейского союза. В России клинические рекомендации пока ограничены схемами Isa-Pd и EPd [56]. Помалидомид обладает управляемой и хорошо изученной токсичностью, является пероральным препаратом и не требует почечной коррекции. Его эффективность остается высокой при миеломе высокого риска, проявлениях экстрамедулярной болезни, включая поражение центральной нервной системы. Помалидомид обладает уникальным профилем цитостатической и иммуномодулирующей активности, позволяющей применять его у пациентов с устойчивостью к R.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 2). *Вестник гематологии*. 2022;18(3):4-31 [Bessmeltsev SS. Multiple myeloma: diagnosis and therapy (part 2). *Bulletin of Hematology*. 2022;18(3):4-31 (in Russian)].
2. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50-6 [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
3. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Покровская О.С., и др. Множественная миелома: поддерживающая терапия после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от минимальной остаточной болезни. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):25-31 [Solovyev MV, Mendeleeva LP, Pokrovskaya OS, et al. Multiple myeloma: Maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation, depending on minimal residual disease. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):25-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789725-31
4. Misund K, Hofste Op Bruinink D, Coward E, et al. Clonal evolution after treatment pressure in multiple myeloma: heterogenous genomic aberrations and transcriptomic convergence. *Leukemia*. 2022;36(7):1887-97. DOI:10.1038/s41375-022-01597-y
5. Kastiris E, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone. *Blood Adv*. 2019;3(23):4095-103. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000539
6. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):240-60 [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 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260
7. Heim C, Pliatsika D, Mousavizadeh F, et al. De-Novo Design of Cereblon (CRBN) Effectors Guided by Natural Hydrolysis Products of Thalidomide Derivatives. *J Med Chem*. 2019;62(14):6615-29. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b00454
8. Krönke 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
9. 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
10. Read KA, Jones DM, Freud AG, Oestreich KJ. Established and emergent roles for Ikaros transcription factors in lymphoid cell development and function. *Immunol Rev*. 2021;300(1):82-99. DOI:10.1111/imr.12936
11. Björklund 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood*. 2011;118(18):4771-9. DOI:10.1182/blood-2011-05-356063
17. Borsi E, Martello M, Santacroce B, et al. Treatment optimization for multiple myeloma: schedule-dependent synergistic cytotoxicity of pomalidomide and carfilzomib in vitro and ex vivo models. *Haematologica*. 2018;103(12):e602-6. DOI:10.3324/haematol.2017.186924
18. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-66. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
19. Rychak E, Mendy D, Shi T, et al. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2016;172(6):889-901. DOI:10.1111/bjh.13905
20. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3269-76. DOI:10.1200/JCO.2004.10.052
21. Chiu H, Trisal P, Björklund C, et al. Combination lenalidomide-rituximab immunotherapy activates anti-tumour immunity and induces tumour cell death by complementary mechanisms of action in follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;185(2):240-53. DOI:10.1111/bjh.15797
22. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5008-14. DOI:10.1200/JCO.2009.23.6802
23. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia*. 2010;24(11):1934-9. DOI:10.1038/leu.2010.190
24. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood*. 2011;118(11):2970-5. DOI:10.1182/blood-2011-04-348896
25. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*. 2013;121(11):1961-7. DOI:10.1182/blood-2012-08-450742
26. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826-32. DOI:10.1182/blood-2013-11-538835
27. Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, et al. Absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C]pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):489-501. DOI:10.1007/s00280-012-2040-6
28. 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
29. Li Y, Kassir N, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analysis of Pomalidomide in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma From the Novel Combination Treatment of Pomalidomide, Bortezomib, and Low-Dose Dexamethasone. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(8):1061-75. DOI:10.1002/jcph.1602
30. Li Y, Xu Y, Liu L, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(5):563-72. DOI:10.1002/jcph.455
31. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(10):1334-9. DOI:10.3324/haematol.2015.125864
32. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(4):497-503. DOI:10.1182/blood-2016-02-700872

33. Dechow T, Aldaoud A, Behlendorf T, et al. Pomalidomide plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Final results of the non-interventional study POSEIDON and comparison with the pivotal phase 3 clinical trials. *Eur J Haematol*. 2022;108(2):133-44. DOI:10.1111/ejh.13719
34. Потепенко В.Г., Баумерт Е.В., Боброва А.А., и др. Применение помалидомида у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением множественной миеломы: многоцентровое ретроспективное исследование. *Онкогематология*. 2022;17(3):48-61 [Potapenko VG, Baumert EV, Bobrova AA, et al. Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: multicenter retrospective study. *Oncohematology*. 2022;17(3):48-61 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-3-48-61
35. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*. 2013;121(11):1968-75. DOI:10.1182/blood-2012-09-452375
36. Sehgal K, Das R, Zhang L, et al. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. *Blood*. 2015;125(26):4042-51. DOI:10.1182/blood-2014-11-611426
37. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011;25(6):906-8. DOI:10.1038/leu.2011.29
38. Oka S, Ono K, Nohgawa M. Successful treatment with pomalidomide and intrathecal injections for central nervous system plasmacytoma in a patient under haemodialysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(1):221-5. DOI:10.1111/jcpt.13054
39. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015;125(9):1411-7. DOI:10.1182/blood-2014-11-612069
40. Ganesan S, Palani HK, Balasundaram N, et al. Combination Lenalidomide/Bortezomib Treatment Synergistically Induces Calpain-Dependent Ikaros Cleavage and Apoptosis in Myeloma Cells. *Mol Cancer Res*. 2020;18(4):529-36. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-19-0431
41. 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
42. Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISM by clinical characteristics. *Eur J Haematol*. 2022;108(1):73-83. DOI:10.1111/ejh.13706
43. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017;31(1):115-22. DOI:10.1038/leu.2016.186
44. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-87. DOI:10.3324/haematol.2018.194118
45. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология*. 2019;14(2):29-40 [Semochkin SV. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Oncohematology*. 2019;14(2):29-40 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
46. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-Line Therapy for Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Hemasphere*. 2022;6(10):e786. DOI:10.1097/HS9.0000000000000786
47. Cohen YC, Shragai T, Lavi N, et al. A Phase II Multicenter Clinical Trial Assessing the Safety and Efficacy of Ixazomib Pomalidomide Dexamethasone Combination As Second or Third-Line Treatment for Patients with Triple Exposed Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Prespecified Interim Analysis (IPoD-790 trial). *Blood*. 2022;140(S1):10131-2. DOI:10.1182/blood-2022-164722
48. Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). *Онкогематология*. 2021;16(3):58-73 [Semochkin SV. Treatment of double-refractory multiple myeloma. *Oncohematology*. 2021;16(3):58-73 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73
49. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, 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): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):416-427. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00019-5.
50. 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
51. 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
52. 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*. 2022;JCO2102815. DOI:10.1200/JCO.21.02815
53. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(8):974-81. DOI:10.1182/blood-2017-05-785246
54. 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
55. 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
56. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. *Современная Онкология*. 2020;22(4):6-28 [Mendeleeva LP, Votiakova OM, Rekhina IG, et al. Multiple myeloma. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):6-28 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200457



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023