

新型口服 cereblon E3 泛素连接酶免疫调节剂——Iberdomide

林大专¹, 苏靖^{2*}

1. 长春医学高等专科学校 药品食品学院, 长春 130031; 2. 上海交通大学 药学院, 上海 200240

【摘要】 Iberdomide(CC-220)是由美国新基医药公司研发的新药,是新一代口服 cereblon (CRBN)E3 泛素连接酶免疫调节剂(CELMoD),其可诱导转录因子 aiolos 和 ikaros 的降解,并抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的产生,目前已完成Ⅱ期临床试验。已公布的临床研究数据显示,其对治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)和系统性红斑狼疮(SLE)均表现出明显活性。本文就 Iberdomide 的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床研究等内容作一综述。

【关键词】 Iberdomide; CC-220; 免疫调节剂; 系统性红斑狼疮; 复发/难治性多发性骨髓瘤

【中图分类号】 R979.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)12-0036-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.008

A novel oral cereblon E3 ligase immunomodulator—Iberdomide

LIN Da-zhuan¹, SU Jing^{2*}

1. School of Medicine and Food, Changchun Medical College, Changchun 130031, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

免疫调节剂是能够调节机体免疫系统,对免疫反应具有激活作用或抑制作用的一大类制剂,临床上可用于重症感染、小儿哮喘、骨髓纤维化、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)等与机体免疫系统相关疾病的治疗。免疫调节剂根据来源不同主要分为化学合成类、生物制剂、中药类等。近年来,随着免疫系统相关疾病研究的不断深入,新一代的免疫调节化合物也不断被发现,如 Iberdomide(CC-220)、Avadomide(CC-122)、Mezigdomide(CC-885)等^[1]。

Iberdomide是由美国新基医药公司研发的一种新型口服免疫调节剂,是一种沙利度胺(Thalidomide)类似物,低浓度时比来那度胺(Lenalidomide)和泊马度胺(Pomalidomide)具有更高的临床活性。Iberdomide可诱导细胞凋亡,具有抗肿瘤和免疫活性,用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM)和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)。2018年12月 Iberdomide在美

国获得MM孤儿药认定,目前已完成治疗SLE的Ⅱ期临床试验(NCT02185040, NCT03161483),并计划进行RRMM的Ⅱ/Ⅲ期临床研究。本文将对 Iberdomide 的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床研究等内容进行概述。

1 基本信息

Iberdomide是一种新型口服免疫调节化合物,相对分子质量为449.50,分子式为 $C_{25}H_{27}N_3O_5$,化学名称为(5S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。其化学结构式见图1。

2 作用机制

Iberdomide作为Cul4-cereblon(CRBN)E3泛素连接酶免疫调节剂,可与CRBN(E3泛素连接酶复合

*通信作者: 苏靖, E-mail: jingsu@sjtu.edu.cn

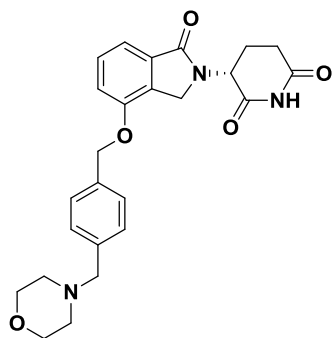


图1 Iberdomide的化学结构式

物中的一个关键成员)高效结合,调节CRBN活性,导致转录因子ikaros和aiolos泛素化-蛋白酶体途径依赖性降解,从而降低ikaros和aiolos的水平^[2],见图2。ikaros和aiolos分别由IKZF1和IKZF3基因编码,是ikaros家族成员锌指转录因子,调控免疫细胞的发育和稳态^[3]。ikaros和aiolos的降解可抑制骨髓肿瘤细胞的增殖,对机体有免疫调节作用^[4-7]。IKZF1和IKZF3的多态性与发生SLE的风险相关,因此降低转录因子ikaros和aiolos水平,可以降低系统性的自身免疫反应,对治疗SLE有效^[2]。

药物化学研究表明,Iberdomide比来那度胺和泊马度胺对CRBN的结合具有更高的亲和力,这导致Iberdomide对ikaros和aiolos的降解更强,底物消耗更多。同时Iberdomide与CRBN和DDB1复合物的晶体结构表明,Iberdomide属于分子胶类降解剂,其活性的提高与增加ikaros/aiolos蛋白结合位点外与CRBN的接触有关^[8]。临床前研究中,Iberdomide能克服临床上现有免疫调节剂的耐药性,并与达雷妥尤单抗(Daratumumab,CD38靶向单抗)、硼替佐米和地塞米松等药物联用有协同作用。

3 药物代谢动力学

研究者在65名健康受试者中进行了单中心、随机、

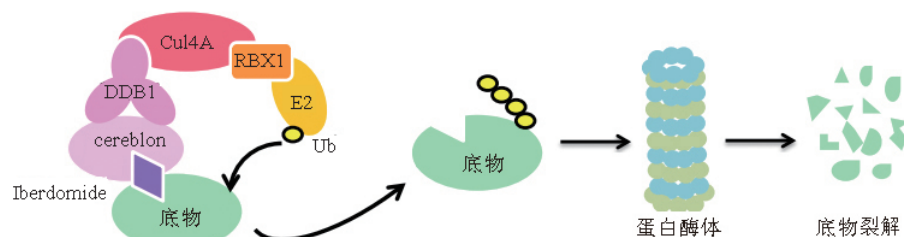
双盲、安慰剂对照的单剂量上升研究(NCT01733875),剂量按组别递增,分别为0.03、0.1、0.3、1、2、4和6 mg^[9]。在每组中,6名受试者接受Iberdomide治疗,2名受试者接受安慰剂治疗,其主要的药物代谢动力学参数结果见表1。同时,该研究还设计了一项进食对药物疗效的影响评估试验,在该非盲、随机、自身交叉设计试验中,9名受试者在2个研究阶段的每个阶段接受单次口服剂量的Iberdomide(1 mg)治疗,一阶段不进食(即禁食),另一阶段进食(标准高脂肪),取决于随机分配的治疗顺序。禁食和喂食的研究洗脱期为11~14 d,结果显示,进食组最大血药浓度(C_{max})为2.2 ng/mL,半衰期($t_{1/2}$)为11.8 h,未进食组 C_{max} 为2.3 ng/mL, $t_{1/2}$ 为13.7 h,该项临床研究未见严重的治疗相关不良事件。

表1 单次口服不同剂量Iberdomide后的血浆药物代谢动力学主要参数

剂量(mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.1	0.3(0.2)	2.8(2.5, 3.0)	11.2(3.4) ^a
0.3	0.7(0.2)	4.0(2.0, 6.0)	8.8(0.7)
1	2.7(0.6)	3.0(2.5, 4.0)	13.2(1.0)
2	4.8(1.1)	3.0(3.0, 4.0)	13.4(2.1)
4	10.1(3.9)	3.0(2.5, 4.0)	12.1(1.5)
6	17.7(3.5)	2.5(2.0, 4.0)	11.5(1.7)

注:最小剂量组0.03 mg剂量下未检测到药物浓度,因此仅列出6组数据; C_{max} 表示最大血药浓度; T_{max} 表示到达最大血药浓度需要的时间; $t_{1/2}$ 表示半衰期; C_{max} 和 $t_{1/2}$ 括号内表示数值上下浮动范围;数据除 T_{max} 的结果为中值(括号内为最大值和最小值)外,其他均以平均值表示; $n=6$,^a表示 $n=5$

在另一项多剂量研究(NCT02034773)中,有34名健康受试者参加,随机分成4组^[9]。第1组:Iberdomide($n=6$)0.3 mg每日1次,持续14 d,或给予安慰剂($n=3$);第2组:Iberdomide($n=6$)1 mg每日1次,持续28 d,或给予安慰剂($n=3$);第3组:Iberdomide

图2 Iberdomide作用机制示意图^[1]

($n=6$) 0.3 mg 每日1次,持续28 d,或给予安慰剂($n=2$);第4组:Iberdomide($n=6$)1 mg 每日1次,持续给予7 d后停7 d,然后再1 mg 每日1次,持续7 d,或给予安慰剂($n=2$)。其主要的药物代谢动力学参数结果见表2。

4 临床研究

针对Iberdomide目前已开展多项临床试验,主要是围绕SLE和RRMM等疾病展开。

4.1 针对系统性红斑狼疮的临床研究

Nakayama等^[10]证明了Iberdomide通过调节CRBN活性,降低SLE患者的B细胞亚型中aiolos的过表达和影响BAFF诱导记忆B细胞的分化,详细阐述了Iberdomide治疗SLE的作用机制。

NCT02185040是一项Iberdomide治疗SLE的Ⅱ期临床研究,目的是确定Iberdomide在SLE治疗中的皮肤、关节和血清学表现^[11]。这项研究分为2个部分,第1部分是一项随机、双盲、安慰剂对照、递增剂量研究,旨在评估Iberdomide在SLE患者中的安全性和耐受性;第2部分是积极治疗扩展阶段,主要评估Iberdomide对完成第1部分研究的SLE受试者长期疗效和安全性/耐受性的扩展。该研究共有42例受试者参与临床试验,SLE病史均 ≥ 6 个月且基线疾病活动指数 ≥ 4 ^[12]。所有受试者被随机分为4组,分别给予不同剂量Iberdomide或匹配安慰剂进行12周治疗,最终79%的受试者完成了该研究,42例受试者中有9例被停止用药,停药并非由于缺乏疗效,主要是由于不良反应。结果显示,Iberdomide在治疗12周的SLE患者中普遍耐受性良好,在最高剂量的研究中观察到有中性粒细胞减少和皮炎。与对照组相比,Iberdomide在皮肤红斑狼疮面积和严重程度指数、医师整体评估、肿胀关节计数和压痛关节计数等多项指标上得到改

善,这些结果支持Iberdomide进一步在SLE中的开发。

4.2 针对复发/难治性多发性骨髓瘤的临床研究

在2019年美国临床肿瘤学会年会上,美国新基医药公司公布了Iberdomide联合地塞米松治疗RRMM的首个临床试验结果^[13]。该研究是一项正在进行的Ⅰ/Ⅱ期、多中心、非盲、剂量递增临床试验(NCT02773030),计划入组超过400例患者。符合条件的患者必须患有RRMM,且接受过 ≥ 2 种既往治疗方案,包括来那度胺和(或)泊马度胺及蛋白酶体抑制剂治疗,所有患者均处于RRMM进展期或离最后1次RRMM治疗不超过60 d。该研究旨在确定Iberdomide作为单药疗法及联合地塞米松和其他药物的最大耐受剂量和Ⅱ期推荐研究剂量,并进一步评估治疗RRMM的安全性和初步疗效。

截至2019年4月,66例患者(中位年龄65岁)接受了Iberdomide与地塞米松联合治疗。研究中,患者在28 d周期内,第1~21天给予剂量递增(从0.3 mg增至1.3 mg,增加8次)的Iberdomide治疗,在第1、8、15、22天给予地塞米松治疗(40 mg;年龄 >75 岁者20 mg)。结果显示,在66例患者中59例可评估疗效,总缓解率为32%(19/59)、部分缓解率为29%(17/59)、2例获得非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)。在对包括来那度胺和泊马度胺在内的酰亚胺类免疫调节剂化合物不敏感的患者($n=51$)中,总缓解率为35%(18/51)、部分缓解率为33%(17/51),1例患者获得VGPR。此外,在对达雷妥尤单抗和泊马度胺均不敏感的患者($n=27$)中,总缓解率为29%(8/27)、部分缓解率为26%(7/27),1例患者获得VGPR。最大耐受剂量和Ⅱ期推荐剂量尚未确定^[13]。Iberdomide联合地塞米松在多次治疗失败的RRMM患者中显示了良好的疗效和安全性^[14]。

2021年6月欧洲血液学年会上,美国新基医药公

表2 血浆药物代谢动力学主要参数在口服多剂量Iberdomide后不同时间点的数值

主要参数	0.3 mg 每日1次, 14 d		1 mg 每日1次, 28 d	
	第1天($n=6$)	第14天($n=6$)	第1天($n=6$)	第14天($n=5$)
C_{\max} (ng/mL)	0.72(0.15)	1.17(0.33)	3.41(0.93)	6.15(2.88)
T_{\max} (h)	3.0(3.0, 3.0)	4.0(3.0, 4.0)	3.0(2.0, 3.0)	3.0(2.0, 6.0)
$t_{1/2}$ (h)	9.74(2.30)	22.37(2.70)	9.58(1.00)	12.0(0.70)

注:仅公布了第1组和第2组数据,血药浓度在第7天左右达到稳定状态; C_{\max} 表示最大血药浓度; T_{\max} 表示到达最大血药浓度需要的时间; $t_{1/2}$ 表示半衰期; C_{\max} 和 $t_{1/2}$ 括号内表示数值上下浮动范围;数据除 T_{\max} 结果为中值(括号内为最大值和最小值)外,其他均以平均值表示

表 3 已在临床试验数据库中公布的其他 Iberdomide 相关临床试验

临床试验注册号	状态	临床阶段	试验名称	开始时间
NCT02034773	完成	I	评价复方 CC-220 胶囊的安全性、耐受性、药物代谢动力学和药效学以及相对生物利用度的研究	2013 年 5 月
NCT02820935	完成	I	评估细胞色素 P450(CYP)3A 抑制和诱导对健康受试者 CC-220 药物代谢动力学影响的研究	2016 年 7 月
NCT03135509	完成	I	新 CC-220 胶囊配伍与参考配伍在健康成人受试者中生物利用度的研究	2017 年 5 月
NCT03294603	完成	I	CC-220 在健康男性受试者中的放射性标记研究	2017 年 9 月
NCT03310619	进行中	I / II	评估 JCAR017 联合用药在复发/难治性 B 细胞恶性肿瘤受试者中安全性和有效性的探索性 I / II 期试验	2017 年 11 月
NCT03824678	完成	I	评价 CC-220 在轻度、中度或重度肝损害受试者与健康受试者中的药物代谢动力学	2019 年 2 月
NCT04464798	进行中	I	CC-220 单药或联合抗 CD20 单克隆抗体(mAb)治疗复发/难治性淋巴瘤的剂量和安全性研究	2020 年 11 月
NCT04392037	正在招募	II	Iberdomide 与低剂量环磷酰胺和地塞米松 (ICON) 联合使用	2021 年 2 月
NCT04564703	正在招募	II	CC-220 针对新诊断多发性骨髓瘤患者在自体干细胞移植后维持治疗的 II 期研究	2021 年 2 月
NCT04855136	进行中	I / II	bb2121 (idel-cel) 联合用药治疗多发性骨髓瘤 (karma-7) 的安全性和有效性研究	2021 年 6 月
NCT04933747	未开始招募	I	评价 Iberdomide(CC-220)在肾功能损害患者和肾功能正常患者中的安全性和耐受性的研究	2021 年 6 月
NCT04776395	正在招募	II	Iberdomide 单药或联合地塞米松治疗中、高危型冒烟型多发性骨髓瘤	2021 年 7 月
NCT04882163	未开始招募	I / II	评估 Iberdomide(CC-220) 联合 Polatuzumab Vedotin 加 Rituximab 或联合 Tafasitamab 或联合 Rituximab 加化疗治疗 B 细胞淋巴瘤的耐受性研究	2021 年 8 月
NCT04884035	未开始招募	I	Iberdomide (CC-220)和 CC-99282 联合 R-CHOP 治疗淋巴瘤的 安全性和有效性研究	2021 年 8 月
NCT04998786	计划开始	II	Ixazomib、Iberdomide 和地塞米松对老年多发性骨髓瘤患者首次复发治疗的多中心非盲临床 II 期研究	2021 年 10 月
NCT04975997	计划开始	III	Iberdomide 盐酸盐用于多发性骨髓瘤的 III 期临床研究	2021 年 11 月

注: R-CHOP 指的是一种肿瘤治疗方案缩写, 包含利妥昔单抗(Rituximab)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)、多柔比星(Hydroxydaunorubicin)、长春地辛(Oncovin)、泼尼松(Prednisone)的联合使用

司公布了该临床试验的其他联合用药结果^[15]。截至 2020 年 12 月 14 日, 34 例受试者接受了 IberDd (Iberdomide+达雷妥尤单抗+地塞米松) 治疗, 24 例受试者接受了 IberVd 治疗 (Iberdomide+硼替佐米+地塞米松), 7 例受试者接受了 IberKd (Iberdomide+卡非佐米+地塞米松) 治疗。在 IberDd 组中, 治疗总缓解率为 41% (1 例完全缓解, 7 例部分缓解, 2 例 VGPR), 临床受益率为 52%, 疾病控制率为 86%; 在 IberVd 组中, 总体缓解率为 58% (2 例完全缓解, 7 例部分缓解, 5 例 VGPR), 临床受益率为 67%, 疾病控制率为 92%; 在 IberKd 组中, 总体缓解率为 57% (1 例完全缓解, 1 例部分缓解, 2 例 VGPR), 临床受益率为 57%, 疾病控

制率为 86%。在对达雷妥尤单抗和硼替佐米治疗不敏感的患者中, IberDd 和 IberVd 均显示有治疗效果。在 IberDd 组中, 最常见的 3~4 级血液学相关治疗期间出现的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 依次为中性粒细胞减少症 (63%)、贫血 (28%)、白细胞减少症 (28%) 和淋巴细胞减少症 (25%); 在 IberVd 组中 TEAE 依次为中性粒细胞减少症 (29%) 和血小板减少症 (25%); 在 IberKd 组中 TEAE 包含淋巴细胞减少症 (57%) 和中性粒细胞减少症 (43%)。在所有 3 个组别中 3~4 级非血液学相关 TEAE 的发生率都很低。

该项临床研究还在继续进行, 目前的结果表明,

在前期治疗(包括使用达雷妥尤单抗和硼替佐米)失败的RRMM患者中,Iberdomide的上述联合用药显示出很好的安全性和疗效,结果支持Iberdomide对RRMM的进一步临床开发,包括启动Ⅲ期临床试验。

4.3 其他临床研究

除了上述临床研究外,已在临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)中公布的Iberdomide相关临床研究还包括针对淋巴瘤等临床试验,具体信息见表3。

综上所述,已公布的临床数据表明,Iberdomide在SLE和RRMM的治疗中均表现出较明显的活性,并具有一定的安全性和良好的耐受性。总的来说,目前Iberdomide的临床试验主要集中在其治疗SLE和RRMM的潜力上,相关临床研究尚未结束,该药有希望成为改变SLE和RRMM患者生活质量的新药。

【参考文献】

- [1] Gao S B, Wang S C, Song Y P. Novel immunomodulatory drugs and neo-substrates[J]. Biomarker Res, 2020, 8(2):1-8.
- [2] Schafer P, Ye Y, Wu L, et al. Cereblon modulator iberdomide induces degradation of the transcription factors ikaros and aiolos; immunomodulation in healthy volunteers and relevance to systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(10):1516-1523.
- [3] John L B, Ward A C. The ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity [J]. Mol Immunol, 2011, 48(9/10):1272-1278.
- [4] Kronke J, Udeshi N D, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells[J]. Science, 2014, 343(6168):301-305.
- [5] Gandhi A K, Kang J, Havens C G, 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.) [J]. Br J Haematol, 2014, 164(6):811-821.
- [6] Lu G, Middleton R, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of ikaros proteins [J]. Science, 2014, 343(6168):305-309.
- [7] Bjorklund C C, 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 [J]. Blood Cancer J, 2015, 5(10):e354.
- [8] Matyskiela M E, Zhang W, Man H W, et al. A cereblon modulator (CC-220) with Improved degradation of ikaros and aiolos[J]. J Med Chem, 2018, 61(2):535-542.
- [9] 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 [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10(5):471-485.
- [10] Nakayama Y, Kosek J, Capone L, et al. Aiolos overexpression in systemic lupus erythematosus B cell subtypes and BAFF-induced memory B cell differentiation are reduced by CC-220 modulation of cereblon activity[J]. J Immunol, 2017, 199(7):2388-2407.
- [11] Hannon C W, McCourt C, Lima H C, et al. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 3(3):CD007478.
- [12] Furie R, Werth V P, Gaudy A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, ascending-dose, safety, and pharmacokinetics study of CC-220 in subjects with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheumatol, 2017; 69 (Suppl 10): S887.
- [13] Lonial S, Donk N V, Popat R, et al. A phase 1b/2a study of the CELMoD iberdomide (CC-220) in combination with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15): S8006.
- [14] van de Donk N W C J, Popat R, Larsen J, et al. First results of iberdomide (IBER; CC-220) in combination with dexamethasone (DEX) and daratumumab (DARA) or bortezomib (BORT) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [J]. Blood, 2020, 136(Suppl):S16-S17.
- [15] Lonial S, Richardson P G, Popat R, et al. Iberdomide (IBER) in combination with dexamethasone (Dex) and daratumumab (DARA), (bort) bortezomib, or carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [EB/OL]. (2021-09-06) [2021-09-30]. <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324595>.

收稿日期:2021-10-18 本文编辑:任洁