

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

NOVEL DRUGS

Помалидомид в лечении рецидивов и рефрактерной множественной миеломы у пациентов с почечной недостаточностью

И.Г. Рехтина, М.В. Нарейко, Л.П. Менделеева

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

The Use of Pomalidomide in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients with Renal Failure

IG Rekhtina, MV Nareiko, LP Mendeleeva

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d,
Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены данные по эффективности и безопасности применения иммуномодулирующего препарата III поколения помалидомида в лечении рецидивов и рефрактерной множественной миеломы у пациентов с почечной недостаточностью. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказали сходную эффективность и сопоставимый профиль безопасности у пациентов с нормальной функцией почек и умеренной и/или тяжелой степенью почечной недостаточности. Стартовая доза препарата — стандартная. Снижение дозы помалидомида бывает необходимо при возникновении гематологической токсичности. Представлены практические рекомендации по применению помалидомида и коррекции нежелательных явлений на основании консенсуса международных экспертов. Современные подходы к лечению множественной миеломы с почечной недостаточностью, в т. ч. применение помалидомида, продемонстрированы на конкретном клиническом примере.

Ключевые слова: множественная миелома, помалидомид, почечная недостаточность.

Получено: 28 марта 2018 г.

Принято в печать: 16 июля 2018 г.

Для переписки: Ирина Германовна Рехтина, д-р мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-49-66; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

Для цитирования: Рехтина И.Г., Нарейко М.В., Менделеева Л.П. Помалидомид в лечении рецидивов и рефрактерной множественной миеломы у пациентов с почечной недостаточностью. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):283–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-283-287

ABSTRACT

The present review includes data on efficacy and safety of pomalidomide, an immunomodulating 3rd generation drug used for treatment of relapsed and refractory multiple myeloma patients with renal failure. The results of multicenter randomized trials proved similar efficacy and comparable safety profile in patients with normal renal function and patients with moderate and/or severe renal failure. All patients received the standard starting dose. Pomalidomide dose needs to be reduced in response to hematological toxicity. The paper provides practical guidelines on the use of pomalidomide and treatment of adverse events adopted by consensus of international experts. Current approaches to multiple myeloma with renal failure, and the use of pomalidomide in particular, are demonstrated by means of a clinical case.

Keywords: multiple myeloma, pomalidomide, renal failure.

Received: March 28, 2018

Accepted: July 16, 2018

For correspondence: Irina Germanovna Rekhtina, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-49-66; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

For citation: Rekhtina IG, Nareiko MV, Mendeleeva LP. The Use of Pomalidomide in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients with Renal Failure. Clinical oncohematology. 2018;11(4):283–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-283-287



ВВЕДЕНИЕ

По данным регистра США (Oncology Services Comprehensive Electronic Records, OSCER), включающего 12 370 пациентов со множественной миеломой (ММ), у 61 % больных на протяжении всего периода заболевания диагностируют почечную недостаточность (ПН), из них у 50 % — хроническую болезнь почек [1]. Учитывая столь высокую сочетанную патологию, оценка эффективности и безопасности новых противомиеломных препаратов у пациентов с нарушением функции почек имеет важное практическое значение.

Стандартом лечения рефрактерной и рецидивирующей ММ (РРММ) в России считаются программы, содержащие леналидомид [2]. Для проведения последующих линий терапии в настоящее время зарегистрированы новые препараты, одним из которых является помалидомид. Цель настоящего обзора — представить данные по эффективности и безопасности помалидомида в лечении РРММ с ПН.

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, эффективный при рефрактерности к другим иммуномодуляторам (талидомиду и леналидомиду). Помалидомид оказывает прямое цитотоксическое действие на миеломные клетки в сочетании с антипролиферативной, антиангиогенной и иммуномодулирующей активностью. В 2015 г. помалидомид зарегистрирован для клинического применения в России. Показания к назначению помалидомида — пациенты с РРММ, которые получили не менее двух предшествующих курсов терапии, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения [3].

Помалидомид выпускается в капсулах 1, 3 и 4 мг. Препарат метаболизируется в печени с помощью цитохрома P450, в основном изоферментами CYP1A2 и CYP3A4, минимально — CYP2C19 и CYP2D6. В отличие от леналидомида только 2 % помалидомида выводятся с мочой в неизменном виде, поэтому функция почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетику препарата.

Эффективность помалидомида в лечении РРММ подтверждена результатами многоцентровых рандомизированных исследований ММ-002, ММ-003, ММ-010. В окончательный анализ включено 1068 пациентов, у 355 из которых отмечалась ПН умеренной степени тяжести [4–6]. Снижение клиренса креатинина менее 45 мл/мин служит критерием исключения из исследований. Несмотря на это, у 106 пациентов клиренс креатинина составил менее 45 мл/мин, но более 30 мл/мин. Важно отметить, что у 75 % пациентов имела место двойная рефрактерность как к бортезомибу, так и леналидомиду [6]. Помалидомид назначали в дозе 4 мг/сут в течение 21 дня с перерывом 7 дней, дексаметазон — в дозе 40 мг 1 раз в неделю.

Проведен суммарный сравнительный анализ 3 исследований по оценке эффективности и безопасности терапии у больных с ПН и без ПН [7]. У пациентов с ПН и без ПН не найдено различий в частоте общего гематологического ответа, который составил 30,4 и 33,8 %

соответственно, а также в медиане выживаемости без прогрессирования (3,8 и 4,6 мес. соответственно). Однако медиана общей выживаемости у больных с ПН оказалась меньше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (10,5 и 14 мес. соответственно).

Частота побочных эффектов не зависела от наличия ПН. Наиболее часто отмечались гематологическая токсичность и инфекционные осложнения. Нейтропения III–IV степени наблюдалась у 46,9 % пациентов с ПН, у 49,6 % — без ПН; анемия — у 36,9 и 29,1 % пациентов соответственно, тромбоцитопения — у 23,1 и 23 %. Инфекционные осложнения развивались в 32,2 (при ПН) и 34,4 % случаев (без ПН). Из-за миелотоксичности и инфекций лечение прерывалось у 66,4 % пациентов с ПН и у 66,6 % — без ПН. Соответственно у 25,1 и 12,4 % пациентов в обеих группах потребовалось снижение дозы препарата. Помалидомид был отменен у 7,1 % пациентов с ПН и у 6,3 % — с нормальной функцией почек. Высокая частота осложнений и перерывов в лечении объясняется более поздней фазой заболевания, значительным предшествующим лечением пациентов (в среднем 5 линий терапии до включения в протокол). С целью коррекции нейтропении III–IV степени при терапии помалидомидом с низкими дозами дексаметазона у 43 % пациентов применяли гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [6]. На основании результатов исследований был сделан вывод, что эффективность и безопасность помалидомида сопоставимы у пациентов с **нормальной функцией почек и умеренной ПН** (клиренс креатинина 45 мл/мин и более).

С целью оценить безопасность и эффективность помалидомида с низкими дозами дексаметазона у пациентов с РРММ и **выраженным нарушением функции почек**, в т. ч. находящихся на гемодиализе, в Европе проводятся исследования ММ-008 и ММ-013 [7–10]. Опубликованы результаты лечения 81 больного РРММ с ПН и клиренсом креатинина менее 45 мл/мин [10, 11]. Из них у 48 больных диагностирована тяжелая ПН (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), 14 пациентов находились на программном гемодиализе. У 68 (84 %) пациентов терапия была прекращена до окончания периода наблюдения, у 39 (48,1 %) из них ввиду прогрессирования заболевания. Тяжелые побочные эффекты послужили причиной отмены терапии у 13 (16 %) больных, у такого же числа пациентов потребовалось снижение дозы помалидомида. Среди побочных эффектов наиболее часто отмечалась нейтропения III–IV степени (53,1 %), тромбоцитопения (25,9 %), инфекционные осложнения (43,2 %) [9]. Поскольку профили безопасности у пациентов с ПН и без ПН оказались сопоставимыми, был сделан вывод о возможности применения помалидомида в стартовой дозе 4 мг с низкими дозами дексаметазона у больных РРММ с тяжелой ПН, в т. ч. у пациентов на гемодиализе [10]. Следует учитывать, что во время гемодиализа помалидомид выводится из крови, поэтому препарат следует назначать **после** процедуры [12].

Приводим разбор типичной клинической ситуации и подходов к терапии на примере пожилой больной ММ с ПН, находящейся на программном гемодиализе.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 73 года. В октябре 2012 г. появилась и стала нарастать общая слабость, исчез аппетит, периодически отмечалась тошнота, рвота. Из анамнеза известно, что больная длительно страдала артериальной гипертензией, которая контролировалась гипотензивными препаратами. При физикальном исследовании выявлена бледность кожи, умеренная болезненность при пальпации и перкуссии костей скелета. Со стороны остальных внутренних органов патологии не обнаружено. Диурез 2 л/сут. В крови выявлена анемия (гемоглобин 109 г/л), азотемия (креатинин 807 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации 8 мл/мин). При иммунохимическом исследовании сыворотки и мочи обнаружены моноклональная секреция (в сыворотке P_{IgG}λ 41,3 г/л, в моче белок Бенс-Джонса 2,1 г/л, 5 г/сут; белок мочи 3 г/л), интенсивная канальцевая протеинурия, β₂-микроглобулин сыворотки 31,2 мг/л. В миелограмме 25 % плазматических клеток. При рентгенологическом исследовании в костях скелета выявлены единичные очаги деструкции в телах позвонков. На основании полученных данных был установлен диагноз: множественная миелома с парапротеинемией G_λ и протеинурией Бенс-Джонса III степени (ISS), диффузно-очаговая форма. Миеломная нефропатия. Острое почечное повреждение. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии.

Комментарий. Диагноз миеломной нефропатии и острого почечного повреждения установлен на основании впервые выявленной ПН (отсутствие анамнестических данных о хронической болезни почек), массивной протеинурии Бенс-Джонса (70 % белка мочи), канальцевого характера протеинурии (протеинурия за счет низкомолекулярных белков).

Лечение

Индукционная терапия. В связи с тяжелой уремией был начат программный гемодиализ. На фоне гемодиализа по 4 ч 3 раза в неделю проведено 2 курса по программе бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон. Препараты вводили в полных дозах после сеансов гемодиализа или в междиализные дни. Во время применения дексаметазона 40 мг/сут в течение 4 дней гемодиализ проводили ежедневно. Через 7 дней от начала первого курса у больной развилась пневмония, поэтому второй блок дексаметазона не проводили (суммарная доза дексаметазона на курс составила 160 мг).

Сопроводительная терапия: ацикловир, фамотидин, гепарин, рекомбинантный эритропоэтин, эналаприл, амлодипин.

Токсичность: анемия (гемоглобин 82 г/л), тромбоцитопения (55 000/мкл), пневмония.

После 2 курсов терапии по бортезомиб-содержащим программам парапротеин G_λ (P_{IgG}λ) снизился до 19,1 г/л, белок Бенс-Джонса в моче — до 0,36 г/л. Содержание свободных легких цепей (СЛЦ) λ-типа (Freelite) составило 4080 мг/л, κ/λ 0,013.

Комментарий. P_{IgG}λ снизился на 54 %, снижение белка Бенс-Джонса от исходного уровня составило 83 % (< 90 % и > 200 мг/сут). Согласно критериям

IMWG, эффект лечения расценен как неудовлетворительный, т. к. не был достигнут гематологический ответ. Почечный ответ также отсутствовал, больная продолжала нуждаться в программном гемодиализе. За период лечения отмечалось снижение диуреза до 500 мл/сут, поэтому дальнейшая динамика белка Бенс-Джонса определялась по его концентрации в моче (а не по суточному количеству). Учитывая тяжелую ПН с олигурией, для более четкой оценки динамики опухолевого процесса дополнительно был выполнен анализ крови на содержание СЛЦ (Freelite). Согласно принятому в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ протоколу, снижение белка Бенс-Джонса менее чем на 90 % за 2 курса терапии по бортезомиб-содержащим программам при отсутствии почечного ответа служит показанием к переходу на вторую линию терапии. Дополнительным аргументом к смене терапии служило высокое содержание СЛЦ (целевое значение СЛЦ при миеломной нефропатии, необходимое для восстановления функции почек, — менее 500 мг/л).

С января 2013 г. начата вторая линия индукционной терапии: леналидомид в дозе 5 мг в течение 21 дня с перерывом 7 дней, дексаметазон 40 мг 1 раз в неделю. Лечение проводилось амбулаторно. Для профилактики тромботических осложнений (в т. ч. артериовенозной фистулы) был назначен низкомолекулярный гепарин.

Токсичность: анемия (гемоглобин 90 г/л), тромбоцитопения (60 000/мкл), лейкопения (2100/мкл), инфекция *Herpes zoster*.

В июле 2013 г. достигнута частичная ремиссия (P_{IgG}λ 4,8 г/л, белок Бенс-Джонса в моче — следы, СЛЦ λ 80,6 г/л, κ/λ 0,85). В октябре 2013 г. отмечена очень хорошая частичная ремиссия (P_{IgG}λ — следы, белок Бенс-Джонса в моче — следы). В марте 2014 г. констатирована полная иммунохимическая ремиссия. Почечный ответ отсутствовал, больная по-прежнему нуждалась в продолжении программного гемодиализа.

Комментарий. Несмотря на отсутствие гематологического ответа на первую линию терапии по бортезомиб-содержащим программам, у больной достигнута полная ремиссия при терапии леналидомидом и дексаметазоном. Однако даже частичный гематологический ответ был получен поздно (спустя 8 мес. от начала лечения), что могло стать причиной отсутствия почечного ответа.

В мае 2014 г. у больной развились пневмония, синусит, появились пароксизмы мерцательной аритмии, отмечалось кризовое течение гипертонической болезни с преходящим нарушением мозгового кровообращения. Учитывая тяжелое состояние больной, обусловленное сопутствующей патологией, терапия леналидомидом и дексаметазоном была прекращена.

В январе 2015 г. констатирован рецидив ММ — возобновление моноклональной секреции (в сыворотке P_{IgG}λ в следовом количестве, в моче следы белка Бенс-Джонса). В дальнейшем отмечалось быстрое нарастание моноклональной секреции в виде удвоения парапротеина каждые 2 мес., на основании чего был констатирован значимый иммунохимический рецидив.

Терапия рецидива. С июня 2015 г. была возобновлена терапия по программе Rd (леналидомид и декса-

метазон). Однако эффекта от лечения не отмечалось, моноклональная секреция продолжала нарастать, стала прогрессировать цитопения. В сентябре 2015 г. терапия леналидомидом была прекращена.

Комментарий. Нарастание моноклональной секреции наблюдалось в процессе терапии, на основании чего констатирована РРММ.

Терапия РРММ. Показатели моноклональной секреции в январе 2016 г.: в сыворотке — РІgGλ 26,2 г/л, СЛЦ λ 17 350 мг/л, λ/κ 192; в моче — белок Бенс-Джонса 1,04 г/л. С января 2016 г. начато лечение по программе: помалидомид 4 мг/сут в 1–21-й день цикла и дексаметазон 20 мг/сут 1 раз в неделю. Все препараты назначали после сеанса гемодиализа. Для профилактики тромботических осложнений применяли фраксипарин в дозе 0,3 мл. Проведено 17 курсов терапии помалидомидом и дексаметазоном. В результате лечения РІgGλ снизился до 16 г/л, СЛЦ λ — до 5000 мг/л, λ/κ — до 55. В связи с анурией мочу не исследовали. Эффект терапии помалидомидом и дексаметазоном расценен как минимальный ответ (стабилизация заболевания).

Токсичность и осложнения: анемия (гемоглобин 74 г/л), тромбоцитопения (30 000/мкл), нейтропения ($1,3 \times 10^9$ /л). Во время сеансов гемодиализа возникали нарушения ритма в виде пароксизмов мерцательной тахикардии.

Учитывая пожилой возраст, сопутствующую сердечную патологию, проводили трансфузии эритроцитарной массы, показатели гемоглобина поддерживали не ниже 90 г/л. Во время тромбоцитопении профилактически вводили фраксипарин прекращали. Ввиду отсутствия геморрагических осложнений трансфузии тромбоконцентрата не выполняли. Приступы мерцательной аритмии прекратились после повышения концентрации калия в диализирующем растворе. Нейтропения не требовала дополнительных мероприятий или перерывов в лечении.

Комментарий. Доза дексаметазона была снижена до 20 мг в неделю, т. к. больная достигла возраста 75 лет.

В июне 2017 г. началось дальнейшее прогрессирование ММ. Терапия помалидомидом была прекращена. Предпринимались попытки сдерживания процесса бортезомибом, мелфаланом, бендамустином. Однако опухолевый процесс прогрессировал, и в декабре 2017 г. больная умерла.

Заключение

Применение помалидомида привело к стабилизации заболевания и позволило продлить жизнь пациентки в пожилом возрасте (75 лет) с тяжелой сопутствующей патологией (пароксизмальная форма мерцательной аритмии, тяжелое течение гипертонической болезни, терминальная стадия почечной недостаточности) на 1,5 года. Переносимость терапии оценена как хорошая. Важно отметить, что лечение проводилось амбулаторно и за весь период терапии не потребовалось госпитализации. Очень удобна для применения пероральная форма препарата, позволяющая избегать дополнительных инъекций, что важно для тяжелобольных пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПОМАЛИДОМИДА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

1. Режим дозирования

Помалидомид назначают в стартовой дозе 4 мг внутрь с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания. Дексаметазон применяют в дозе 40 мг внутрь 1 раз в неделю. Пациентам в возрасте старше 75 лет дексаметазон рекомендован в дозе 20 мг в неделю [13]. На программном гемодиализе все препараты больной принимает после процедуры. В зависимости от выраженности цитопении в процессе терапии возможна редукция дозы помалидомида. При этом не рекомендуется назначать помалидомид в дозах менее 1 мг [13]. Показатели крови необходимо контролировать каждые 1–2 нед. в течение первых 8 нед. терапии, далее — ежемесячно.

2. Нежелательные явления и их коррекция [13]

Нейтропения. Перед началом терапии абсолютное число нейтрофилов должно быть более 1×10^9 /л. В течение первых 2 мес. терапии общий анализ крови рекомендуется выполнять каждые 1–2 нед. При снижении абсолютного числа нейтрофилов в процессе терапии менее $0,5 \times 10^9$ /л необходимо добавление Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг в течение 3 дней. В последующем назначают Г-КСФ с 22-го по 24-й день каждого 28-дневного цикла. В случае развития фебрильной нейтропении терапию помалидомидом прерывают и добавляют Г-КСФ. После восстановления абсолютного числа нейтрофилов выше 1×10^9 /л возобновляют терапию с редукцией дозы помалидомида на 1 мг меньше предыдущей.

Тромбоцитопения. Перед началом терапии число тромбоцитов должно быть более 75×10^9 /л (если менее 50 % ядросодержащих клеток костного мозга составляют плазмциты) или более 30×10^9 /л (если плазмциты составляют более 50 % ядросодержащих клеток костного мозга). При количестве тромбоцитов ниже пороговых уровней проведение терапии возможно только при заместительных трансфузиях тромбоконцентрата. Терапия помалидомидом прекращается при снижении числа тромбоцитов до 25×10^9 /л. При повышении числа тромбоцитов до 50×10^9 /л лечение возобновляется в дозе помалидомида на 1 мг меньше предыдущей.

Инфекционные осложнения. Рекомендована вакцинация от пневмококковой инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа. В первые 3 мес. терапии показана профилактика антибактериальными препаратами. У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений профилактическое назначение антибактериальных препаратов допустимо на протяжении всего периода лечения. Возможно применение сульфаметоксазола/триметоприма, амоксициллина, фторхинолонов (ноर्फлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Ципрофлоксацин и энноксацин применять не рекомендуется, т. к., будучи сильными ингибиторами CYP1A2, эти препараты

могут усиливать действие помалидомида и риск нежелательных явлений. При развитии инфекционных осложнений терапию помалидомидом следует прекратить до стабилизации состояния пациента. Важным в профилактике инфекционных осложнений является тщательный мониторинг количества нейтрофилов, применение при необходимости Г-КСФ, своевременная коррекция дозы.

Тромботические осложнения. Частота тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии у пациентов, получающих терапию помалидомидом и дексаметазоном с профилактикой аспирином, составляет 2–4 % [5, 6]. Выбор метода профилактики тромботических осложнений основан на оценке факторов риска. К факторам риска, связанным с проводимой терапией, относят высокие дозы дексаметазона, доксорубин, рекомбинантный эритропоэтин. Факторы риска, относящиеся к пациенту, — ожирение, тромбозы глубоких вен или тромбоз легочной артерии в анамнезе, наличие центрального венозного катетера или водителя ритма, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, сахарный диабет, инфекция, иммобилизация, хирургические вмешательства. При наличии хотя бы одного фактора риска рекомендован низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах. При отсутствии факторов риска назначают аспирин. Поскольку почечная недостаточность относится к факторам риска, то всем больным необходима профилактика тромбозов низкомолекулярным гепарином. Риск тромботических осложнений наиболее высок в первые 4 мес. терапии. В последующем мероприятия по профилактике тромбозов могут быть пересмотрены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность и профиль безопасности помалидомида не зависят от наличия и степени тяжести ПН. Пациентам с нарушением функции почек препарат назначают в полной дозе 4 мг. Снижение дозы помалидомида может быть необходимо в случае возникновения гематологической токсичности. Во время терапии помалидомидом важен тщательный мониторинг показателей крови, при необходимости — трансфузии компонентов крови, применение Г-КСФ. Использование помалидомида при РРММ позволяет продлить жизнь пациентам при хорошей переносимости лечения и удобном применении.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.Г. Рехтина.

Сбор и обработка данных: И.Г. Рехтина, М.В. Нарейко.

Предоставление материалов исследования: И.Г. Рехтина, М.В. Нарейко.

Анализ и интерпретация данных: И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева.

Подготовка рукописи: И.Г. Рехтина.

Окончательное одобрение рукописи: Л.П. Менделеева.

Административная поддержка: Л.П. Менделеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qian Y, Bhowmik D, Bond C, et al. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States. *Cancer Med.* 2017;6(7):1523–30. doi: 10.1002/cam4.1075.
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1, прил. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.2).
3. [Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1, Suppl 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.2). (In Russ)]
4. Имновид® (инструкция по медицинскому применению). Будри, Швейцария: Celgene International, Sarl. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/imnovid__44356. Ссылка активна на 30.06.2018. [Imnovid® (package insert). Boudry, Switzerland: Celgene International, Sarl. Available from: https://www.vidal.ru/drugs/imnovid__44356. (accessed 30.06.2018) (In Russ)]
5. 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.
6. 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-2014-04-566661.
7. 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 randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–66. doi: 10.1016/S1473-0245(13)70380-2.
8. Siegel DS, Weisel KC, Dimopoulos MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and moderate renal impairment: a pooled analysis of three clinical trials. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(12):2833–8. doi: 10.1080/10428194.2016.1177181.
9. Matous J, Siegel DS, Lonial S, et al. A Phase 1 Study of the Pharmacokinetics (PK) and Safety of Pomalidomide + Low Dose Dexamethasone (POM+LODEX) in Patients (PTS) With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Renal Impairment (RI). *Clin Lymph Myel Leuk.* 2015;15:e265. doi: 10.1016/j.cml.2015.07.557.
10. Sonneveld P, Dimopoulos M, Ramasamy K, et al. Treatment (Tx) With Pomalidomide (POM) and Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients (Pts) With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Renal Impairment (RI) Including Those on Dialysis. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2015;15:e265. doi: 10.1016/j.cml.2015.07.556.
11. Weisel K, Dimopoulos M, Van de Donk N, et al. Phase 2 Multicenter Study of Pomalidomide (POM) Plus Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Renal Impairment (RI): An Updated Safety Analysis. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2017;17(1):e145. doi: 10.1016/j.cml.2017.03.261.
12. Sonneveld P, Weisel K, Van de Donk N et al. MM-013 phase 2 multicenter study of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with RRMM and renal impairment. 22nd Congress of the European Hematology Association (EHA). 2017. Abstract P343.
13. 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 Adv Appl.* 2017;9:133–45. doi: 10.2147/CPAA.S144606.
14. Dimopoulos M, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(8):1573–85. doi: 10.1038/leu.2014.60.