



Институт биоорганической химии  
Национальной академии наук Беларуси



Научно-производственный центр «ХимФармСинтез»

# ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЦИТАБИНА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Руководитель группы фармакологического надзора и клинических испытаний, уполномоченное лицо по фармаконадзору НПЦ «ХимФармСинтез», к.б.н.

*Понтелева Ирина Васильевна*

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ДЕЦИТАБИНА

США (2006 г.)

<http://www.accessdata.fda.gov/>

Республика Беларусь (2014 г.)

<http://www.rceth.by/>

МДС (включая *de novo* и вторичный) всех типов FAB-классификации (рефрактерная анемия (РА), РА с кольцевыми сидеробластами, РА с избытком бластов, РА с избытком бластов в трансформации и хронический миелоцитарный лейкоз) у пациентов с промежуточным-1, -2 и высоким риском по прогностической шкале IPSS

Страны Евросоюза (2012 г.)

<http://www.ema.europa.eu/>

впервые диагностированный *de novo* или вторичный острый миелолейкоз (ОМЛ) (согласно классификации ВОЗ) у пациентов, которым не подходит стандартная индукционная терапия

Республика Казахстан (2014 г.)

<http://www.dari.kz/>

Российская Федерация (2009 г.)

<http://grls.rosminzdrav.ru>

МДС всех типов у ранее леченых или не леченых пациентов впервые диагностированный первичный или вторичный ОМЛ (согласно классификации ВОЗ) у пациентов, которым не подходит стандартная индукционная терапия

# РОЛЬ ГИПЕРМЕТИЛИРОВАНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

здоровые клетки



опухолевые клетки (МДС)

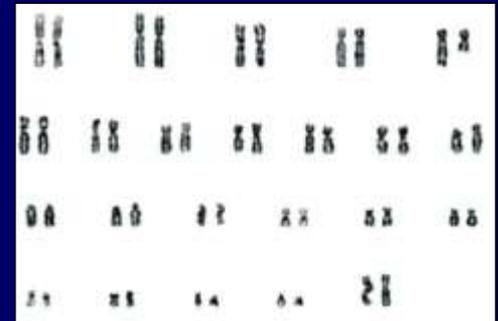
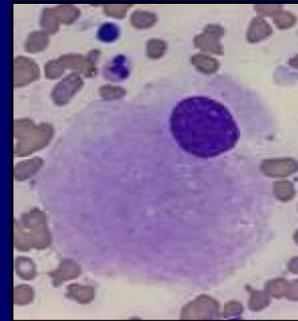
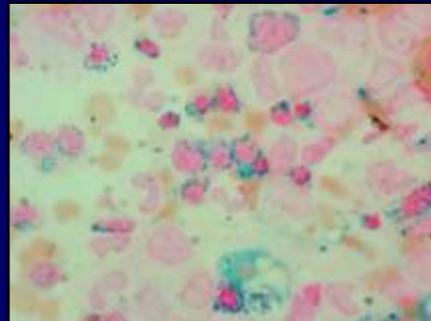
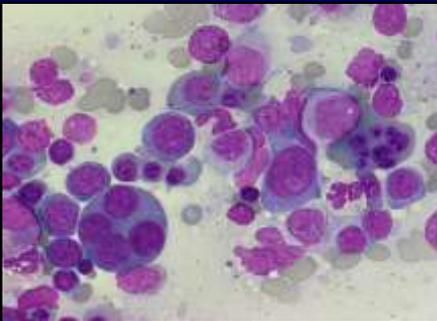


воздействие гипометилирующих препаратов – ДЕЦИТАБИН, АЗАЦИТИДИН



# МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

- ◆ группа клональных заболеваний, характеризующихся:
  - наличием клональных цитогенетических аномалий;
  - дисплазией в костном мозге (неэффективность гемопоэза);
  - цитопенией в периферической крови;
  - тенденцией к прогрессированию в ОМЛ.



- ◆ ежегодная заболеваемость МДС – 3-4 / 100 000



# ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МДС В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ<sup>5</sup>



## ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ МДС

восстановление гематологических показателей

уменьшение тяжести клинических проявлений

снижение потребности в переливаниях компонентов крови

снижение риска трансформации в ОМЛ

улучшение качества жизни пациентов

увеличение общей выживаемости



## ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СТРАТЕГИЮ ЛЕЧЕНИЯ МДС

**морфологический  
вариант МДС**

**прогностическая  
группа**



**возраст пациента**

**общее состояние  
пациента**

# АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ МДС\*

промежуточный-1 риск

анемия тромбоцитопения, нейтропения



леналидомид  
стимуляторы  
эритропоэза Г-КСФ  
иммуносупрессивная  
терапия



рецидив



промежуточный-2 / высокий риск

ТГСК выполнима

ТГСК невыполнима

донор+

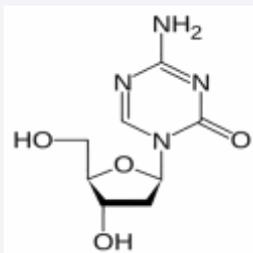


донор -

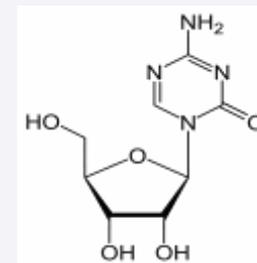
аллогенная трансплантация  
гемопозитических стволовых  
клеток



## ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ



**ДЕЦИТАБИН**  
**АЗАЦИТИДИН**



\* – рекомендации Национальной онкологической сети (NCCN), 2012



# Институт биоорганической химии НАН Беларуси НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР «ХИМФАРМСИНТЕЗ»





## ДЕЦИТАБИН

лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, 50 мг (Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»)



**Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения генерического препарата Децитабин в терапии пациентов с миелодиспластическим синдромом**

### КЛИНИЧЕСКИЕ БАЗЫ:

- УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска»
- УЗ «Могилевская областная больница»
- РНПЦ «Радиационной медицины и экологии человека»
- УЗ «Брестская областная больница»
- УЗ «Гродненская областная клиническая больница»
- УЗ «Витебская областная клиническая больница»
- УЗ «Минская областная клиническая больница»



# ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ



## ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

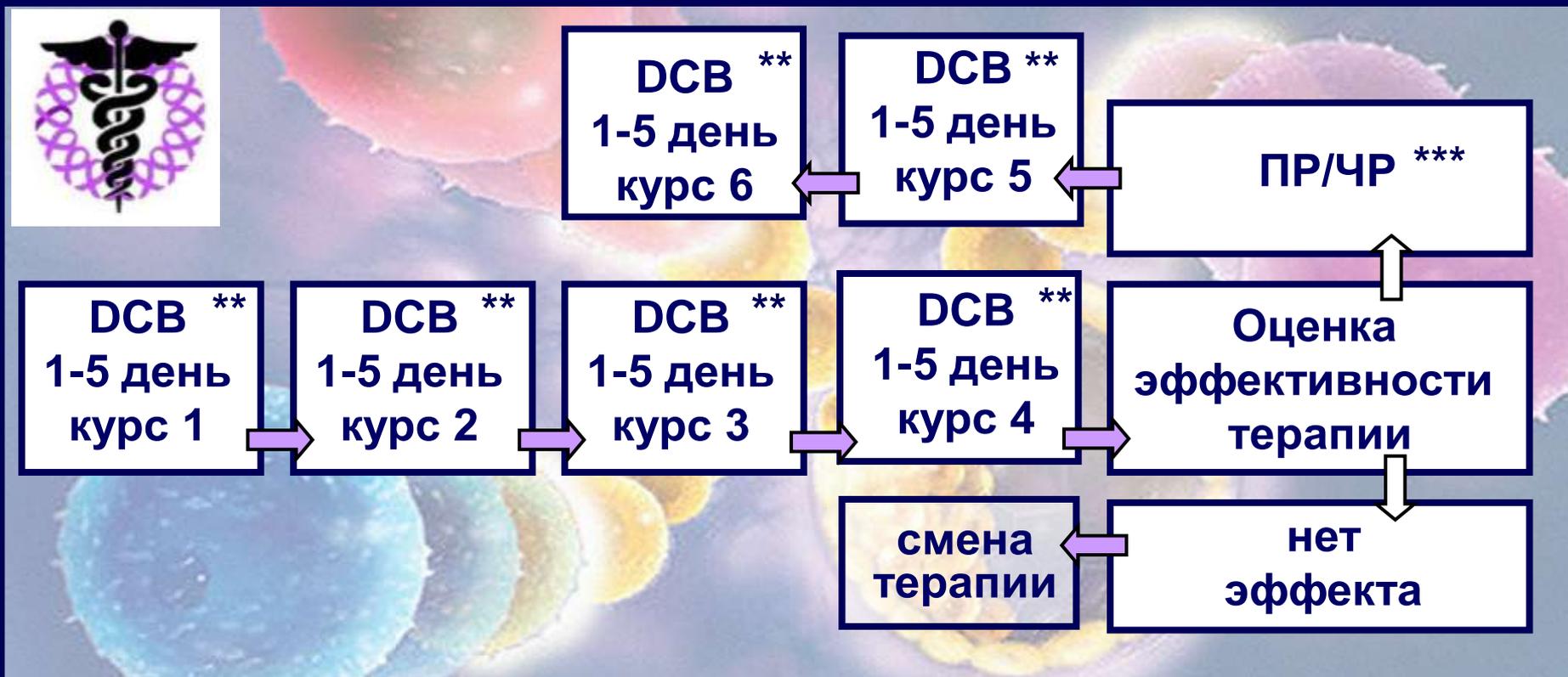


- Возраст пациентов 18-75 лет
- Верифицированный диагноз МДС (ВОЗ, 2008г.)
- Принадлежность к группе промежуточного и высокого риска (шкала WPSS)

## ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ

- Предшествующее лечение децитабином, цитарабином
- Выраженные нарушения функции печени и почек
- Тяжелое общее состояние
- Фебрильная нейтропения
- Трансформация в ОМЛ
- ТГСК < 3 мес. до включения в КИ /наличие реакции трансплантат против хозяина

# СХЕМА ТЕРАПИИ ДЕЦИТАБИНОМ (DCB) \*



\* – Децитабин (DCB), 20 мг/м<sup>2</sup>, в/в инфузия; длительность курса – 35 2 дней.

\*\* – Контроль токсичности: нейтрофилы  $\geq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  
тромбоциты  $\geq 30 \cdot 10^9/\text{л}$ .

\*\*\* – ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия.



## ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

$$\text{Общий процент ремиссии} = \frac{\text{число пациентов с ПР} + \text{число пациентов с ЧР}}{\text{общее число включенных в оценку пациентов}}$$

## ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

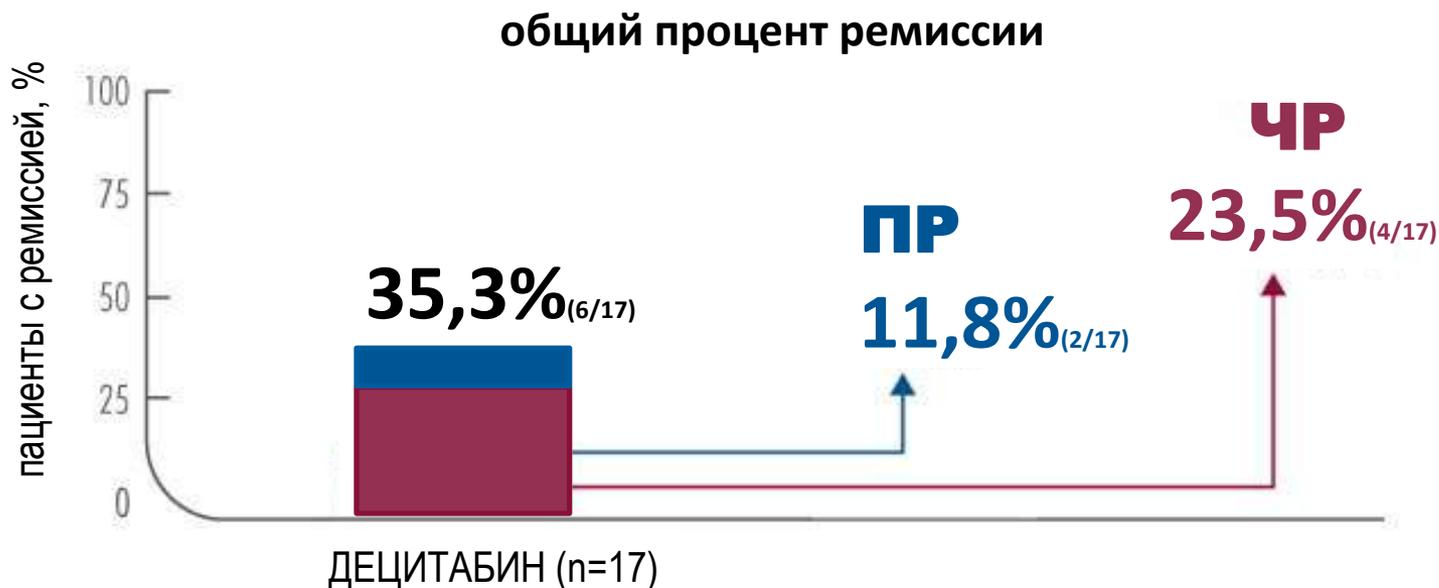
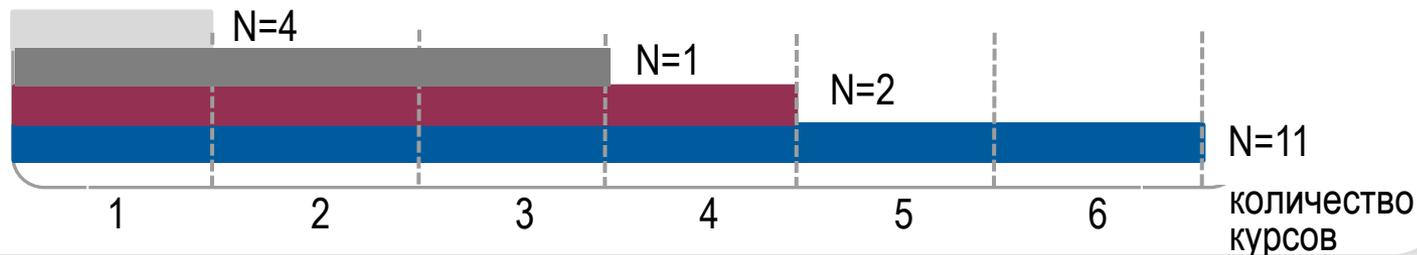
- Доля пациентов с ПР, доля пациентов с ЧР.
- Длительность ремиссии и общая выживаемость в течение 1/2 года после окончания терапии ЛС ДЕЦИТАБИН.
- Характер, частота и выраженность нежелательных реакций при применении ЛС ДЕЦИТАБИН \*.

\* - оцениваются по критериям токсичности NCI-CTC (National Cancer Institute).

# ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ. ВАРИАНТЫ МДС

Число включенных пациентов	18
Возраст, лет (Mean, Stand. Dev.)	56,9 (7,3)
Время с момента установления диагноза (до включения пациента) (Me, P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), дни	27,5 (10;60)
Пол:	10 8
	♀ ♂
Морфологический вариант МДС (ВОЗ, 2008), абс.:	
рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (РЦОД)	1
рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	3
рефрактерная анемия с избытком бластов, тип 1 (РАИБ-1)	5
рефрактерная анемия с избытком бластов, тип 2 (РАИБ-2)	9
Категория риска (по шкале WPSS), абс.:	
промежуточный	7
высокий	11
Характер цитопении, абс.:	
одноростковая	5
двухростковая	6
трехростковая	7

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



ПР – полная ремиссия – полная нормализация состава костного мозга и периферической крови.

ЧР – частичная ремиссия – восстановление показателей крови  $\geq 50\%$  от исходных, отсутствие зависимости от трансфузий компонентов крови, снижение количества бластов  $> 50\%$  от исходного.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количество курсов терапии (Me, P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	6 (4; 6)
Общий процент ремиссии (ПР+ПР <sub>т</sub> ), абс. (%)	2 (11,8)
Доля пациентов с ПР+ЧР, абс. (%)	6 (35,3)
Доля пациентов с ПР+ЧР+ КМ ремиссией, абс. (%)	10 (58,8)
Доля пациентов с ПР, абс. (%)	2 (11,8)
Доля пациентов с ПР <sub>т</sub> , абс. (%)	0 (0,0)
Доля пациентов с ЧР, абс. (%)	4 (23,5)
Доля пациентов с КМ ремиссией (практическое достижение ЧР), абс. (%)	4 (23,5)
Доля пациентов со стабилизацией заболевания (СЗ), абс. (%)	1 (5,9)
Доля досрочно выбывших из исследования пациентов, абс. (%), из них по причине:	11 (64,7)
желание пациента, абс.	2
отсутствие ответа на лечение, абс.	1
ПЗ после достигнутой ремиссии (ПР, ПР <sub>т</sub> , ЧР, КМ ремиссия), абс.	5
ПЗ при недостигнутой ремиссии (ПР, ПР <sub>т</sub> , ЧР, КМ ремиссия), абс.	3
Доля пациентов, не включенных в оценку эффективности, абс.	1

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Эффективность ЛС Дакоген при лечении пациентов с МДС. Результаты клинического исследования CR014785 (2008-2013)<sup>1</sup>

Measure Type	Primary
Measure Title	Percentage of Participants With Response
Measure Description	Percentage of participants with response: complete response (CR) or partial response (PR) maturation of all cell lines and persistent dysplasia was noted in peripheral blood hemoglobi abnormal before treatment except: bone marrow blasts decreased by $\geq 50\%$ over pre-treat

### Reporting Groups

	Description
Decitabine	Decitabine 20 milligram per square meter (mg per m <sup>2</sup> ) will be administered intravenous (into a vein) or continued until disease progression or unacceptable toxicity.

### Measured Values

	Decitabine
Participants Analyzed [Units: Participants]	34
Percentage of Participants With Response [Units: Percentage of Participants]	23.5

### Participant Flow: Overall Study

	Decitabine
STARTED	37
COMPLETED	16
NOT COMPLETED	21
Objective disease progression	7
Physician Decision	5
Withdrawal by Subject	1
Death	6
Adverse Event	2

<sup>1</sup>ClinicalTrials.gov/ An Efficacy and Safety Study of Decitabine in Participants With Myelodysplastic Syndrome (MDS)/NCT00744757

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Анализ частоты ремиссий в группах пациентов с МДС промежуточного и высокого риска согласно классификации WPSS

Прогностическая группа, n	Частота ПР+ЧР в подгруппах, абс.(%)	
	Есть эффект	Нет эффекта
Промежуточный (n=6)	3 (50,0)	3 (50,0)
Высокий (n=11)	3 (27,3)	8 (72,7)
Всего (n=17)	6 (32,3)	11 (64,7)

### Зависимость эффективности Дакогена и поддерживающей терапии от принадлежности к прогностической группе пациентов с МДС<sup>2</sup>

Степень риска по IPSS	Дакоген		Поддерживающая терапия	
	Общий уровень ответа (ПО+ЧО)	Медиана времени до перехода в ОМЛ или смерти (дни)	Общий уровень Ответа (ПО + ЧО)	Медиана времени до перехода в ОМЛ или смерти (дни)
Все больные	15/89 (17%)	340	0/81	219
Промежуточный-2 и высокий	11/61 (18%)	335	0/57	189
Промежуточный-2	8/38 (21%)	371	0/36	263
Высокий	3/23 (13%)	260	0/21	79

<sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Дакоген®(утв. МЗ РБ 18.11.2014 г., регистрационный номер: НД РБ 7515-2014) // Код доступа: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/9072\\_09\\_12\\_14\\_14\\_i.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/9072_09_12_14_14_i.pdf).

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕЦИТАБИНОМ

Описание нежелательного явления (НЯ)	Частота НЯ Grade 1-2 , абс.	Частота НЯ Grade 3-4, абс.
<u>Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:</u>		
анемический синдром	0	3
тромбоцитопения	0	3
агранулоцитоз	0	1
<u>Изменения лабораторных показателей:</u>		
гипербилирубинемия	1	0
повышение уровня АЛТ	1	0
повышение уровня АСТ	1	0

# ВЫВОДЫ



1. Использование в первой линии терапии препаратом Децитабин (Институт биоорганической химии НАН Беларуси) демонстрирует эффективность у пациентов с МДС, что клинически проявляется:

восстановлением гематологических показателей

снижением потребности в переливаниях компонентов крови

снижением тяжести клинических проявлений

снижением риска трансформации в ОМЛ



2. Результаты исследования свидетельствуют о приемлемой переносимости лекарственного средства Децитабин. Профиль безопасности Децитабина согласуется с данными об оригинальном лекарственном средстве. У испытуемых имели место только ожидаемые нежелательные явления, характер и выраженность проявления которых согласуется с имеющейся информацией о децитабине.

# МЕРЫ МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ

Важный идентифицированный риск	Методы минимизации рисков <sup>8</sup>
<p><u>Миелосупрессия нейтропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения</u></p> <p><u>Фебрильная нейтропения</u></p>	<p>Рутинные методы фармаконадзора.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулярно проводить общий анализ крови (ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов (ИМП, «Особые указания»)</li> <li>• При необходимости при наличии миелосупрессии (тяжелые осложнения миелосупрессии, длительная миелосупрессия, ПСС – возможная) следует приостановить/прекратить применение Децитабина (ИМП, «Особые указания», «Способ применения и дозы»)</li> <li>• Проводить сопутствующую терапию:  <u>нейтропения</u>: профилактическое назначение антибиотиков и/или колониестимулирующих факторов при нейтропении, в/в противомикробная терапия, интенсивная поддерживающая терапия при инфекциях;  <u>анемия, тромбоцитопения</u>: заместительная терапия (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат) (ИМП, «Способ применения и дозы»).</li> </ul>
<p>Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции)</p>	<p>Рутинные методы фармаконадзора.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Децитабин противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к децитабину или вспомогательным компонентам (ИМП, «Противопоказания»)</li> </ul>

# МЕРЫ МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ

Важный идентифицированный риск	Методы минимизации рисков
<u>Пневмония</u> <u>Сепсис/септический шок</u> <u>Инфекции мочеполового тракта</u> <u>Другие инфекции (синусит)</u>	<p>Рутинные методы фармаконадзора.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Регулярно проводить ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов (ИМП, «Особые указания»)</li><li>• При наличии миелосупрессии и ее осложнений (н-р, пневмонии, сепсиса/септического шока, инфекций мочеполового тракта) следует приостановить/прекратить применение Децитабина (ИМП, «Особые указания», «Способ применения и дозы»)</li><li>• Проводить сопутствующую терапию, описанную для миелосупрессии (ИМП, «Способ применения и дозы»).</li></ul>
<u>Кровотечения</u>	<p>Рутинные методы фармаконадзора.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Регулярно проводить ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов (ИМП, «Особые указания»)</li><li>• При наличии миелосупрессии и ее осложнений (н-р, кровотечений) следует приостановить/прекратить применение Децитабина (ИМП, «Особые указания», «Способ применения и дозы»)</li><li>• Проводить сопутствующую терапию (заместительная терапия при анемии, тромбоцитопении) (ИМП, «Способ применения и дозы»).</li></ul>



## ИНСТИТУТ БИОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН БЕЛАРУСИ ВЫРАЖАЕТ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТЬ:

- Республиканский центр гематологии и пересадки костного мозга УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска», отделение гематологии №3
- УЗ «Минская областная клиническая больница», отделение гематологии
- УЗ «Могилевская областная больница», отделение гематологии
- РНПЦ «Радиационной медицины и экологии человека», отделение гематологии для взрослых
- УЗ «Брестская областная больница», отделение гематологии
- УЗ «Витебская областная клиническая больница»





**ИНСТИТУТ  
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
НАН БЕЛАРУСИ**

# **Благодарю за внимание!**

**Государственное научное учреждение «Институт  
биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»**

**НПЦ «ХимФармСинтез»**

**тел.: +375 17 265 06 11, +375 17 265 09 12**

**e-mail: [www.iboch.bas-net.by](http://www.iboch.bas-net.by)**

**220141 Республика Беларусь, г. Минск,**

**ул. Академика В.Ф.Купревича, д.5, корп.2**

# ДОПОЛНЕНИЕ 1

## RESPONSES DEFINED BY IWG 2000 CRITERIA<sup>1</sup>

<b>Complete response (CR) ≥8 weeks</b>	<b>Bone marrow</b>	<b>On repeat aspirates:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;5% myeloblasts</li><li>• No dysplastic changes</li></ul>
	<b>Peripheral blood</b>	<b>In all samples during response:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hgb &gt;11 g/dL (no transfusions or erythropoietin)</li><li>• ANC ≥1500/μL (no growth factor)</li><li>• Platelets ≥100,000/μL (no thrombopoietic agent)</li><li>• No blasts and no dysplasia</li></ul>
<b>Partial response (PR) ≥8 weeks</b>	<b>Bone marrow</b>	<b>On repeat aspirates:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ≥50% decrease in blasts over pretreatment values</li></ul> OR <ul style="list-style-type: none"><li>• Improvement to a less advanced MDS FAB classification</li></ul>
	<b>Peripheral blood</b>	<b>Same as for CR</b>

**Полная ремиссия** – полная нормализация состава КМ и ПК.

**Частичная ремиссия** – восстановление показателей ПК более 50% от исходных, отсутствие зависимости от трансфузий компонентов крови, уменьшение количества бластов более 50% от исходного.

**Костномозговая ремиссия** – уменьшение бластов до уровня < 5% без нормализации показателей ПК.

### МДС

#### низкий риск

*низкий, промежуточный-1  
риск по IPSS*

поддерживающая терапия:

- трансфузии эритроцитарной массы
- применение хелаторов Fe (дефероксамин)
- трансфузии тромбоконцентрата
- профилактический прием а/б и противогрибковых препаратов

терапия низкой интенсивности:

- эритропоэтин
- филграстим (Г-КСФ)
- иммуносупрессивная терапия  
(антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А)

#### высокий риск

*промежуточный-2, высокий  
риск по IPSS*

терапия низкой интенсивности:

- эпигенетическая терапия  
(децитабин)
- мелфалан

терапия высокой интенсивности:

- индукционная терапия для ОМЛ  
(цитозар + антрациклины,  
флударабин, этопозид,  
топотекан).
- высокодозная ХТ + аллоТГСК

## ДОПОЛНЕНИЕ 3

### 11.3.3. Критерии клинико-гематологического ответа при лечении первичных МДС

Категории	Критерии
Полная ремиссия	В костном мозге $\leq 5\%$ бластов, нормальное созревание всех клеточных линий, возможно наличие морфологических признаков дисплазии В периферической крови: Hb $\geq 110$ г/л, тромбоциты $\geq 100 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 1,0 \cdot 10^9$ /л, нет бластных клеток
Частичная ремиссия	Критерии полной ремиссии, при этом количество бластных клеток в костном мозге $> 5\%$ , но уменьшено на $\geq 50\%$ относительно первоначального значения Клеточность и морфология значения не имеют
Стабилизация	Отсутствие клинических и лабораторных признаков прогрессирования в течение $\geq 8$ недель
Прогрессирование заболевания	Увеличение количества бластных клеток в костном мозге на $\geq 50\%$ и любой из следующих критериев: снижение на $\geq 50\%$ от максимально достигнутого во время лечения количества гранулоцитов или тромбоцитов, а также Hb на $\geq 20$ г/л или наличие трансфузионной зависимости
Отсутствие ответа на лечение	Летальный исход во время лечения или прогрессирование заболевания, характеризующееся углублением цитопении, увеличением процента бластных клеток в костном мозге, трансформацией в более неблагоприятный вариант МДС или острый лейкоз
Рецидив после полной или частичной ремиссии	Любой признак из следующих: повышение количества бластных клеток в костном мозге на $\geq 50\%$ от минимального во время ремиссии, уменьшение абсолютного числа гранулоцитов, тромбоцитов, снижение концентрации Hb на $\geq 15$ г/л или появление трансфузионной зависимости

## ДОПОЛНЕНИЕ 4

Для оценки результатов лечения больных с рецидивами и рефрактерностью ММ используют критерии, разработанные Европейской группой пересадки крови и костного мозга (European Group for Blood and Bone Marrow Transplant, EBMT).

Ответ	Критерии оценки ответа
Полная ремиссия (ПР)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\leq 5\%</math> плазматических клеток при нормальной морфологии в пунктате КМ, полученного через <math>\geq 1</math> мес после завершения курса химиотерапии;</li> <li>2. отсутствие М-белка в сыворотке и/или моче;</li> <li>3. нет увеличения или появления новых очагов лизиса в костях (наличие компрессионных переломов не исключает возможность установить ПР);</li> <li>4. нет плазмоцитомы и экстрамедуллярных очагов.</li> </ol>
Почти полная ремиссия (пПР)	Все критерии, характерные для ПР, но М-протеин в сыворотке или моче выявляется с помощью метода иммунофиксации
Строгая полная ремиссия (сПР)	ПР, а также нормальное соотношение свободных легких цепей (FLC 0,26–1,65) и отсутствие плазматических клеток в костном мозге, подтвержденное с помощью 2–4-цветной проточной цитометрией
Очень хорошая ЧР (охЧР)	снижение парапротеина в сыворотке на $\geq 90\%$ , а также в суточной моче $< 100$ мг
Частичная ремиссия (ЧР)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. снижение сывороточного М-белка <math>\geq 50\%</math></li> <li>2. при протеинурии Бенс-Джонса: снижение экскреции легких цепей в суточной моче <math>\geq 90\%</math> (<math>&lt; 200</math> мг/сут). <i>Если эти показатели невозможно измерить, то снижение соотношения FLC <math>\geq 50\%</math>, если это невозможно, то снижение плазматических клеток в костном мозге <math>\geq 50\%</math>, тогда как исходно их было более <math>30\%</math>.</i></li> <li>3. уменьшение размера мягкотканых плазмоцитом <math>\geq 50\%</math> (физикальное, рентгенологическое исследование костей скелета).</li> <li>4. стабилизация остеодеструктивного процесса (наличие компрессионных переломов не исключает возможность установления ЧР).</li> </ol>

## ДОПОЛНЕНИЕ 4

<p>Минимальный ответ (критерии ЕВМТ)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. снижение парапротеина в сыворотке на 25–49 % и М-протеина в суточной моче на 50–89 %, но его количество все еще &gt; 200 мг/сут.</li> <li>2. при протеинурии Бенс-Джонса: уменьшение суточной экскреции легких цепей на 50-89 %, что превышает 200 мг/сут.</li> <li>3. нет увеличения размера и количества литических повреждений в костях (появление компрессионных переломов не исключает ответ) <i>дополнительно:</i> уменьшение мягкотканой плазмоцитомы на 25–49 % (если она выявлялась исходно).</li> </ol>
<p>Стабилизация заболевания (СЗ)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. несоответствие критериям МО и прогрессирования заболевания.</li> <li>2. стабилизация параметров болезни (включая число и размеры костных деструкций), отсутствие увеличения М-белка в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче на фоне не менее 3-х циклов терапии).</li> </ol>
<p>Прогрессирование заболевания (ПЗ, у пациентов у которых не получена ПР)</p>	<p>Наличие хотя бы 1 признака:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. увеличение уровня моноклонального иммуноглобулина &gt; 25 % в сыворотке (&gt; 5 г/л), в моче (&gt; 200 мг/сут).</li> <li>2. при протеинурии Бенс-Джонса: увеличение суточной экскреции легких цепей &gt; 25 % (&gt; 200 мг/сут).</li> <li>3. увеличение плазмноклеточной инфильтрации КМ по данным исследования пунктата/биоптата КМ &gt; 25 %.</li> <li>4. увеличение размеров существующих очагов остеолиза или мягкотканых плазмацитом.</li> <li>5. появлении новых очагов остеолиза или мягкотканых плазмацитом (компрессионные переломы не учитываются).</li> <li>6. появление гиперкальциемии (кальций сыворотки &gt; 11,5 мг/дл или &gt; 2,65 ммоль/л), не связанной с другой причиной.</li> </ol>

# ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ДЕЦИТАБИНА

- 1968 г. демонстрация потенциальной противолейкозной активности децитабина (Sorm, Vesely)
- 1979 г. децитабин вызывает индукцию клеточной дифференциации (P.A.Jones, S.M.Taylor)
- 1984 г. децитабин обладает большей противоопухолевой эффективностью, чем Ara-C с использованием перевиваемой линии L1210 (R.L. Momparler [et al.]

## Ингибирование роста и цитотоксические эффекты 5-AZA-CdR, Ara-C, 5-AZA-CR в отношении лейкемических клеток L1210<sup>1</sup>

Drug	Growth inhibition IC <sub>50</sub> *	Cytotoxicity LC <sub>50</sub> †
5-AZA-CdR	1 × 10 <sup>-8</sup> M	1 × 10 <sup>-7</sup> M
ARA-C	2 × 10 <sup>-8</sup> M	1 × 10 <sup>-6</sup> M

\*IC<sub>50</sub>, concentration (± 20%) which produces 50% inhibition of growth for 48 h exposure.

†LC<sub>50</sub>, concentration (± 20%) which produces 50% cell kill for 6 h exposure.

децитабин - 5-AZA-CdR, цитарабин - Ara-C; L1210 – перевиваемый штамм лимфолейкоза мышей (асцитный вариант)

<sup>1</sup>Comparison of the antileukemic activity of 5-AZA-2'-deoxycytidine, 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and 5-azacytidine against L1210 leukemia / Momparler RL, Momparler LF, Samson J. // Leuk Res. 1984;8(6):1043-9.

## Влияние 5-AZA-CdR и Ara-C на метилирование ДНК лейкозных клеток L1210 <sup>1</sup>

Drug	Concentration	5-methylcytosine* (%)	Inhibition (%)
none		4.26 ± 0.24†	0
5-AZA-CdR	10 <sup>-7</sup> M	2.07 ± 0.66	51
5-AZA-CdR	10 <sup>-6</sup> M	1.33 ± 0.72	69
5-AZA-CdR	10 <sup>-5</sup> M	1.07 ± 0.74	75
ARA-C	10 <sup>-7</sup> M	3.88 ± 0.21	9
ARA-C	10 <sup>-6</sup> M	4.54 ± 0.51	0
ARA-C	10 <sup>-5</sup> M	>10	0

## Влияние 5-AZA-CdR и Ara-C на выживаемость мышей CD2F<sub>1</sub> с L1210 лейкемией <sup>1</sup>

Drug	Total dose (mg/kg)	Survival time (days)	ILS (%)	60 day survivors‡	Lethal drug toxicity§
None		6.1 ± 0.5†	0	0/10	
5-AZA-CdR	5.0	24.6 ± 4.4	297	0/5	0/5
5-AZA-CdR	10.1	30.0 ± 6.7	384	0/5	0/5
5-AZA-CdR	20.6	48.0 ± 2.5	674	3/5	0/5
5-AZA-CdR	41.4	> 60		5/5	0/5
ARA-C	468.9	20.6 ± 5.3	232	0/5	0/5
ARA-C	969.4	25.4 ± 4.8	310	0/5	0/5
ARA-C	1442	21.6 ± 2.3	248	0/5	0/5
ARA-C	1995	30.3 ± 5.5	389	0/5	2/5

децитабин - 5-AZA-CdR, цитарабин - Ara-C; † - Mean±S.D., ‡ - доля мышей, выживших в течение 60 дней с момента прививания штамма L1210; § - доля мышей с летальным исходом в течение 10 дней с момента прививания штамма L1210; ILS – increase of life span; день 0 – прививание L1210, день 1 – произв-е цитозина

<sup>1</sup>Comparison of the antileukemic activity of 5-AZA-2'-deoxycytidine, 1-β-D-arabinofuranosylcytosine and 5-azacytidine against L1210 leukemia / Momparler RL, Momparler LF, Samson J. // Leuk Res. 1984;8(6):1043-9.

## Результаты многоцентрового исследования III фазы эффективности и безопасности децитабина (Dacogen) у пациентов с МДС промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска (D-0007)<sup>2</sup>

Parameter	Dacogen N=89	Supportive Care N=81
<b>Overall Response Rate (CR+PR)<sup>†</sup></b>	<b>15 (17%)**</b>	<b>0 (0%)</b>
Complete Response (CR)	8 (9%)	0 (0%)
Partial Response (PR)	7 (8%)	0 (0%)
<b>Duration of Response</b>		
Median time to (CR+PR) response - Days (range)	93 (55-272)	NA
Median Duration of (CR+PR) response - Days (range)	288 (116-388)	NA

\*\*p-value <0.001 from two-sided Fisher's Exact Test comparing Dacogen vs. Supportive Care.

<sup>†</sup>In the statistical analysis plan, a p-value of ≤ 0.024 was required to achieve statistical significance.

15 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой инфузии, каждые 8 ч в течение 3 последовательных дней каждые 6 недель

## Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности децитабина у пациентов с МДС промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска<sup>2</sup>

Parameter	Dacogen N=99
<b>Overall Response Rate (CR+PR)</b>	<b>16 (16%)</b>
Complete Response (CR)	15 (15%)
Partial Response (PR)	1 (1%)
<b>Duration of Response</b>	
Median time to (CR+PR) response - Days (range)	162 (50-267)
Median Duration of (CR+PR) response - Days (range)	443 (72-722+)
+ indicates censored observation	

20 мг/м<sup>2</sup> в виде 1-часовой инфузии в течение 5 последовательных дней каждые 4 недели

## Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести, зарегистрированные при использовании децитабина (Dacogen) у $\geq 5\%$ пациентов с МДС (N=99) в исследовании ADOPT<sup>3</sup>

GRADE 3/4 ADVERSE EVENTS $\geq 5\%$ INCIDENCE ADOPT SINGLE-ARM TRIAL	
	(N=99)
Neutropenia	37%
Thrombocytopenia	24%
Anemia	22%
Febrile neutropenia	17%
Pneumonia	13%
Fatigue	12%
Dyspnea	8%
Staphylococcal bacteremia	7%
Asthenia	5%
Leukopenia	5%
Pancytopenia	5%

20 мг/м<sup>2</sup> в виде 1-часовой инфузии в течение 5 последовательных дней каждые 4 недели

## Результаты многоцентрового исследования III фазы (DASO-016) эффективности и безопасности децитабина у пациентов с острым миелолейкоза (ОМЛ) по классификации ВОЗ <sup>4</sup>

Outcomes	Dacogen n = 242	TC (combined group) n = 243	p-value
CR + CRp	43 (17.8%)	19 (7.8%)	0.0011
	OR = 2.5 (1.40, 4.78) <sup>b</sup>		
CR	38 (15.7%)	18 (7.4%)	-
EFS <sup>a</sup>	3.5 (2.5, 4.1) <sup>b</sup>	2.1 (1.9, 2.8) <sup>b</sup>	0.0025
	HR = 0.75 (0.62, 0.90) <sup>b</sup>		
PFS <sup>a</sup>	3.7 (2.7, 4.6) <sup>b</sup>	2.1 (1.9, 3.1) <sup>b</sup>	0.0031
	HR = 0.75 (0.62, 0.91) <sup>b</sup>		

CR = complete remission; CRp = complete remission with incomplete platelet recovery, EFS = event-free survival, PFS = progression-free survival, OR = odds ratio, HR = hazard ratio  
 - = Not evaluable  
<sup>a</sup> Reported as median months  
<sup>b</sup> 95% confidence intervals

Дакоген: 20 мг/м<sup>2</sup> в виде 1-часовой инфузии в течение 5 последовательных дней каждые 4 недели  
 ТС: лучшая сопроводительная терапия или цитарабин 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 10 последовательных дней каждые 4 недели

<sup>4</sup>Summary of product characteristics. Dacogen. <http://www.ema.europa.eu>