

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИНИН
АЛДЫНДАГЫ ДАРЫ КАРАЖАТТАРЫ
ЖАНА МЕДИЦИНАЛЫК БУЮМДАР
ДЕПАРТАМЕНТИ



ДЕПАРТАМЕНТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

720044, Кыргыз Республикасы
Бишкек ш., 3-линия көчөсү, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел. факс: (0312) 21-05-08,
E-mail: dlsmi@pharm.kg

720044, Кыргызская Республика
г. Бишкек, ул. 3-линия, 25
Тел: (0312) 21-92-86, тел. факс: (0312) 21-05-08,
E-mail: dlsmi@pharm.kg

17.05.2021 № 14-915/3

На № _____ от _____



Г

Л

Держателям регистрационных
удостоверений лекарственного средства
Бендамустин, зарегистрированных на
территории Кыргызской Республики
(согласно приложенному реестру)

**Внесение изменений в инструкцию по
медицинскому применению для
лекарственного средства Бендамустин**

**Повышенный риск развития немеланомного рака кожи и прогрессирующей
мультифокальной лейкоэнцефалопатии**

14.05.2021

В ходе проведения обзора и анализа доступных данных было установлено, что применение лекарственных препаратов, содержащих бендамустин, может повышать имеющийся риск развития немеланомного рака кожи, обусловленный основным заболеванием и возрастом пациента. При этом результаты двух опубликованных клинических исследований (*BRIGHT¹* и *GALLIUM²*) показали большее количество случаев развития немеланомного рака кожи у пациентов с лимфомой при использовании схем лечения, содержащих бендамустин, чем при применении других режимов терапии.

По результатам Европейского обзора данных по безопасности было рекомендовано дополнить Общую характеристику лекарственного препарата и Инструкцию по медицинскому применению (Листок-вкладыш) риском развития немеланомного рака кожи и рекомендациями по периодическому осмотру кожных покровов. В Инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) включена также информация о необходимости немедленного обращения пациента к врачу при появлении вызывающих беспокойство изменений на коже.

Кроме того, очень редко сообщалось о развитии ПМЛ при применении схем лечения, содержащих бендамустин. Несмотря на наличие сопутствующей терапии во всех описанных случаях, в большинстве случаев временная взаимосвязь с бендамустином подтверждена, а повышенный риск развития ПМЛ оценен как

0007053 *

вероятный. Данные риски включены в Общую характеристику лекарственного препарата, а Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) также дополнена информацией о признаках и симптомах ПМЛ.

В случае подозрения ПМЛ, лечение бендамустином следует приостановить до исключения ПМЛ. Обследование при подозрении ПМЛ включает выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и люмбальной пункции (исследование спинномозговой жидкости на наличие ДНК вируса Джона Каннингема).

Бендамустин - это противоопухолевый лекарственный препарат, одобренный для лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, неходжкинской лимфомой и множественной миеломой (см. раздел «Показания» Общей характеристики лекарственного препарата).

Немеланомный рак кожи – данные клинических исследований

Клиническое исследование *BRIGHT*, завершённое открытое рандомизированное в параллельных группах 3 фазы исследование терапии первой линии у пациентов с прогрессирующей индолентной неходжкинской лимфомой или лимфомой из клеток мантийной зоны¹. В ходе исследования оценивали исходы лечения у пациентов, получавших терапию бендамустином в комбинации с ритуксимабом, по сравнению с группой пациентов, получавших альтернативные схемы химиотерапии (*R-CHOP/R-CVP*³). В данном исследовании сообщалось о развитии плоскоклеточного рака или базальноклеточной карциномы у 14 из 221 пациента (6,3%), получавших бендамустин в комбинации с ритуксимабом, и у 5 из 215 пациентов (2,3%), получавших *R-CHOP/R-CVP*.

Клиническое исследование *GALLIUM* – открытое рандомизированное в параллельных группах исследование терапии ранее не леченной фолликулярной лимфомы (степень 1-3А, стадия заболевания III-IV)². В исследовании сравнивали исходы у пациентов, рандомизированных для получения обинутузумаба либо ритуксимаба в комбинации с химиотерапией, включающей бендамустин, или альтернативными схемами химиотерапии (*R-CHOP/R-CVP*).

В данном исследовании учитывались все злокачественные новообразования, возникшие более чем через 6 месяцев после первого приема исследуемого лекарственного препарата. Сообщалось о развитии базальноклеточного рака у 16 из 676 пациентов (2,4%), получавших бендамустин, по сравнению с 1 из 513 пациентов (0,19%), получавших *CHOP/CVP*. Также отмечался рост числа сообщений о случаях развития плоскоклеточной карциномы у пациентов, получавших бендамустин, тогда как у пациентов, получавших *CHOP/CVP*, не было зарегистрировано ни одного случая.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПЛМ)

Европейский обзор данных по безопасности также выявил увеличение числа случаев развития ПМЛ при применении терапии, содержащей бендамустин. Во всем мире с 7 января 2018 года по 6 января 2020 года было зарегистрировано 42 случая ПМЛ, 11 из которых закончились летальным исходом, по сравнению с 9 случаями, зарегистрированными в период с 7 января 2017 года по 6 января 2018 года. Во всех случаях развития ПМЛ сообщалось о наличии сопутствующей терапии, в

большинстве случаев пациенты одновременно с бендамустином получали ритуксимаб или обинутузумаб. Тем не менее, в большинстве случаев временная взаимосвязь с приемом бендамустина была подтверждена. В 31 случае терапия бендамустином была последней перед манифестацией заболевания.

Считается, что бендамустин способствует развитию ПМЛ. Известно, что применение бендамустина может привести к длительной лимфопении и снижению числа CD4-положительных Т-клеток. Этот эффект более выражен при применении бендамустина в комбинации с ритуксимабом.

Проект изменений в Общую характеристику лекарственного препарата

Раздел «Предостережения и особые указания»

Инфекции

Необходимо провести дифференциальную диагностику ПМЛ у пациентов с новыми или ухудшающимися неврологическими, когнитивными или поведенческими признаками и симптомами. В случае подозрения ПМЛ, следует провести соответствующее диагностическое обследование и приостановить применение бендамустина до исключения ПМЛ.

Немеланомный рак кожи

В клинических исследованиях у пациентов, получающих терапию, содержащую бендамустин, наблюдался повышенный риск развития немеланомного рака кожи (базально-клеточной и плоско-клеточной карциномы). Рекомендуется периодически обследовать кожные покровы пациента, особенно при наличии факторов риска развития рака кожи.

Заместитель директора

Ч.М. Мамбеталиева

Литература:

1. Flinn IW and others. First-Line Treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGH2 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* 2019; volume 37: pages 984–91.
2. Hiddemann W and others. Immunochemotherapy With Obinutuzumab Or Rituximab For Previously Untreated Follicular Lymphoma In The GALLIUM Study: Influence Of Chemotherapy On Efficacy And Safety. *Journal of Clinical Oncology* 2018; volume 36: pages 2395–404.
3. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP). Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP).
4. Bendamustine (Levact): increased risk of non-melanoma skin cancer and progressive multifocal encephalopathy (PML) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 24 March 2021 <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bendamustine>