

Министерство здравоохранения Российской Федерации

**ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЛИСТОК ПАЦИЕНТА
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИНДИВИДУАЛЬНОГО БИМЕДИЦИНСКОГО
КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА**

**«ANTI-CD19 CAR-T КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ АУТОЛОГИЧНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ»**

2026 г.

Вводная часть

CAR-T-клеточная терапия (Chimeric Antigen Receptor T-cells) представляет собой одну из наиболее перспективных и бурно развивающихся областей иммуноонкологии и генной терапии. Этот инновационный метод лечения основан на использовании собственных Т-лимфоцитов пациента, которые генетически модифицируются в лаборатории для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), способных распознавать опухолевые антигены. Возвращенные в организм пациента, эти «вооруженные» клетки приобретают способность эффективно распознавать и уничтожать злокачественные клетки, что открыло новую эру в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм онкологических заболеваний. Особую ценность эта терапия продемонстрировала при лечении В-клеточных злокачественных опухолей, например, рефрактерного острого лимфобластного лейкоза, где другие методы лечения оказались непродуктивными. Наиболее известными мишенями для CAR-T-клеток чаще всего являются антигены В-клеток при множественной миеломе и антиген В-клеток CD19 при различных рецидивирующих или рефрактерных В-клеточных лимфоидных опухолях, включая В-клеточные лейкозы и некоторые типы лимфом.

Постоянное или временное присутствие на поверхности иммунных клеток CAR придает им способность к активации, росту и дифференцировке при взаимодействии с опухолевыми клетками. Т-лимфоцит, экспрессирующий CAR — CAR-T-лимфоцит. CAR-T-лимфоциты — исторически первые и наиболее продвинутые формы медицинского применения CAR.

Первые клинические результаты терапии CAR-T-клетками были опубликованы в 2013 г. в описании клинического случая и были подтверждены в ряде клинических исследований. Применение данного вида лечения позволяет добиться клинко-гематологической ремиссии у 70-90% в течение 1 месяца после инфузии, при этом у 80% пациентов ремиссия сохраняется в течение 1 года после терапии. Показатели выживаемость пациентов через 1 год после лечения варьируют от 50% до 60%. Главными побочными эффектами, связанными с проведением данного вида терапии, являются снижение уровня В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемия. Ключевыми осложнениями являются развитие синдрома выброса цитокинов (СВЦ), синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными клетками (НТ), и длительное снижение показателей общего анализа крови. Тяжелые формы таких осложнений наблюдались почти в 50% случаев и в некоторых случаях приводили к смерти пациентов.

Окончательное решение о проведении клеточной терапии CAR-T будет решаться на Врачебной комиссии единогласным консенсусом. Оплата лечения проводится в рамках квоты по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи или на основании оказания платных услуг по добровольному согласию пациента. Терапевтический план будет основан на стратификации пациентов в зависимости от массы опухоли.

Какие процедуры будут проведены, если вы согласитесь на терапию иБМКП

Описание процедуры CAR-T-терапии.

Это метод лечения онкогематологических заболеваний, при котором собственные Т-лимфоциты пациента генетически модифицируют, чтобы они распознавали и уничтожали опухолевые клетки. Препарат для пациента — это индивидуальный биомедицинский клеточный продукт (далее иБМКП) из генетически изменённых Т-клеток, нацеленных на определённый антиген (мишень), например, CD19 при В-клеточных лимфомах.

Основные этапы получения CAR-T-препарата

1. Сбор Т-клеток. У вас берут образец крови (венозная кровь в пробирки с антикоагулянтом или с помощью афереза — технологии, которая позволяет разделить кровь на компоненты и получить определённое количество лимфоцитов).
2. Генетическая модификация. В лабораторных условиях в Т-лимфоциты встраивают химерный антигенный рецептор (CAR). Его внеклеточная часть — одноцепочечный переменный фрагмент антитела, который распознаёт определённый антиген на поверхности опухолевой клетки (например, CD19). Для модификации часто используют лентивирусный вектор.
3. Размножение модифицированных клеток. Получившиеся CAR-T-клетки культивируют и размножают *in vitro* в среде, обогащённой цитокинами.
4. Контроль качества. Проверяют безопасность и функциональность клеток перед введением пациенту.

Особенности проведения некоторых процедур, предусмотренных терапией

Подготовка пациента.

Перед введением CAR-T-клеток пациенту проводят лимфодеплетирующую терапию — курс химиотерапии, направленный на снижение активности оставшихся «обычных» Т-клеток. Целью данного курса является снижение количества лимфоцитов в периферической крови для уменьшения риска отторжения БМКП и повышения эффективности лечения.

Пациентам с низкой опухолевой нагрузкой проводят лимфодеплетирующую терапию: флударабин – Flu (суммарная доза 120 мг/м²) и циклофосфамид – Cph (суммарная доза 750 мг/м²) за 5 дней, с дня -6 по день -2. В день 0 вводится однократно иБМКП в дозе 0,01-6,0 x 10⁸ CD3+/anti-CD19 CAR+ клеток.

Пациентам с высокой опухолевой нагрузкой проводят лимфодеплетирующую терапию в составе: флударабин – Flu (суммарная доза 120 мг/м²), циклофосфамид – Cph (суммарная доза 750 мг/м²), цитарабин – Ara-C (суммарная доза 900 мг/м²) и этопозид–VP-16 (суммарная доза 450 мг/м²), дексаметазон (суммарная доза 30 мг/м²) за 5 дней, с дня -6 по день -2. В день 0 вводится однократно иБМКП в дозе 0,01-6,00 x 10⁸ CD3+/anti-CD19 CAR+ клеток.

Инфузией иБМКП рекомендуется проводить через 2-14 дней после завершения лимфодеплетирующей химиотерапии. Лимфодеплетирующая химиотерапия может не выполняться, если у пациента наблюдается значительная цитопения, например, число лейкоцитов в течение одной недели перед инфузией составляет ≤ 1000 клеток/мкл. Если временной интервал между завершением лимфодеплетирующей химиотерапии и инфузией иБМКП составляет менее 4 недель, а число лейкоцитов со-

ставляет > 1000 клеток/мкл, то перед проведением инфузии иБМКП пациенту следует снова провести лимфодеплетирующую химиотерапию.

Правила введения препаратов в ходе терапии

Премедикация.

Для минимизации потенциальных острых инфузионных реакций проводится премедикация ацетаминофеном/парацетамолом и дифенгидраминам либо другим блокатором гистаминовых H₁-рецепторов за 30-60 мин до начала инфузии модифицированных Т-лимфоцитов пациента, с химерным антигенным рецептором против CD19.

В течение первых 10 дней после введения иБМКП пациенты ежедневно наблюдаются на предмет признаков и симптомов синдрома высвобождения цитокинов, неврологических нарушений и других видов токсичности. Необходимо находиться в пределах 2-часовой доступности от медицинского учреждения, где проводилась терапия, в течение как минимум 4 недель после инфузии. Число лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в крови может быть низким, что может потребовать неоднократного переливания компонентов крови. Стационарное лечение проходит до восстановления оптимальных значений показателей крови, при которых возможно амбулаторное наблюдение;

Выписка из стационара будет возможна только после восстановления показателей крови до оптимальных значений и по окончании проведения необходимых лечебных мероприятий, требующих наблюдения в условиях стационара, в том числе в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Введение препарата

Перед введением проводится идентификация пациента и проверка соответствия с идентификатором на пробирке с иБМКП. В случае несовпадения информации введение препарата не проводится. Перед инфузией необходим осмотр пробирки с иБМКП на предмет наличия трещин и повреждений, а также однородности содержимого и отсутствия сгустков. При наличии повреждений пробирки или сохранении сгустков после аккуратного перемешивания, инфузия иБМКП не проводится. Перед введением препарата необходимо промывание катетера 10-20 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Препарат вводится внутривенно медленно через периферический или центральный венозный катетер со скоростью 1-2 мл в минуту. По завершении введения препарата проводится промывание системы 10-30 мл 0,9% раствором хлорида натрия внутривенно медленно со скоростью 1-2 мл в минуту.

Ваши обязанности:

- обязательное выполнение всех гигиенических мероприятий и приём всех препаратов, назначенных лечащим врачом в период лечения в круглосуточном и дневном стационарах, а также в амбулаторно-поликлинических условиях;
- соблюдение диеты и необходимого режима дня.

Возможности применения других лекарственных препаратов и другие ограничения на время терапии

На время проведения лимфодеплетирующей терапии и CAR-T-клеточной терапии стандартное лечение опухолевого заболевания приостанавливается в связи с его неэффективностью.

На время проведения CAR-T-терапии категорически запрещено быть донором крови, органов, тканей или клеток для трансплантации. Вакцинацию живыми вакцинами не рекомендуется проводить в течение как минимум 6 недель до начала лимфодеплетирующей химиотерапии, во время терапии иБМКП и до восстановления иммунологических показателей после инфузии иБМКП. Противопоказано применение препаратов из группы антиагрегантов. Следует избегать применения системных глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, т.к. они могут влиять на активность CAR-T-лимфоцитов.

Во время лечения строго противопоказаны беременность и грудное вскармливание, в связи с чем на период проведения терапии и в течение нескольких месяцев после нее рекомендовано использование контрацепции. В течение 8 недель после инфузии рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем и выполнения опасных действий, например, работы с тяжелыми или потенциально опасными механическими инструментами.

Могут ли принять решение о прекращении терапии

Возможные причины отмены или приостановки CAR-T-клеточной терапии:

Жизнеугрожающие состояния	Тяжелые инфекции, полиорганная недостаточность, активное кровотечение, обострение сопутствующего заболевания
Серьезные побочные эффекты	Синдром выброса цитокинов тяжелой степени, нейротоксичность, анафилактический шок
Прогрессирование заболевания	Прогрессия основного заболевания
Потеря мишени	Исчезновение антигена CD19+ на опухолевых клетках
Недостаток Т-клеток	Невозможность создания продукта
Решение врачебной комиссии	Решение о нецелесообразности продолжения терапии из-за высокого риска летального исхода или отсутствия перспектив ответа на лечение

Ожидаемый риск и неудобства терапии иБМКП, возможные нежелательные реакции

Возможные основные осложнения:

- Тошнота и рвота.
- Нейротоксичность.

- Цитокиновые реакции.

- Возможные изменения кожных покровов (сухость, локальная пигментация, потемнение и др.) и выпадение волос.

- Развитие инфекционных осложнений. Инфекционные осложнения обусловлены снижением числа лейкоцитов (особенно гранулоцитов – подкласс лейкоцитов, выполняющий защитную функцию, в первую очередь, от бактериальных и грибковых инфекций) во время приживления костного мозга. Инфекционные осложнения могут быть вызваны различными инфекционными агентами - бактериями, вирусами и грибами, которые могут поражать различные органы и системы: инфекции кровотока (сепсис), дыхательной системы (бронхит, пневмония, плеврит), желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтероколит), мочевыделительной системы (нефрит, пиелонефрит, цистит, уретрит), центральной нервной системы (менингит, энцефалит) и др.

- Также может развиваться реактивация вирусных инфекций герпетической группы, хронического вирусного гепатита В, С, других вирусных инфекций.

- Возникновение кровотечений, что связано со снижением уровня тромбоцитов и возникновением нарушений в системе свёртывания крови. Это может проявляться носовыми, десневыми кровотечениями, кровоизлияниями в склеры глаз, маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, кровоизлияниями во внутренние органы.

- Микрососудистые осложнения. Тромботическая микроангиопатия развивается у 5-15% пациентов и проявляется анемией, выраженной общей слабостью, нарушением функции внутренних органов, особенно центральной нервной системы и почек. Вено-окклюзионная болезнь печени развивается приблизительно у 1-2% пациентов и проявляется повышением уровня билирубина, увеличением размеров печени, болью в правом подреберье, прибавкой массы тела, скоплением жидкости в брюшной полости.

- Нарушение детородной функции. Курсы химиотерапии оказывают влияние на мужскую и женскую половую систему, в связи с чем, значительно снижается репродуктивная функция, вплоть до бесплодия, особенно у женщин. До начала терапии иБМКП у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует определить статус беременности. Для пациентов, получающих лимфодеплетирующую химиотерапию, следует учитывать информацию о необходимости применения эффективных методов контрацепции, указанную в инструкциях по медицинскому применению препаратов, используемых в схеме лимфодеплетирующей химиотерапии. Данных по применению иБМКП, на основе которых можно было бы дать рекомендацию относительно длительности контрацепции после его применения, имеется недостаточно. Данные о применении иБМКП у беременных женщин отсутствуют. Исследований на животных с целью оценки того, может ли иБМКП причинить вред плоду в случае его применения у беременных женщин, не проводили. Неизвестно, может ли иБМКП попадать в организм плода через плаценту и способен ли он вызывать у плода токсические

реакции, включая снижение уровня В-лимфоцитов. У беременных и женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих методы контрацепции, иБМКП применять не рекомендуется. Беременных женщин следует предупреждать о возможных рисках для плода. Возможность беременности после терапии иБМКП следует обсудить с лечащим врачом. У беременных женщин, получивших иБМКП, может возникать гипогаммаглобулинемия. Новорожденным, матери которых прошли терапию иБМКП, показано определение концентрации иммуноглобулинов. Неизвестно, попадают ли клетки, входящие в иБМКП, в грудное молоко. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен. Женщин, кормящих грудью, следует предупреждать о возможном риске для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. После введения иБМКП вопрос о грудном вскармливании следует обсудить с лечащим врачом. Данные по влиянию иБМКП на фертильность отсутствуют. В исследованиях на животных влияние иБМКП на фертильность обоих полов не оценивали.

- Нарушение функции почек. Курсы химиотерапии, другие лекарственные препараты могут оказывать влияние на почечную функцию, вызывая острую или хроническую почечную недостаточность.

- Нарушение функции печени. У части пациентов вследствие высокодозной химиотерапии может развиваться токсический гепатит, печеночная недостаточность.

- Также возможно повреждение любого органа нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и др.

- Поскольку лечение может вызывать неврологические нарушения, включая измененное психическое состояние или припадки, пациенты в течение 8 недель после введения могут отмечать изменение или снижение уровня сознания и способности к координации движений. Поэтому в течение 8 недель после введения иБМКП пациентам рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем и выполнения опасных действий, например работы с тяжелыми или потенциально опасными механическими инструментами.

- У пациентов могут развиваться вторичные злокачественные новообразования. Т-клеточные злокачественные новообразования возникали после лечения гематологических злокачественных новообразований с помощью ВСМА- и CD19-направленной генетически модифицированной аутологичной Т-клеточной иммунотерапии. Т-клеточные злокачественные новообразования из зрелых клеток, включая CAR- положительные опухоли, могут появиться уже через несколько недель после введения и могут привести к летальному исходу. Этим пациентам следует наблюдать в течение всей жизни для выявления вторичных злокачественных новообразований, в том числе Т-клеточного происхождения. При возникновении вторичного злокачественного новообразования следует обратиться к представителю держателя регистрационного удостоверения для получения инструкций, касающихся сбора материала пациента для исследования.

• Рецидив заболевания может возникнуть после введения аутологичных анти-CD4-Т-лимфоцитов, особенно у пациентов из группы высокого риска.

Получите ли Вы пользу от терапии иБМКП

Польза от терапии иБМКП обусловлена доказанной эффективностью данного вида лечения и возможностью достижения ответа на терапию.

Доступны ли иные методы лечения

Возможно применение иных доступных методов лечения согласно национальным клиническим рекомендациям.

Компенсация за возможный ущерб, связанный с терапией иБМКП

Компенсация за возможный ущерб, связанный с терапией иБМКП проводится в рамках действующего законодательства.

Доступ и обработка медицинской информации, содержащей Ваши персональные данные

Доступ и обработка медицинской информации, содержащей Ваши персональные данные в соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 N 152-ФЗ "О персональных данных" и ст. 13 действующего Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

Что произойдет, если Вы измените свое решение

Вы будете проинформированы в соответствии со ст. 20 действующего Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" лечащим врачом о рисках, связанных с отказом от данного медицинского вмешательства.

Информирование Вашего лечащего врача (ФИО)

Контактная информация

По всем имеющимся вопросам Вы можете связаться с лечащим врачом по номеру 8 (846) 374-91-00 или с помощью электронной почты ФГБОУ ВО «Клиники СамГМУ» МЗ РФ clinica@samsmu.ru

Я ознакомлен(а) с предоставленной информацией; положения документа мне разъяснены, мною поняты, я получил(а) ответы на все интересующие меня вопросы.

_____ / _____ (подпись пациента, расшифровка)

ДАТА _____