

Резолюция Совета экспертов «Применение препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Применение препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) в терапии детей с нейробластомой группы высокого риска». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):128–30.

Resolution of the Council of Experts “Use of the drug eflornithine (DFMO, IWILFIN) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma”

For citation: Resolution of the Council of Experts “Use of the drug eflornithine (DFMO, IWILFIN) in the treatment of children with high-risk neuroblastoma”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):128–30.

16 июня 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, посвященный применению препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) в терапии детей с нейробластомой (НБ) группы высокого риска.

Целями Совета явились обсуждение консолидации международного и российского опыта применения DFMO у пациентов с НБ группы высокого риска, а также обсуждение показаний и рекомендуемых сроков начала DFMO.

Председатели Совета экспертов:

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, почетный профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», почетный член РОДОГ, г. Москва;

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, президент РОДОГ, г. Москва.

Модератор:

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ, г. Москва.

Секретарь:

Сагоян Гарик Барисович, врач-детский онколог, старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОДОГ, г. Москва.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты детские онкологи федеральных центров Российской Федерации.

Участники Совета экспертов:

Андреева Наталья Александровна, к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, главный научный сотрудник Института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, член президиума РОДОГ, г. Санкт-Петербург;

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент, врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

Кубиров Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий онкологическим отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва;

Кумирова Элла Вячеславовна, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующая кафедрой паллиативной педиатрии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва;

Рубанская Марина Владимировна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва;

Уталиева Динара Тиморкановна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;

Фечина Лариса Геннадьевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии, почетный член РОДОГ, г. Екатеринбург

После приветственного слова председателей Совета А.Г. Румянцева и С.Р. Варфоломеевой эксперты представили ряд докладов по использованию дифторметилорнитина (DFMO) в терапии пациентов с НБ группы высокого риска.

Дискуссию открыл доклад к.м.н. И.В. Казанцева, который представил данные опубликованных клинических исследований по использованию DFMO в терапии пациентов с НБ группы высокого риска. В рамках доклада Илья Викторович продемонстрировал, что в декабре 2023 г. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) было выдано одобрение на применение DFMO у пациентов с НБ высокого риска, продемонстрировавших ответ на предшествующую мультимодальную терапию, в том числе иммунотерапию анти-GD2 [1]. Решение об одобрении базировалось преимущественно на результатах одногруппового исследования фазы II, обозначенного как исследование 3b ($n = 91$), и сопоставлении с внешней контрольной группой, сформированной с использованием оценки соответствия из исследования ANBL0032 ($n = 270$) [1, 2]. Уровень доказательности соответствует 2b. В ходе исследования DFMO принимался перорально в дозе $750 \text{ мг/м}^2 (\pm 250 \text{ мг/м}^2)$ 2 раза в день в течение 2 лет после завершения лечения у пациентов с НБ высокого риска, которые достигли объективного ответа на фоне ранее проведенной мультимодальной терапии, включая терапию анти-GD2-препаратами. Согласно анализу, 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) после окончания терапии составили 84 % и 96 % соответственно в группе DFMO по сравнению с 72 % и 84 % соответственно в группе без DFMO [3]. Назначение эфлорнитина сопровождалось следующими нежелательными явлениями (НЯ) (с частотой $\geq 5\%$): снижение слуха, средний отит, лихорадка, пневмония и диарея.

Важно отметить, что Европейская группа по изучению НБ (European Neuroblastoma Research Network, SIOPEN) опубликовала заявление, признающее использование и необходимость включения DFMO в терапию пациентов с НБ группы высокого риска [4].

Продолжил Совет экспертов доклад к.м.н. М.В. Рубанской и Г.Б. Сагояна. В ходе доклада Марина Владимировна и Гарик Барисович представили данные с международных конгрессов ANR 2025 и ASCO 2025. Доктор G.L. Saulnier Sholler и соавт. на ANR 2025 сделали сообщение «Результаты анализа 7-летнего наблюдения выживаемости пациентов с НБ высокого риска, получавших поддерживающую терапию DFMO (IWILFIN, эфлорнитин) с сопоставимым внешним контролем», продемонстрировавшее 7-летнюю БСВ и ОВ, равные 83 % и 90 % соответственно, в группе DFMO по сравнению с 67,8 % и 76,8 % соответственно в группе без DFMO. На ASCO 2025 представлено рандомизированное исследование II фазы химиоиммунотерапии с добавлением/без добавления DFMO у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ (М.Е. Масу и соавт.). В ходе рандомизации предполагалось использование 2 режимов: А: DIT (иринотекан 50 мг/м^2 , внутривенно (в/в), 1–5-й дни; темодал 100 мг/м^2 , перорально, 1–5-й дни; динутуксимаб $17,5 \text{ мг/м}^2$, в/в, 2–5-й дни, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) 250 мкг/м^2 , подкожно (п/к), 6–12-й дни); В, состоящего из 2 циклов: 1-й цикл предполагает использование DIT (иринотекан 50 мг/м^2 , в/в, 1–5-й дни; темодал 100 мг/м^2 , перорально, 1–5-й дни; динутуксимаб $17,5 \text{ мг/м}^2$, в/в, 2–5-й дни; ГМ-КСФ 250 мкг/м^2 , п/к, 6–12-й дни) + DFMO $6750 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ с –6-го по +7-й день и с +15-го по +21-й дни терапии и 2-й цикл DIT (иринотекан 50 мг/м^2 , в/в, 1–5-й дни; темодал 100 мг/м^2 , перорально, 1–5-й дни; динутукси-

маб 17,5 мг/м², в/в, 2–5-й дни; ГМ-КСФ 250 мкг/м², п/к, 6–12-й дни) + DFMO 6750 мг/м²/сут с 1-го по +7-й день и с +15-го по +21-й дни терапии. Основные результаты: добавление DFMO 6750 мг/м²/сут к схеме DIT не увеличивает частоту ответов у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ; ассоциируется с увеличением частоты снижения слуха и снижением уровня боли. Прерывистое назначение DFMO позволяет уменьшить частоту снижения слуха по сравнению с непрерывным дозированием. DFMO может модулировать периферические иммунные клетки у пациентов, получающих химиоиммунотерапию.

В рамках доклада профессора М.Б. Белогуровой представлен российский опыт применения DFMO в терапии пациентов с рецидивирующей НБ группы высокого риска. На сегодняшний день терапию DFMO (монорежим) получают 2 пациента. Длительность применения DFMO составляет 7 и 9 мес. На фоне проводимой терапии НЯ не отмечено, у 1 ребенка по сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином отмечается положительная динамика.

В рамках дискуссии эксперты обсудили основные вопросы, связанные с ведением различных групп пациентов – первичных, с рецидивами и рефрактерными формами НБ, которым может быть показана терапия DFMO, коснулись обсуждения основных вопросов, связанных с алгоритмом обеспечения незарегистрированным в России препаратом детей с НБ группы высокого риска.

На основании обсуждения участники Совета экспертов заключили:

1. Использование препарата эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) у пациентов с НБ группы высокого риска демонстрирует перспективные результаты в качестве средства поддерживающей терапии, направленной на снижение риска рецидива после завершения стандартного лечения. Клинические исследования [2, 3] показали, что добавление эфлорнитина к поддерживающей терапии снижает частоту рецидивов у пациентов с НБ высокого риска.

2. Эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) представляет собой перспективное дополнение к существующим

протоколам лечения НБ высокого риска у детей. Для оптимальной интеграции данного препарата в клиническую практику рекомендована инициация российских клинических исследований, направленных на определение конкретной когорты пациентов, которые получают максимальную пользу от терапии DFMO. Эти исследования могут учитывать особенности течения НБ, генетические факторы и потенциальные фармакогенетические взаимодействия в целях оптимизации эффективности и минимизации НЯ лечения.

3. Механизм действия эфлорнитина заключается в ингибировании орнитиндекарбоксилазы – ключевого фермента в биосинтезе полиаминов, которые играют важную роль в пролиферации и выживании опухолевых клеток. Снижение уровня полиаминов приводит к замедлению роста и дифференцировке НБ.

4. Следует учитывать, что роль эфлорнитина заключается в поддержании ремиссии и снижении риска рецидива, особенно у пациентов с высоким его риском, и не является заменой стандартным методам лечения НБ, таким как химиотерапия, иммунотерапия, хирургическое лечение и лучевая терапия.

5. В целях накопления отечественного опыта применения препарата DFMO (IWILFIN) до момента рассмотрения вопроса о его включении в перечень лекарственных средств, закупаемых фондом «Круг добра», предлагается рассмотреть возможность разработки российского протокола по поддерживающей терапии пациентов, продемонстрировавших ответ на предшествующую мультимодальную терапию. Такой подход позволит получить ценные клинические данные об эффективности и безопасности применения DFMO (IWILFIN) в российской популяции пациентов.

6. Принимая во внимание представленные данные, Совет экспертов считает целесообразным инициировать процедуру подачи досье на препарат эфлорнитин (DFMO, IWILFIN) для проведения экспертной оценки и последующего рассмотрения вопроса о включении данного лекарственного средства в перечень препаратов, финансируемых благотворительным фондом «Круг добра».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / LIST OF REFERENCES

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-eflornithine-adult-and-pediatric-patients-high-risk-neuroblastoma>.
2. Duke E.S., Bradford D., Sinha A.K., Mishra-Kalyani P.S., Lerro C.C., Rivera D., Wearne E., Miller C.P., Leighton J., Sabit H., Zhao H., Lane A., Scepura B., Pazdur R., Singh H., Kluetz P.G., Donoghue M., Drezner N. US Food and Drug Administration Approval Summary: Eflornithine for High-Risk Neuroblastoma After Prior Multiagent, Multimodality Therapy. *J Clin Oncol.* 2024;42(25):3047–57. doi: 10.1200/JCO.24.00546.
3. Oesterheld J., Ferguson W., Kravaka J.M., Bergendahl G., Clinch T., Lorenzi E., Berry D., Wada R.K., Isakoff M.S., Eslin D.E., Brown V.I., Roberts W., Zage P., Harrod V.L., Mitchell D.S., Hanson D., Saulnier Sholler G.L. Eflornithine as Postimmunotherapy Maintenance in High-Risk Neuroblastoma: Externally Controlled, Propensity Score-Matched Survival Outcome Comparisons. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):90–102. doi: 10.1200/JCO.22.02875.
4. <https://www.siopen.org/statements>.