

治疗复发或难治性儿童低级别胶质瘤的 新药——Tovorafenib

New approved drug for the treatment of relapsed or refractory pediatric low - grade glioma——Tovorafenib

卞婷婷^{1a}, 卜笃翰^{1b}, 何心²,
陈燕妮²

(1. 扬州大学 医学院 附属扬州妇幼保健院,
a. 药学部; b. 儿科, 江苏 扬州 225000; 2. 南京
医科大学 附属妇产医院、南京市妇幼保健院
药学部, 江苏 南京 210004)

BIAN Ting - ting^{1a}, BO Du - han^{1b},
HE Xin², CHEN Yan - ni²

(1. a. Department of Pharmacy; b.
Department of Pediatrics, Yangzhou
Maternal and Child Health Care Hospital
Affiliated to Medical College of Yangzhou
University, Yangzhou 225000, Jiangsu
Province, China; 2. Department of
Pharmacy, Women's Hospital of Nanjing
Medical University, Nanjing Women and
Children's Healthcare Hospital, Nanjing
210004, Jiangsu Province, China)

基金项目: 江苏省药学会—奥赛康医院药学基
金科研基金资助项目(A201926)

作者简介: 卞婷婷(1988 -), 女, 主管药师, 主
要从事儿科临床药学的工作

通信作者: 陈燕妮, 副主任药师

Tel: (025) 52226973

E - mail: njxujing2018@163.com

摘要: Tovorafenib 是由美国食品药品监督管理局正式批准用于治疗 6 个月及以上儿童的复发或难治性低级别胶质瘤(LGGs), 这些患者存在丝氨酸/苏氨酸激酶 v - RAF 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1 (*BRAF*) 基因融合或 *BRAF*^{V600E} 基因突变。Tovorafenib 是一款口服、较高脑渗透性、选择性 II 型 RAF 激酶抑制剂, 可抑制 *BRAF* 基因融合、*BRAF*^{V600E} 基因突变, 大多数患者肿瘤显示出一定程度的缩小, 现对其作用机制、药效学、药代动力学、临床研究及安全性等做一介绍。

关键词: Tovorafenib; 儿童低级别胶质瘤; RAF 激酶抑制剂; 丝氨酸/苏氨酸激酶 v - RAF 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1 基因融合

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.020

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0250-04

Abstract: Tovorafenib has been approved by the U. S. Food and Drug Administration(FDA) for the treatment of patients 6 months of age and older with relapsed or refractory pediatric low - grade glioma (LGGs) harboring the serine threonine kinase v - RAF murine sarcoma viral oncogene homologue B1 (*BRAF*) fusion or rearrangement, or *BRAF*^{V600E} mutation. Tovorafenib is an oral, greater brain - penetrant, selective, type II RAF inhibitor which has potent activity against both oncogenic *BRAF* fusions and *BRAF*^{V600E} mutations. Most tumors have been showed some degree of shrinkage. The mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical study and safety were introduced.

Key words: Tovorafenib; pediatric low - grade glioma; RAF inhibitor; the serine threonine kinase v - RAF murine sarcoma viral oncogene homologue B1 gene fusion

儿童低级别胶质瘤(pediatric low - grade gliomas, pLGGs)是儿童中枢神经系统肿瘤^[1-2]。目前,一线治疗是全身化疗,其客观缓解率(overall response rate, ORR)约为 30%^[2]。而接受化疗的患者,超过 75% 可能出现 3/4 级血液毒性,另外婴儿期即确诊的患者,化疗药物数量与神经发育障碍风险升高呈正相关^[3]。2023 年 3 月达拉菲尼联合曲美替尼批准用于治疗 pLGGs 患者^[4]。曲美替尼虽然对 pLGGs 显示出活性,但其中枢渗透性差且有显著的外周毒性^[5]。pLGGs 患者迫切需要新的获批治疗。Tovorafenib 是一种 II 型 RAF 激酶抑制剂,对丝氨酸/苏氨酸激酶 v - RAF 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1

(the serine threonine kinase v - RAF murine sarcoma viral oncogene homologue B1, *BRAF*) 基因融合和 *BRAF*^{V600E} 基因突变有效^[6-7], 是美国食品药品监督管理局批准的第 1 个也是唯一一个用于儿童 *BRAF* 基因融合的治疗药物。本文旨在对 Tovorafenib 的作用机制、药效学、药代动力学、临床研究及安全性等做一介绍。

1 作用机制

大多数 pLGGs 是由于有丝分裂原激活蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 信号通路相关基因变异驱动引起^[8]; 最常见的是 *BRAF* 基因异常, 其中 *KIAA1549::BRAF* 基因融合 (50% ~ 60%)、*BRAF*^{V600E} 基因突变 (5% ~ 15%) 又是 pLGG 中最常见的分子变异类型^[2,9-10]。*BRAF* 基因位于染色体 7q34, 其编码的 *BRAF* 蛋白参与肉瘤病毒癌基因 (rat sarcoma viral oncogene, RAS) - RAF - 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen activated extracellular signal regulated kinase, MEK) - ERK - MAPK 通路的调节^[11]。当 *BRAF* 发生突变时, 可导致该信号通路异常激活, 也是 pLGG 发生的重要原因。Tovorafenib 是一种口服的小分子 II 型 RAF 抑制药, 可抑制野生型 *BRAF* 激酶, 最重要的是可抑制由 *BRAF* 基因融合 (包括 *KIAA1549::BRAF*) 引起的过度激活的信号传导^[12]。

2 药效学

一项 II 期临床试验 (FIREFLY - 1, NCT04775485)^[13] 对 Tovorafenib 单药治疗的疗效进行了评价。该试验第 1 组共有 77 例患者接受 Tovorafenib 的治疗, 中位年龄为 8 岁 (范围 2 ~ 21 岁), 41% 的患者是白人, 39% 的患者原发肿瘤的位置位于视神经通路; 64% 的患者携带有 *KIAA1549::BRAF* 基因融合, 8% 涉及 *BRAF* 染色体重排, 13% 的患者携带有 *BRAF*^{V600E} 基因突变; 43% 接受过 MEK 和/或 *BRAF* 抑制药治疗。患者接受中位 18 个治疗周期 (范围 1 ~ 26), 中位治疗持续时间为 15.8 个月 (范围 0.7 ~ 23.7 个月)。基于儿童神经肿瘤学反应评估 (response assessment in pediatric neuro - oncology, RAPNO), ORR 为 51%, 其中 28 例部分缓解 (partial response, PR) 患者 [37%, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 26 ~ 49], 肿瘤的垂直直径的乘积之和 (sum of the product of the perpendicular diameters, SPPD) 较基线缩小 $\geq 50\%$ 。11 例轻微缓解 (minor response, MR) 患者 (14%; 95% CI: 8 ~ 24) SPPD 较基线缩小 24% ~ 49%。基于神经肿瘤学高级别胶质瘤反应评估 (response assessment in neuro - oncology high - grade glioma, RANO - HGG),

10 例患者在治疗过程中出现疾病进展 (progressive disease, PD), 但仍继续接受 Tovorafenib 治疗, 其中 6 例患者的肿瘤尺寸缩小接近至完全缓解 (complete response, CR) 的程度。另外, 基于 RAPNO 及神经肿瘤学低级别胶质瘤反应评估 (response assessment in neuro - oncology low - grade glioma, RANO - LGG), 初始治疗时存在 PD 的患者, 但仍然继续治疗, 同样的其中部分患者肿瘤大小在后续的治疗中有缩小。

3 药代动力学^[14]

Tovorafenib 药代动力学参数均以平均值 [变异系数 (coefficient of variation, CV)] 表示。Tovorafenib 暴露量与剂量成比例地增加。单剂量服用 Tovorafenib 片剂或口服混悬液后, 达到血浆峰浓度 (peak concentration, t_{max}) 的中位时间 (最小时间, 最大时间) 为 3.0 (1.5, 4.0) h。高脂肪饮食与禁食相比, 服用 Tovorafenib 片剂后, Tovorafenib 的 C_{max} 和浓度 - 时间曲线下面积 (the area under the concentration - time curve, AUC) 未观察到显著的临床差异, 但是 t_{max} 延迟至 6.5 h。Tovorafenib 稳态最大浓度 (maximum concentration, C_{max}) 是 $6.9 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (23%), AUC 是 $508 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (31%), 达到稳态的时间是 12 d (33%)。

Tovorafenib 的表观分布容积为 $60 \text{ L} \cdot \text{m}^{-2}$ (23%), 在体外与人血浆蛋白结合率是 97.50%。Tovorafenib 在体外主要通过醛氧化酶和细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 2C8 代谢, 另外少部分可通过 CYP3A、CYP2C9 及 CYP2C19 代谢。与 Tovorafenib 同时服药后, 咪达唑仑 (CYP3A4 底物) 稳态 C_{max} 和 AUC 可能将会减少 20%。在临床治疗浓度下, Tovorafenib 可抑制 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A, 并不抑制 CYP1A2、CYP2B6 及 CYP2D6。另外, Tovorafenib 不是乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BRCP)、糖蛋白 (P - glycoprotein, P - gp)、有机阴离子转运多肽 1B1 (organic aniontransporting polypeptide 1B1, OATP1B1) 及有机阴离子转运多肽 1B3 (organic aniontransporting polypeptide 1B3, OATP1B3) 的底物, 且其在治疗浓度下会抑制 BRCP。

Tovorafenib 的消除半衰期为 56 h (33%), 表观清除率是 $0.7 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (31%)。单次口服放射性 Tovorafenib 后, 放射性标志物总量的 65% 在粪便中回收 (8.6% 为原型), 总剂量的 27% 在尿液中回收 (0.2% 为原型)。在年龄 (1 ~ 94 岁)、性别、种族 (白人、黑人、亚洲人)、轻度肝功能不全 [胆红素 $\leq$ 正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 和谷草转氨酶 $>$ ULN, 或胆红素 $> 1 \sim 1.5$ 倍 ULN] 以及轻至中度肾功

能不全[肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$]患者中,均未观察到 Tovorafenib 有显著的临床差异。

4 临床评价

一项主要针对 RAF 改变的肿瘤患者的 I 期临床试验(PNOC014, NCT03429803)分为 A、B 两部分。在研究的 A 部分^[15], 9 例复发/进展性 LGG 患儿入组研究,其中 8 例为 KIAA1549::BRAF 融合患者,1 例为 1 型神经纤维瘤(neurofibromatosis type 1, NF1)患者。基于 RANO-HGG 标准进行疗效评价,2 例为 CR、2 例为 PR、3 例为疾病稳定(stable disease, SD),以及另外 2 例(1 例患者为 NF1)PD。同时参照 RAPNO 标准,5 例为 PR、3 例为 SD 及 1 例为 PD。结合结果,将 NF1 患者排除于早期试验之外。在研究的 B 部分^[7], 主要评估 Tovorafenib 每周高达 $530 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的剂量范围内的安全性和耐受性,35 例患者入组,其中 21 例患者为 KIAA1549::BRAF 基因融合、9 例患者为 BRAF^{V600E} 基因突变、4 例患者具有新的 RAF 改变及 1 例具有成纤维生长因子受体 1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)改变的肿瘤。组织病理学诊断 LGG 30 例、高级别胶质瘤 4 例及软组织肉瘤 1 例。总体而言,2 例为 CR、7 例为 PR 及 15 例为 SD,表明 Tovorafenib 耐受性良好。该试验为 Tovorafenib 治疗 BRAF 改变的复发/难治性 pLGG 患者的抗肿瘤活性提供了早期证据,并支持 II 期试验剂量为 $420 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (最大剂量 600 mg)。

一项关键的 II 期、多中心、开放标签临床试验(FIREFLY-1, NCT04775485)^[14], 旨在评估 Tovorafenib 单药治疗儿童、青少年和年轻人 RAF 改变的复发/难治性 pLGG 或晚期实体瘤的有效性和安全性。该试验共有 137 例患者接受 Tovorafenib 的治疗(第 1 组 77 例和第 2 组 60 例患者),中位年龄为 9 岁(范围 1~24 岁),58% 的患者是白人,93% 的患者患有星形胶质细胞瘤,最常见的肿瘤位于视神经通路(50%)和深部中线结构(15%);74% 的患者携带有 KIAA1549::BRAF 基因融合,10% 涉及 BRAF 染色体重排,16% 的患者携带有 BRAF^{V600E} 基因突变;61% 接受过 MEK 和/或 BRAF 抑制药。第 1 组中的 7 例患者(9%)和第 2 组中的 21 例患者(35%)接受了液体制剂 Tovorafenib,其他患者接受片剂治疗。停止治疗最常见的原因是 PD 和不良事件(adverse event, AE)。该试验主要报告了第 1 组的疗效结果,以及第 1 组和第 2 组的安全性结果,主要终点为 ORR,次要终点为临床获益率(clinical benefit rate, CBR)、无进展生存

期(progression-free survival, PFS)、缓解持续时间(duration of response, DOR)以及起效时间(time to response, TTR)等。基于 RANO-HGG 进行疗效评价,所有患者 ORR 为 67% (95% CI:54~78),其中,12 例(17%)CR,34 例(49%)PR;18 例(26%)SD, CBR 为 93%。BRAF 基因融合的肿瘤患者 ORR 为 69% (95% CI:56~81), BRAF^{V600E} 基因突变的肿瘤患者 ORR 为 50% (95% CI:19~81),59% 既往接受过 MAPK 抑制药治疗的患者 ORR 为 71% (95% CI:54~84),以及未接受过治疗的患者 ORR 为 61% (95% CI:41~78)。中位 DOR 为 16.6 个月,中位 TTR 为 3.0 个月。基于 RAPNO 进行疗效评价,ORR 为 51%,29% (22 例)患者在初始得到 MR 后通过继续治疗达到 PR。总体而言,达到初始缓解(MR 或 PR)的中位时间为 5.3 个月(1.6~11.2 个月);BRAF^{V600E} 基因突变的患者为 2.8 个月(1.6~3.0 个月);BRAF 基因融合的肿瘤患者为 5.5 个月(2.3~11.2 个月)。76 例患者的中位 DOR 为 13.8 个月[(95% CI:11.3~未达到(not reached, NR))],中位 PFS 为 13.8 个月(95% CI:8.3~16.9 个月)。另外基于 RANO-LGG, ORR 为 53% (95% CI:41~64),其中 20 例患者为 PR(26%;95% CI:17~38)、20 例患者为 MR(26%;95% CI:17~38)。23 例患者(30%)的 CBR 为 83%。BRAF 基因融合与 BRAF^{V600E} 突变患者的 ORR 相似。18% ($n=14$) 的患者初始治疗时为 MR,继续治疗后达到 PR。达到 MR 或 PR 的中位时间为 5.5 个月(范围 1.6~11.3 个月),其中携带 BRAF 融合的肿瘤患者为 2.9 个月(范围 1.6~11.3 个月),具有 BRAF 融合的肿瘤患者为 5.5 个月(范围 2.3~11.0 个月)。中位 DOR 为 14.4 个月(95% CI:11.0~NR),中位 PFS 为 13.9 个月(范围 11.1~19.1 个月)。

5 安全性评价

FIREFLY-1(NCT04775485)^[13] 试验中所有患者都至少经历了一种治疗引起的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs)。患者中最常见的 TEAEs($\geq 20\%$)是头发颜色变化(76%)、贫血(59%)和肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)升高(58%)。2 例患者出现 5 级 TEAE,但均未评估为与治疗相关,而是由于疾病进展而停药。

45% 的患者报告了严重的 TEAEs,最常见的是发热、癫痫发作和呕吐(各占 5%)。15% 的患者发生了严重的 TEAEs,最常见的是肿瘤出血(3%)、食欲下降、低钠血症和呕吐(各占 2%)。9 例(7%)患者由于发生治疗相关药物不良反应(treatment related adverse

reactions, TRAEs)而导致停药,最常见的是肿瘤出血(3例患者)和生长速度下降(2例患者)。33例患者(24%)由于TRAEs导致减量治疗,主要是斑丘疹(4%)和食欲下降(3%)。50例患者(37%)发生了导致剂量中断的TRAEs,最常见的是斑丘疹(9%)、呕吐、疲劳、谷丙转氨酶或CPK的升高(各占4%)。TRAEs导致的剂量中断中位数持续时间为14 d^[14]。

在接受Tovorafenib治疗的患儿中观察到生长速度下降,发现第13个周期($n=74$)身高-年龄-Z(height-for-age Z, HAZ)评分的中位数下降0.7或者 <0.1 s.d.,而较基线相比,80%的患者仍处于1 s.d.以内,其余患者的评分较基线下降1~2 s.d.。但目前没有证据表明,Tovorafenib的治疗会导致骨龄提前或者生长板过早闭合,并且在治疗结束后患儿的身高数据表明生长速度正在恢复^[14]。

6 注意事项^[14]

Tovorafenib治疗期间可能会发生严重出血事件,注意监测。患者在治疗期间需监测皮肤反应(Tovorafenib具有光敏性),建议限制直接紫外线照射并使用预防措施。另外,Tovorafenib可引起肝毒性,治疗前、治疗后1个月及此后的每3个月需评估肝功能情况,根据严重程度调整用药。对于NF1肿瘤,Tovorafenib可能会导致肿瘤增长,用药前需确认是否存在BRAF基因融合、重排或者BRAF^{V600E}基因突变。

7 讨论

Tovorafenib治疗pLGGs的I期和II期临床研究结果显示出良好的前景。Tovorafenib与传统的MEK和BRAF抑制药相比,具有多种优势,比如对于儿童来说每周给药1次极为重要,可以提高用药依从性,同时药物不良反应可控。Tovorafenib是一种新颖的有前途的靶向药物,满足了PLGGs患者的迫切需求,是既往治疗后病情进展或没有令人满意临床疗效的患者的一种全新选择。

参考文献:

- [1] RYALL S, TABORI U, HAWKINS C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1):30.
- [2] YAMAN I, BOUFFET E. How will tovorafenib change our treatment of pediatric low-grade glioma[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2024, 29(1):1-3.
- [3] HEITZER A M, ASHFORD J M, HASTINGS C, et al. Neuropsychological outcomes of patients with low-grade glioma diagnosed during the first year of life[J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(2):413-420.
- [4] NOVARTIS PHARMA A G. Novartis tafinlar + mekinist approved

- by FDA for pediatric patients with BRAF V600E low-grade glioma, the most common pediatric brain cancer [EB/OL]. 2023-03-17[2024-05-02]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/03/16/2629247/0/en/Novartis-Tafinlar-Mekinist-approved-by-FDA-for-pediatric-patients-with-BRAF-V600E-low-grade-glioma-the-most-common-pediatric-brain-cancer.html>.
- [5] VAN TIBURG C M, KILBURN L B, PERREAULT S, et al. LOGGIC/FIREFLY-2: A phase 3, randomized trial of tovorafenib vs. chemotherapy in pediatric and young adult patients with newly diagnosed low-grade glioma harboring an activating RAF alteration[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):147.
 - [6] RASCO D W, MEDINA T, CORRIE P, et al. Phase 1 study of the pan-RAF inhibitor tovorafenib in patients with advanced solid tumors followed by dose expansion in patients with metastatic melanoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 92(1):15-28.
 - [7] WRIGHT K, KLINE C, ABDELBAKI M. PNOC014: Phase I B study results of DAY101 (tovorafenib) for children with low-grade gliomas (LGGs) and other RAS/RAF/MEK/ERK pathway-activated tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(supplement_7):vii84.
 - [8] JONES D T W, KIERAN M W, BOUFFET E, et al. Pediatric low-grade gliomas: Next biologically driven steps[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(2):160-173.
 - [9] FISHER M J, JONES D T W, LI Y, et al. Integrated molecular and clinical analysis of low-grade gliomas in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(4):605-617.
 - [10] RYALL S, ZAPOTOCKY M, FUKUOKA K, et al. Integrated molecular and clinical analysis of 1000 pediatric low-grade gliomas [J/OL]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4):569-583. e5. 2020-04-13[2024-05-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289278/>.
 - [11] 孙梦雪, 王雷明, 滕梁红. 胶质瘤中BRAF基因异常的研究进展[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(3):380-384.
 - [12] OLSZANSKI A J, GONZALEZ R, CORRIE P, et al. Phase I study of the investigational, oral pan-RAF kinase inhibitor TAK580 (MLN2480) in patients with advanced solid tumors (ST) or melanoma (MEL): Final analysis [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(supplement 5):v136-v137.
 - [13] KILBURN L B, KHUONG-QUANG D A, HANSFORD J R, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: The phase 2 FIREFLY-1 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1):207-217.
 - [14] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. OJEMDA (tovorafenib) for oral use [EB/OL]. 2024-04-23[2024-05-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218033s000lbl.pdf.
 - [15] WRIGHT K K, GREENSPAN E. Phase I study of DAY101 (TAK580) in children and young adults with radiographically recurrent or progressive low-grade glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(Supplement_3):iii304.

(收稿日期 2024-06-13; 本文编辑 吴焕贤)