

POVZETEK SKUPNE KLINIČNE OCENE (JCA) TOVORAFENIB (OJEMDA)

Opis indikacije: zdravljenje pediatričnega glioma nizke stopnje (LGG) s spremembo gena BRAF po napredovanju bolezni in predhodnem sistemskem zdravljenju

Vir: Member State Coordination Group on Health Technology Assessment, Joint Clinical Assessment Report of Tovorafenib, Verzija 1.0, Evropska unija, Bruselj, 2026
Slovenski kratek povzetek, različica 1.0, 2. 10. 2026

Opozorilo: Ta dokument je neuraden slovenski povzetek poročila o skupni klinični oceni (JCA¹ report), ki ga je pripravila Javna agencija Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu (JAKZ²) na podlagi javno dostopnega poročila JCA in njegovega povzetka (Verzija 1.0, v angleškem jeziku) ter obsega različic PICO³, ki ga je potrdila Slovenija. Dokument je zgolj informativne narave, ne predstavlja uradnega stališča JAKZ ali drugega telesa in ne nadomešča izvirnega JCA poročila. Razdelek 4 povzema slovenski kontekst iz virov, ki niso del poročila JCA. V primeru kakršnegakoli neskladja med tem povzetkom in izvirnim poročilom JCA v angleščini, velja izvirno angleško besedilo, ki ostaja edini uradno veljavni vir.

1. Namen in obseg

Povzetek zajema izključno vsebino evropskega poročila JCA za **tovorafenib**, ki je relevantna za Slovenijo: splošne podatke o bolezni in zdravlilu ter rezultate za različice PICO, ki jih je Slovenija potrdila pri določanju obsega ocene. Slovenija je obe različici PICO iz predloga obsega potrdila brez sprememb; v končnem obsegu ocene jima ustrezata različici PICO 1 (celotna predlagana indikacija) in PICO 5 (mutacija BRAF⁴ V600E⁵, starejši od 1 leta). Različice PICO 2, 3, 4, 6, 7 in 8 niso bile del slovenskega predloga; njihova sedanja relevantnost za Slovenijo je obravnavana v razdelku 4. Slovenska klinična praksa.

Zdravilo in indikacija

Tovorafenib (OJEMDA) je zaviralec kinaz RAF⁶ tipa II, ki deluje na mutirano obliko BRAF V600E ter na nemutirani (divji tip) obliki BRAF in CRAF⁷. Odboren je kot monoterapija za bolnike, stare 6 mesecev in več, s pediatričnim gliomom nizke stopnje (LGG⁸), ki vsebuje fuzijo ali preureditev gena BRAF ali mutacijo BRAF V600⁹, pri katerih je bolezen napredovala po enem ali več predhodnih sistemskih zdravljenjih. Jemlje se peroralno enkrat tedensko v odmerku 380 mg/m² (največ 600 mg), po potrditvi spremembe BRAF. Tovorafenib ima oznako zdravila sirote (EU/3/21/2434)¹⁰ in pogojno dovoljenje za promet. Imetnik dovoljenja za promet je Ipsen Pharma, oznaka ATC¹¹ je L01EC04. Pediatrični LGG so tumorji stopnje 1 in 2 po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO¹²) z 10-letnim celokupnim preživetjem od 85 % do 96 %, a z znatnim kliničnim bremenom bolezni, ki je odvisno od mesta tumorja v možganih (epileptični napadi, hemipareza, žariščni nevrološki znaki, vedenjske spremembe, motnje vida ter kognitivne in endokrine motnje). Incidenco pediatričnega LGG s spremembo BRAF je razvijalec zdravstvene tehnologije v EU ocenil na 0,33 na 100.000 prebivalcev, starih od 0 do 19 let.

¹ JCA - skupna klinična ocena (joint clinical assessment)

² JAKZ - Javna agencija Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu

³ PICO - populacija bolnikov, intervencija, primerjava in izidi zdravljenja (patient population, intervention, comparator, health outcomes)

⁴ BRAF - gen BRAF in protein/kinaza B-Raf iz družine RAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase)

⁵ V600E - mutacija gena BRAF, pri kateri je na mestu 600 valin (V) zamenjan z glutaminsko kislino (E) (valine to glutamic acid substitution at position 600)

⁶ RAF - družina serin/treoninskih kinaz (rapidly accelerated fibrosarcoma)

⁷ CRAF - beljakovina C-Raf iz družine RAF, imenovana tudi RAF1 (Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase)

⁸ LGG - gliom nizke stopnje (low-grade glioma)

⁹ V600 - mutacija gena BRAF na mestu 600 (mutation at codon 600)

¹⁰ EU - Evropska unija (European Union)

¹¹ ATC - anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija (anatomical therapeutic chemical)

¹² WHO - Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)

2. Obseg ocene, potrjen s strani Slovenije

	PICO 1	PICO 5
Populacija	Celotna predlagana indikacija, stari 6 mesecev in več, fuzija, preureditev ali mutacija V600 gena BRAF, predhodno sistemsko zdravljenje	Mutacija BRAF V600E, starejši od 1 leta, predhodno sistemsko zdravljenje
Intervencija	Tovorafenib	Tovorafenib
Primerjava	Individualizirano zdravljenje: vinblastin; karboplatin + vinkristin; TPCV ¹³ ; dabrafenib + trametinib; everolimus; bevacizumab s kemoterapijo	Dabrafenib + trametinib

Zahtevani izidi: varnost, celokupno preživetje (OS¹⁴), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS¹⁵; vključno z deležema po 6 in 12 mesecih), objektivni odgovor, splošna in bolezensko specifična z zdravjem povezana kakovost življenja (HRQoL¹⁶), simptomi bolezni, simptomatski nadzor bolezni, odgovor ali stabilna bolezen, ki traja vsaj 6 in 12 mesecev, ter utrujenost; podskupine po številu predhodnih linij zdravljenja in starosti.

3. Ključni rezultati po posameznih različicah PICO

Za nobeno različico PICO ni bilo dokazov iz randomiziranih študij niti iz posredne primerjave prek skupne primerjalne skupine. Za različico PICO 1 razvijalec zdravstvene tehnologije ni predložil podatkov o primerjalnem zdravljenju. Različica PICO 5 temelji na posredni primerjavi s prilagoditvijo ujemanja (MAIC¹⁷) brez skupne primerjalne skupine, izvedeni na podatkih dveh študij z eno skupino: FIREFLY-1, odprte študije faze II s tovorafenibom (relevantna subpopulacija 13 od 77 bolnikov v skupini 1 in 9 od 60 v skupini 2; 2-letni presečni datum zbiranja podatkov 10. 5. 2024), in Bouffet 2023, odprte študije faze I/IIa s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba (36 bolnikov iz delov C in D, od tega 2 z gliomom visoke stopnje; presečni datum zbiranja podatkov ni poročan). Za učinkovitost se uporablja le skupina 1 študije FIREFLY-1; prilagoditev za histologijo, mesto tumorja in predhodno kemoterapijo ni bila mogoča, efektivne velikosti vzorca po uteževanju so od 5,81 do 14,26, vse vrednosti p pa so nominalne.

PICO / primerjava	OS (HR ¹⁸ [95 % CI ¹⁹])	PFS in ORR ²⁰	Zanesljivost dokazov
PICO 1 tovorafenib v primerjavi z individualiziranim zdravljenjem	Ni podatkov	Ni podatkov	Ni primerjalnih dokazov
PICO 5 tovorafenib v primerjavi s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba	Ni podatkov (za kombinacijo dabrafeniba in trametiniba OS ni poročan)	PFS: HR 4,88 [2,14-11,14] p = 0,011 (nominalna) v prid kombinaciji dabrafeniba in trametiniba ORR (INV ²¹): OR ²² 0,56 [0,08-3,84] ORR (IRC ²³): OR 7,26 [0,98-53,68] intervala zaupanja vključujeta vrednost 1 (brez razlike)	MAIC brez skupne primerjalne skupine; ESS ²⁴ 5,81-6,64 (učinkovitost) in 14,26 (varnost) tveganje pristranskosti neznane velikosti in smeri

HR pod 1 in OR nad 1 sta v prid tovorafenibu. ORR po merilih RANO-HGG^{25,26}, PFS po merilih RANO-LGG²⁷ (IRC).

¹³ TPCV - tiogvanin, prokarbazin, lomustin in vinkristin (thioguanine, procarbazine, lomustine and vincristine)
¹⁴ OS - celokupno preživetje (overall survival)
¹⁵ PFS - preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival)
¹⁶ HRQoL - z zdravjem povezana kakovost življenja (health-related quality of life)
¹⁷ MAIC - posredna primerjava s prilagoditvijo ujemanja (matching-adjusted indirect comparison)
¹⁸ HR - razmerje ogroženosti (hazard ratio)
¹⁹ CI - interval zaupanja (confidence interval)
²⁰ ORR - delež objektivnih odgovorov (objective response rate)
²¹ INV - ocena raziskovalca (investigator)
²² OR - razmerje obetov (odds ratio)
²³ IRC - neodvisna komisija za pregled (independent review committee)
²⁴ ESS - efektivna velikost vzorca (effective sample size)
²⁵ RANO - ocena odgovora v nevroonkologiji (Response Assessment in Neuro-Oncology)
²⁶ RANO-HGG - merila RANO za gliome visoke stopnje (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma)
²⁷ RANO-LGG - merila RANO za gliome nizke stopnje (Response Assessment in Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma)

Pri PFS je bila tudi razlika v omejenem povprečnem času preživetja brez napredovanja bolezni (RMST²⁸) v prid kombinaciji dabrafeniba in trametiniba (-6,64 meseca [-13,16 do -0,12]), deleža PFS po 6 in 12 mesecih pa sta bila v osnovnem scenariju MAIC podobna (po 6 mesecih 94 % s tovorafenibom proti 86 % s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba, po 12 mesecih 76 % proti 83 %). Analiza ORR po merilih RANO-LGG je bila izključena, ker so bili manjši odgovori (MR²⁹) šteti kot odgovor le pri tovorafenibu, v študiji Bouffet 2023 pa kot stabilna bolezen. Relativni rezultati za splošno in bolezensko specifično HRQoL, simptome bolezni in simptomatski nadzor bolezni niso bili na voljo.

Varnost

Hudi neželeni dogodki (stopnja ≥ 3 po terminoloških merilih za neželene dogodke, CTCAE³⁰) so bili pogostejši pri zdravljenju s tovorafenibom (90,9 % proti 61,1 %; OR 12,65 [2,30-69,58]); pri resnih neželenih dogodkih (59,1 % proti 41,7 %) ter začasni in trajni prekinitvi zdravljenja zaradi neželenih dogodkov so intervali zaupanja vključevali vrednost 1 (brez razlike). V skupini s tovorafenibom sta dva bolnika (9,1 %) umrla zaradi neželenega dogodka, v skupini kombinacije dabrafeniba in trametiniba nobeden. Vsak izid varnosti (npr. hud ali resen neželeni dogodek, prekinitve zdravljenja zaradi neželenega dogodka) je bil analiziran kot delež bolnikov, pri katerih se je ta dogodek pojavil vsaj enkrat. Razlik v trajanju izpostavljenosti zdravlilu med študijama ni bilo mogoče upoštevati, ker podatki za Bouffet 2023 niso bili na voljo. To lahko zmanjša primerljivost podatkov o varnosti, ob tem pa velikosti in smeri morebitne pristranskosti ni mogoče predvideti.

4. Slovenska klinična praksa

Slovenskih nacionalnih smernic ali strokovnih priporočil za zdravljenje pediatričnega LGG nismo našli. Po prikazu primera s Kliničnega oddelka za otroško hematologijo in onkologijo UKC³¹ Ljubljana (Jenko in sod., Slov Pediatr³² 2023; 30(3): 131-136) se v Sloveniji v prvi liniji uporablja shema SIOP³³ LGG 2004³⁴ z vinkristinom in karboplatinom, v drugi liniji vinblastin, redkeje TPCV, pri neoperabilni bolezni, ki napreduje po kemoterapiji, pa zaviralec MEK³⁵ trametinib. Od možnosti potrjene različice PICO 1 se v Sloveniji torej uporabljajo vinblastin, kombinacija karboplatina in vinkristina ter TPCV; everolimus je na listi ZZS³⁶ uvrščen le za subependimalni velikocelični astrocitom pri tuberozni sklerozi, kar ustreza omejitvi v obsegu ocene, bevacizumab pa je Pediatrični kliniki UKC Ljubljana financiran na podlagi mnenja njenega konzilija, brez navedene indikacije. Primerjalno zdravljenje potrjene različice PICO 5 (kombinacija dabrafeniba in trametiniba) je na listi ZZS omejeno na odrasle, uporaba pri otrocih v Sloveniji pa ni objavljena, zato je različica PICO 5 za Slovenijo morda manj relevantna. Od ostalih različic so za sedanjo prakso relevantne PICO 4 in 8 (kemoterapija), PICO 6 (kemoterapija pri BRAF V600E) in PICO 7 (trametinib), delno PICO 3 (karboplatin in vinkristin, ki se v Sloveniji uporabljata v prvi liniji), manj pa PICO 2 (ne vključuje everolimusa in bevacizumaba; oba sta na listi ZZS, a njuna uporaba pri pediatričnem LGG v Sloveniji ni opisana). Poročilo JCA za nobeno od njih nima rezultatov.

5. Sklep

Za različico PICO 1 razvijalec ni predložil podatkov o primerjalnem zdravljenju, zato o relativni učinkovitosti ali varnosti tovorafeniba ni mogoče sklepati. Za različico PICO 5 je na voljo le MAIC brez skupne primerjalne skupine, izvedena na podatkih dveh majhnih študij z eno skupino: FIREFLY-1 (tovorafenib) in Bouffet 2023 (kombinacija dabrafeniba in trametiniba). Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo daljše s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba, hudi neželeni dogodki pa so bili pogostejši pri zdravljenju s tovorafenibom. Rezultati ORR so zelo negotovi. Za celokupno preživetje, kakovost življenja in simptome bolezni relativnih rezultatov ni.

Ocenjevalci opozarjajo, da zaradi velikih omejitev dokazov (tveganje pristranskosti neznane velikosti in smeri, zelo majhne učinkovite velikosti vzorca, nominalne vrednosti p) ocene morda ne odražajo resničnih vzročnih učinkov zdravljenja.

²⁸ **RMST** - omejeni povprečni čas preživetja (restricted mean survival time)

²⁹ **MR** - manjši odgovor (minor response)

³⁰ **CTCAE** - terminološka merila za neželene dogodke (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

³¹ **UKC** - Univerzitetni klinični center

³² **Slov Pediatr** - revija Slovenska pediatrija

³³ **SIOP** - Mednarodno združenje za pediatrično onkologijo (International Society of Paediatric Oncology)

³⁴ **SIOP LGG 2004** - protokol SIOP za zdravljenje gliomov nizke stopnje iz leta 2004 (SIOP Low-Grade Glioma 2004 protocol)

³⁵ **MEK** - kinaza MAPK (MAPK/ERK kinase; mitogen-activated protein kinase kinase)

³⁶ **ZZS** - Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije