Tovorafenib vid pediatriska låggradiga gliom

Tidig bedömningsrapport 2025-10-09

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tovorafenib
Nyhetsbeskrivning	Första systemterapin för behandling av pediatriska patienter med låggradigt gliom (pLGG) med effekt på flera olika patogenetiska BRAF-varianter inkluderande fusioner och V600E-mutation.
Klassificering	ATC-kod: L01EC04
Företag	Ipsen/Day One Biopharmaceuticals
Indikation, förväntad	Monoterapi för behandling av patienter från 6-månaders ålder med pediatriska låggradiga gliom med BRAF re-arrangemang, fusioner eller V600E-mutation som erhållit en eller flera tidigare systemiska behandlingar.
Verkningsmekanism	Tovorafenib är en typ II RAF-kinashämmare som kan passera blodhjärnbarriären med aktivitet mot vildtyp BRAF, vildtyp CRAF, BRAF V600-mutation och BRAF-fusioner. Preparatet interagerar direkt med BRAF och inhiberar nedströms RAF-signalering och proliferation [1]. BRAF-förändringar är de mest frekventa patogenetiska förändringarna vid sporadiska pLGG och återfinns i ca 70 procent av fallen [2,3].
Dosering, förväntad	Baserat på det amerikanska godkännandet: 380 mg/m², max 600 mg, en gång /vecka.
Administreringssätt	Peroralt
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2025-03 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2026-04 PRIME ☐ Särläkemedelsstatus EU ☒ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ USA
Berörd vårdverksamhet	Barnonkologiska verksamheter.
Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Svensk prisuppgift saknas för tovorafenib. Tovorafenib finns godkänt i USA. Beräknad årskostnad för en vecko-dosering på mellan 400 och 600 mg blir utifrån publicerade priser i USA omkring 4,4 miljoner kronor (vid en dollarkurs på 10 SEK/$) [4]. Kombinationsbehandling med dabrafenib (Finlee) och trametinib (Spexotras) vid pLGG med BRAF-V600E-mutation är subventionerad och ingår i högkostnadsskyddet. Årskostnaden för ett barn på 27 kg (ca 8 år) blir vid kombinationsbehandling omkring 585 000 kronor.

	Förväntad behandlingstid för tovorafenib innan eventuell behandlingspaus är minst två år, såvida inte toxicitet eller progress uppstår.
Behov av specifik diagnostik	Ja ☒ Nej ☐ Aktuella BRAF-förändringar kan identifieras genom molekylär analys med Next Generation Sequencing (NGS) som idag är klinisk rutin vid barncancer [5].
Annan påverkan	Behandlingsriktlinjer kan komma att behöva justeras.

Sjukdomen

Förekomst	Incidensen för barn och ungdomar under 15 år för att insjukna i hjärntumör är 4,2/100 000 [6]. Det medför att det är ungefär 90-100 nya fall/år av hjärntumörer hos barn i Sverige [7]. Av dessa är ungefär 30 procent låggradiga gliom (LGG) med ett långsamt förlopp och många års överlevnad [8]. Det har beskrivits att ungefär 50 procent av patienterna med pLGG förväntas behöva någon form av adjuvant behandling [9]. I en studie med en kohort på över 1000 patienter med pLGG hade 84 procent en identifierad driver-mutation och 95 procent uppvisade uppreglering av RAS/MAPK signalvägen [10]. Förändringar som involverar BRAF är vanligast och ses i ungefär 70 procent av sporadiska fall [2]. Med sporadiska fall menas här de som inte är kopplade till syndrom såsom neurofibromatos typ 1 (NF1). De vanligast förekommande drivande förändringarna i sproadiska fall är KIAA1549-BRAF-fusion (50-60%) och BRAF V600E-mutationer (5-15%) [11]. Baserat på detta kan vi uppskatta antalet patienter som kan vara aktuella för behandling med tovorafenib till ca 10 patienter (100*0,3*0,5*0,7) per år.
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV har i samband med en tidigare utredning av en behandling för pLGG klassificerat pLGG som hög svårighetsgrad [12]. Prognosen för patienter med pLGG är generellt mycket god med en 10-årsöverlevnad på 85-96 procent. Dock drabbas patienterna ofta av funktionella, neurologiska, synpåverkande och endokrina komplikationer orsakade av sjukdomen eller behandlingar, vilket gör att pLGG ofta kan betraktas som en kronisk sjukdom [13].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☐ Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Svenskt vårdprogram för barnonkologisk tumörbehandling saknas. Det finns ett väletablerat nationellt samarbete i vårdplaneringsgrupper. Europeiska rekommendationer vid pLGG finns publicerade av the European Society for Paediatric Oncology i dokumentet European Standard Clinical Practice recommendations for low grade gliomas [13]. I korthet är nuvarande behandlingsriktlinjer: Kirurgi: I första hand görs i allmänhet ett neurokirurgiskt ingrepp med tumörresektion eller biopsi, beroende på hur operabel tumören är. En komplett resektion kan medföra att patienten kan botas. Vid en partiell resektion eller om enbart biopsering bedöms möjligt, krävs oftast adjuvant behandling. Oavsett om det görs en resektion eller en biopsi möjliggör ett ingrepp att en histopatologisk diagnos kan ställas.

	Kemoterapi: Behandling med konventionell kemoterapi är en viktig del i behandlingen för pLGG som inte kan opereras radikalt. I första linjen används oftast karboplatin och vinkristin. Även andra behandlingsregimer förekommer i första linjens behandling eller vid senare progress. Strålbehandling: Strålbehandling kan vara effektivt för att behandla pLGG men är behäftat med risker för besvärliga biverkningar och långtidseffekter. Målinriktade terapier: Målinriktad terapi med en kombination av dabrafenib och trametinib för behandling av pediatriska patienter från 1 års ålder med BRAF-V600E-muterat LGG, som kräver systemisk behandling finns tillgänglig. Dock gäller detta endast om det finns en BRAF-V600E-mutation och inte BRAF-fusion eller andra BRAF-re-arrangemang.

Vetenskaplig dokumentation

	FIREFLY-1 (NCT04775485) [8]
Typ av studie	Fas II, öppen flerarmad multicenterstudie utan kontrollarm.
Status	Pågående
Antal patienter	**Arm 1** (Registreringsgrundande): N = 77 Ålder (median): 8 (range: 2-21) Andel patienter med Lansky funktionsskala > 80% (Aktiv, men lättare uttröttbar till fullt aktiv): 96 % BRAF-förändringar: BRAF-fusion: 83 % (KIAA1549::BRAF 73 %) BRAF V600E mutation: 17 % Antal tidigare systemiska beh (median): 3 (range: 1-10) Andel med tidigare MEK och/eller BRAF-beh: 60 % Andel patienter utan kirurgisk resektion: 52 % Andel som erhållit radioterapi mot primärtumör: 8 % **Arm 2** (Extensionskohort): N = 60 **Totalt** (Säkerhetspopulation): N=137 Ålder (median): 9 (range: 1-24) Arm 1 utgör den registreringsgrundande studiedelen medan Arm 2 är en extensionskohort som möjliggjorde tillgång till behandling för patienter efter att Arm 1 stängts. Effektdata baseras på Arm 1, medan säkerhetsanalysen inkluderar data från både Arm 1 och Arm 2.
Patientpopulation Inklusion, urval	• Ålder: 6 månader till 25 år • Verifierat pediatriskt låggradigt gliom (pLGG) med tecken på radiografisk progression • ≥ 1 tidigare systemisk behandling • Aktiverande BRAF-förändring • Lansky / Karnofsky (≥16 år) funktionsskala > 50% • Adekvat organfunktion
Exklusion, urval	• Ingen känd ytterligare aktiverande molekylär förändring såsom IDH1/2 eller FGFR-mutationer • Diagnosticerad eller misstänkt neurofibromatos typ 1 • Neurologiskt instabil (exempelvis okontrollerad epilepsi)

Interventions-behandling	Tovorafenib 420 mg/m² en gång per vecka (max 600 mg) i upprepade 28-dagarscykler tills radiografisk progression, oacceptabel toxicitet eller beslut om behandlingsuppehåll. Planerad behandlingstid: 26 cykler (24 månader), därefter fortsatt behandling eller behandlingsuppehåll.
Jämförelsearm/-ar	-
Resultat Primär utfallsvariabel	Primär utfallsvariabel: Objektiv responsfrekvens (Overall respons rate, ORR) enligt RANO-HGG-kriterier. Noll-hypotesen för ORR sattes till 21 %, baserat på historiska effektdata av vinblastin i sen linje. ORR: 67% (95% Konfidensintervall, KI: 54–78) (46 av 69 evaluerbara patienter) Komplett respons (CR): N = 12 (17 %) Partiell respons (PR): N = 34 (49 %) ORR var statistiskt signifikant skilt från 21 % och det primära effektmåttet uppnåddes därmed.
Sekundära utfallsvariabler (urval)	ORR enligt RAPNO: 51% (95% KI: 40-63) Komplett respons (CR): N = 0 (0 %) Partiell respons (PR): 37 % (95% KI: 26–49) Mindre respons (Minor response, MR): 14 % (95% KI: 8–24) Svarsduration (Duration of response, enligt RANO-HGG): Median 16,6 månader (95% KI: 11,6–NR) Svarsduration (enligt RAPNO): Median 13,8 månader (95% KI: 11,3–NR) Progressionsfri överlevnad (PFS) (enligt RANO-HGG): Median 19,4 månader (95% CI: 16.9–NR) Progressionsfri överlevnad (PFS) (enligt RAPNO): Median 13,8 månader (95% KI: 8,3–16,9)
Säkerhet	Säkerhetspopulation: N = 137 Vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (TRAEs) - alla grader (≥ grad 3) Någon TRAE: 98 % (≥ grad 3: 42 %) Förändrad hårfärg: 76 % (≥ grad 3: 0 %) Förhöjt kreatinkinas (CK): 56 % (≥ grad 3: 12 %) Anemi: 49 % (≥ grad 3: 10 %) Trötthet (fatigue): 44 % (≥ grad 3: 4 %) Makulopapulärt utslag: 41 % (≥ grad 3: 8 %) Hypofosfatemi: 35 % (≥ grad 3: 0 %) Allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar (TRAEs): 15% av patienterna. Vanligaste: Tumörblödning (3%), minskad aptit (2%), hyponatremi (2%), kräkningar (2%). TRAEs som ledde till utsättning av behandlingen: 9 patienter (7 %). Vanligaste: Tumörblödning (3 patienter), minskad tillväxthastighet (2 patienter).

	TRAEs som ledde till dosreduktion: 24% av patienterna. Vanligaste: Makulopapulärt utslag (4%), minskad aptit (3%).

RANO-HGG = Response Assessment in Neuro-Oncology - High-Grade Glioma; RAPNO = Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	• Punktestimat för behandlingseffekter förefaller vara jämförbar hos patienter med BRAF-fusion (N = 59) och patienter med BRAF-mutation (N = 10). Likaså uppnåddes likartad respons hos patienter med tidigare behandling med BRAF- och/eller MEK-hämmare (N=41) jämfört med BRAF/MEK-naiva patienter (N=28). • I Firefly-1-studien observerades minskad tillväxthastighet hos patienter med tovorafenib-behandling. Längdförändringen mätt som z-score var i median 0,7 och 80 procent av patienterna höll sig inom en standardenhet från baslinjevärdet. Övriga patienter minskade sitt z-score-värde med mellan 1 och 2 standardavvikelser. Tillgängliga data rapporteras inte antyda förändring i skelettålder eller prematur slutning av tillväxtplattor, och tecken till återhämtning av tillväxthastigheten observerades efter avslutad behandling.

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	• Selumetinib, en selektiv MEK-1-hämmare som i fas-3-studie (NCT04166409) jämförs med karboplatin och vinkristin i första linjen hos patienter (barn och vuxna) med LGG utan BRAF-V600-mutation. En annan fas-3-studie (NCT03871257) studerar selumetinib hos patienter med nydiagnostiserat eller tidigare obehandlat pLGG associerat med Neurofibromatos Typ 1 (NF1). • Mirdametinib, en MEK 1/2-hämmare som studeras i fas-2-studie (NCT04923126) vid pLGG utan BRAF-V600-mutation. Substansen studeras även i fas-2-studie (NCT03962543) vid plexiforma neurofibrom associerade med Neurofibromatos typ 1.
Andra indikationer för läkemedlet	• Fas-3-studien FIREFLY-2/LOGGIC (NCT05566795) utvärderar tovorafenib som första linjens behandling vid pLGG. Studien beräknas inkludera omkring 400 patienter och jämför tovorafenib i monoterapi med standardkemoterapi hos patienter med pLGG som har en aktiverande RAF-förändring. • Fas-2-studien PNOC029 studerar tovorafenib i kombination med nivolumab vid behandling av kraniofaryngiom hos barn. • 2024 initierades en fas-2-studie av tovorafenib vid relapserad/refraktär Langerhans cellhistiocytos (NCT05828069)

Författare

Christer Ehrnborg
Specialistläkare i klinisk farmakologi och onkologi, med dr
Klinisk farmakologi
Sahlgrenska universitetssjukhuset

Johan Quester
Specialistläkare klinisk farmakologi
Klinisk farmakologi
Sahlgrenska universitetssjukhuset

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Referenser

1. Dhillon S. Tovorafenib: First Approval. Drugs. augusti 2024;84(8):985–93.

2. Mikkelsen M, Gajjar A. Overview of pediatric low-grade gliomas. I: Eichler AF, redaktör. UpToDate [Internet]. UpToDate, Waltham, MA; [citerad 17 april 2025]. Tillgänglig vid: https://www.uptodate.com

3. Fangusaro J, Jones DT, Packer RJ, Gutmann DH, Milde T, Witt O, m.fl. Pediatric low-grade glioma: State-of-the-art and ongoing challenges. Neuro-Oncol. 01 januari 2024;26(1):25–37.

4. Ojemda Prices, Coupons, Copay Cards & Patient Assistance [Internet]. Drugs.com. [citerad 24 april 2025]. Tillgänglig vid: https://www.drugs.com/price-guide/ojemda

5. Wadensten E, Wessman S, Abel F, Diaz De Ståhl T, Tesi B, Orsmark Pietras C, m.fl. Diagnostic Yield From a Nationwide Implementation of Precision Medicine for all Children With Cancer. JCO Precis Oncol. juni 2023;(7):e2300039.

6. Lannering B, Sandström PE, Holm S, Lundgren J, Pfeifer S, Samuelsson U, m.fl. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984–2005. Acta Paediatr. 2009;98(10):1620–7.

7. Svenska Barncancerregistret [Internet]. [citerad 24 april 2025]. Tillgänglig vid: https://statistik.incanet.se/sbcr/

8. Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, Landi D, van der Lugt J, Leary SES, m.fl. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. Nat Med. januari 2024;30(1):207–17.

9. El-Hemaly A, Taha H, Refaat A, Adel F, Elbeltagy M, Arafah O. Efficacy of different salvage regimens in progressive unresectable pediatric low-grade glioma. Oncol Lett. 26 september 2022;24(5):407.

10. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro-Stucklin A, Bennett J, m.fl. Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. Cancer Cell. 13 april 2020;37(4):569-583.e5.

11. Yaman I, Bouffet E. How will tovorafenib change our treatment of pediatric low-grade glioma? Expert Opin Emerg Drugs. mars 2024;29(1):1–3.

12. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag till beslut om Finlee och Spexotras (1328/2024) [Internet]. 2024 okt [citerad 30 april 2025]. Tillgänglig vid: https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2024-10-17-finlee-och-spexotras-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html

13. Societé Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) Europe Brain Tumour Group. Standard Clinical Practice guideline for Low-Grade Glioma (V7, 27.12.2022) [Internet]. 2022 dec [citerad 30 april 2025]. Tillgänglig vid: https://siope.eu/media/documents/escp-low-grade-gliomas-lgg.pdf

14. Nationellt vårdprogram tumörer i hjärna, ryggmärg och dess hinnor - RCC Kunskapsbanken [Internet]. [citerad 24 april 2025]. Tillgänglig vid: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/hjarna/vardprogram/

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne