



**Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni
zemalja članica Europske unije**

Tovorafenib

kao monoterapija za liječenje bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja (engl. low grade glioma, LGG) koji sadrži fuziju ili preuređenje gena *BRAF* ili mutaciju V600 gena *BRAF*, a koji su prethodno primili jednu ili više sistemskih terapija

Verzija 1.0

Zagreb, 2026.

Ovaj dokument predstavlja prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni zemalja članica Europske unije (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) provedene u skladu s Uredbom (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. Prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija (engl. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU): “Joint Clinical Assessment Summary Report Tovorafenib”.

Izvješće je odobrila Koordinacijska grupa država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija 30. travnja 2026. godine.

Preporučeni način citiranja:

Prijevod sažetka izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) Tovorafeniba, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2026.

Izvorni dokument na engleskom jeziku dostupan je putem poveznice: https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda_en

Popis kratica	
ATC	anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija (engl. anatomical therapeutic chemical)
BRAF	homolog virusnog onkogeno V-Raf mišjeg sarkoma B (engl. V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B)
CRAF	protoonkogeno serin/treonin-protein kinaza (engl. proto-oncogene serine/threonine-protein kinase)
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency)
ESS	efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size)
EU	Europska Unija (engl. European Union)
HGG	gliom visokog stupnja (engl. high-grade glioma)
HTA	procjena zdravstvenih tehnologija (engl. health technology assessment)
HTACG	Koordinacijska skupina država članica za procjenu zdravstvenih tehnologija (engl. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment)
HTAR	Uredba (EU) 2021/2282 Europskog parlamenta i Vijeća od 15 prosinca 2021. o procjeni zdravstvenih tehnologija i izmjeni Direktive 2011/24/EU (engl. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU) (OJ L 458, 22.12.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj)
HTD	Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer)
INV	istraživač (engl. investigator)
IPD	individualni podaci sudionika (engl. Individual participant data)
IR	Provedbena Uredba Komisije (EU) 2024/1381 od 23. svibnja 2024. o utvrđivanju, u skladu s Uredbom (EU) 2021/2282 o procjeni zdravstvenih tehnologija,

	postupovnih pravila za interakciju tijekom, razmjenu informacija o i sudjelovanje u pripremi i ažuriranju zajedničkih kliničkih procjena lijekova za humanu uporabu na razini Unije, kao i predložaka za navedene zajedničke kliničke procjene
IRC	neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. independent review committee)
ITC	neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison)
JCA	Zajednička klinička procjena (engl. Joint Clinical Assessment)
LGG	gliom niskog stupnja (engl. low-grade glioma)
MAIC	prilagođena neizravna usporedba (engl. matching-adjusted indirect comparison)
ORR	stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate)
PFS	preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival)
PH	proporcionalni rizici (engl. proportional hazards)
PICO	skup parametara za zajedničku kliničku procjenu (JCA) koji obuhvaća: populaciju bolesnika – intervenciju(-e) – tehnologiju(-e) usporedbe – zdravstvene ishode (engl. A set of parameters for the JCA comprising: Patient Population – Intervention(s) – Comparator(s) – Health Outcomes)
PVs/EMs	prognostičke varijable i/ili modifikatori učinka (engl. prognostic variables and/or effect modifiers, PV/EM)
RAF	faktor ubrzanog fibrosarcoma (engl. rapidly Accelerated Fibrosarcoma)
RANO	kriteriji za procjenu odgovora u neuroonkologiji (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria)
RMST	ograničeno srednje vrijeme preživljenja (engl. restricted mean survival time)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization, WHO)

Sadržaj

Popis kratica.....	3
Sadržaj.....	4
Popis tablica	5
1. Sažetak Izvješća zajedničke kliničke procjene	7
1.1. Uvod	7
1.2. Opseg procjene	8
1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih stručnjaka.....	13
1.4. Rezultati.....	14
1.4.1. Rezultati za populaciju bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija)	14
1.4.2. Rezultati za populaciju bolesnika 2 (mutacija V600 gena <i>BRAF</i> kod bolesnika starijih od 1 godine).....	14
1.4.3. Rezultati za populaciju bolesnika 3 (fuzija ili preuređenje gena <i>BRAF</i> ili mutacija V600 gena <i>BRAF</i> koja nije tip E).....	25
2. Literatura	26

Popis tablica

Tablica 1. Osnovne karakteristike lijeka.....	7
Tablica 2. Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema PICO elementima.....	8
Tablica 3. Opseg procjene – tablica ishoda	10
Tablica 4. Opseg procjene – analiza podskupina.....	12
Tablica 5. Informacije o uključenim-bolesnicima, kliničkim stručnjacima i ostalim relevantnim stručnjacima	13
Tablica 6. Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za Populaciju 2 (bolesnici stariji od jedne godine s mutacijom V600E gena <i>BRAF</i>) – PICO 5 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tovorafenib u odnosu na dabrafenib + trametinib	16
Tablica 7. Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju 2 (bolesnici stariji od 1 godine s mutacijom V600E gena <i>BRAF</i>) – PICO 5 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tovorafenib u odnosu na dabrafenib + trametinib	19
Tablica 8. Relativni rezultati sigurnosnih ishoda za PICO	23

1.1. Uvod

Pedijatrijski gliomi niskog stupnja (engl. low grade gliomas, LGG) čine heterogenu skupinu tumora 1. i 2. stupnja prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO). Razvoj pedijatrijskih glioma niskog stupnja uglavnom je povezan s prisutnošću genetskih promjena, uključujući mutaciju V600E homologa virusnog onkogenog V-Raf mišjeg sarkoma B (gena *BRAF*) (engl. V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B, (*BRAF*) i fuziju KIAA1549-BRAF kao i druge molekulske promjene [1].

Ciljana skupina bolesnika obuhvaćena ovom Zajedničkom kliničkom procjenom (engl. Joint Clinical Assessment, JCA) sastoji se od bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja kod kojih je prisutna fuzija ili preuređenje gena *BRAF* ili mutacija V600 gena *BRAF*, a koji su prethodno primili jednu ili više sistemskih terapija.

Lijek koji je predmet procjene za traženu indikaciju jest tovorafenib, inhibitor RAF- kinaza (engl. Rapidly Accelerated Fibrosarcoma, RAF) tipa II, koji inhibira mutirani BRAF V600E te kinaze BRAF divljeg tipa i protoonkogeni serin/treonin-protein kinazu (engl. proto-oncogene serine/threonine-protein kinase, CRAF) divljeg tipa.

Osnovne karakteristike lijeka prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Osnovne karakteristike lijeka

Zaštićeni naziv lijeka	OJEMDA
Djelatna tvar(i)	Tovorafenib
Farmaceutski oblik(ci)	Prašak za oralnu suspenziju ili filmom obložene tablete
Predložena terapijska indikacija kako ju je subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (engl. health technology developer, HTD) dostavio Europskoj Agenciji za lijekove (EMA)	Tovorafenib je indiciran kao monoterapija za liječenje bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja (LGG) koji sadrži fuziju ili preuređenje gena <i>BRAF</i> ili mutaciju V600 gena <i>BRAF</i> , a koji su prethodno primili jednu ili više sistemskih terapija.
Konačna terapijska indikacija	Tovorafenib je indiciran kao monoterapija za liječenje bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja (LGG) koji nosi fuziju ili preuređenje gena <i>BRAF</i> ili mutaciju V600 gena <i>BRAF</i> , u kojih je došlo do progresije bolesti nakon jedne ili više prethodnih sistemskih terapija.
Anatomska terapijsko kemijska klasifikacija (ATK)	L01EC04

Zajednička klinička procjena uzela je u obzir promjene između konačne terapijske indikacije i predložene terapijske indikacije, koja je činila osnovu za definiranje opsega procjene (vidjeti odjeljak 1.2). Promjena u indikaciji nije imala utjecaj na procjenu i interpretaciju dostupnih rezultata te se podskupina za zajedničke kliničke procjene složila da nije potrebno definirati novi opseg procjene.

1.2. Opseg procjene

U Tablici 2. prikazan je opseg procjene i dostavljeni podaci za svaki PICO u okviru zajedničke kliničke procjene tovorafeniba. Tablica 3. i Tablica 4. prikazuju ishode i analize podskupina koje su zatražene u skladu s definiranim opsegom procjene.

Tablica 2. Opseg procjene i pregled dostavljenih podataka prema PICO elementima

Populacija Intervencija PICO broj	Tehnologija usporedbe	Podaci dostavljeni (da/ne)	Razlozi subjekta koji je razvio zdravstvenu tehnologiju za izostanak rezultata	Podaci uključeni u izvješće zajedničke kliničke procjene (da/ne)
Populacija 1 (cjelokupna navedena indikacija)				
Bolesnici u dobi od 6 mjeseci i stariji s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja koji sadrži fuziju ili preuređenje gena BRAF ili mutaciju V600 gena <i>BRAF</i> , a koji su prethodno primili jednu ili više sistemskih terapija				
Intervencija: Tovorafenib				
PICO 1	Individualizirano liječenje koje uključuje više terapijskih opcija ^a : Vinblastin ^b Kombinacija karboplatine i vinkristina ^{b, c} TPCV protokol ^b Kombinacija dabrafeniba i trametiniba ^d Everolimus ^e Bevacizumab u kombinaciji s kemoterapijom ^b	Ne	Nisu dostupni usporedni podaci	Ne
PICO 2	Individualizirano liječenje koje uključuje više terapijskih opcija ^a : Vinblastin ^f	Ne	Nisu dostupni usporedni podaci	Ne

	Kombinacija karboplatine i vinkristina ^{f,c} TPCV protokol ^f Kombinacija dabrafeniba i trametiniba ^d			
PICO3	Kombinacija karboplatine i vinkristina ^c	Ne	Nisu dostupni usporedni podaci	Ne
PICO4	Vinblastin	Ne	Nisu dostupni usporedni podaci	Ne
Populacija 2 (mutacija V600E gena <i>BRAF</i> kod bolesnika starijih od 1 godine)				
Bolesnici stariji od 1 godine s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja koji sadrži mutaciju V600E gena <i>BRAF</i> , a koji su prethodno primili jednu ili više sistemskih terapija				
Intervencija: Tovorafenib				
PICO 5	Kombinacija dabrafeniba i trametiniba	Da	-	Da
PICO 6	Individualizirano liječenje koje uključuje više terapijskih opcija ^a : Vinblastin Kombinacija karboplatine i vinkristina ^c	Ne	Nisu dostupni usporedni podaci	Ne
Populacija 3 (fuzija ili preuređenje gena <i>BRAF</i> ili mutacija V600 gena <i>BRAF</i> koja nije tip E)				
Bolesnici u dobi od 6 mjeseci i stariji s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja koji sadrži fuziju ili preuređenje gena <i>BRAF</i> ili mutaciju V600 koja nije tip E gena <i>BRAF</i> , a koji su prethodno primili jednu ili više sistemskih terapija				
Intervencija: Tovorafenib				
PICO 7	Trametinib	Da	-	Ne ^g
PICO 8	Individualizirano liječenje koje uključuje više terapijskih opcija ^a : Vinblastin	Ne	-	Ne

	Kombinacija karboplatine i vinkristina ^c			
a: Odabir liječenja ovisi o individualnim karakteristikama bolesnika b: Protokoli liječenja temeljeni na kemoterapiji predstavljaju mogućnost liječenja za bolesnike obuhvaćene cjelokupnom predloženom indikacijom sljedećih karakteristika: promjena gena <i>BRAF</i> različita od mutacije <i>BRAF</i> V600E ili mutacija <i>BRAF</i> V600E uz nedostatan odgovor na dabrafenib u kombinaciji s trametinibom; dob od 6 do 11 mjeseci te 18 godina i više; bez subependimalnog gigantocelularnog astrocitoma (SEGA) povezanog s tuberoznom sklerozom (TSC) c: Terapijski protokol započet kombinacijom karboplatine i vinkristina može se dovršiti naizmjeničnim ciklusima cisplatine i vinkristina te ciklofosfamida i vinkristina zbog rizika od preosjetljivosti na karboplatinu d: Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom treba primjenjivati kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 mjeseci i starijih s mutacijom V600E gena <i>BRAF</i>, osim kod bolesnika koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor na prvu liniju liječenja dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. e: Everolimus je jedna od mogućnosti liječenja bolesnika sa subependimalnim gigantocelularnim astrocitomom (SEGA) povezanim s tuberoznom sklerozom (TSC). f: Protokoli liječenja temeljeni na kemoterapiji predstavljaju mogućnost liječenja za bolesnike obuhvaćene cjelokupnom predloženom indikacijom sljedećih karakteristika: promjena gena <i>BRAF</i> različita od mutacije V600E gena <i>BRAF</i> ili mutacija V600E gena <i>BRAF</i> uz nedostatan odgovor na dabrafenib u kombinaciji s trametinibom; dob od 6 do 11 mjeseci te 18 godina i više. g: Rezultati koje je subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio za PICO 7 nisu uključeni u procjenu zbog nedostatnih informacija potrebnih za procjenu ispitivanja u odnosu na tehnologiju usporedbe.				
<i>BRAF</i> - homolog virusnog onkogen V-Raf mišjeg sarkoma; BLGG: pedijatrijski gliomom niskog stupnja; SEGA: subependimalni gigantocelularni astrocitom; TPCV: tiogvanin, prokarbazin, lomustin i vinkristin; TSC: kompleks tuberozne skleroze				

Tablica 3. Opseg procjene – tablica ishoda

Ishod	Napomena
Zatražena je procjena relativnog učinka za sljedeće ishode:	
Ishodi vezani uz sigurnost u skladu sa Smjericama o ishodima za Zajedničke kliničke procjene	-
Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS)	-
Preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS):	Preživljenje bez progresije bolesti definirano kao ishod vremena do događaja (engl. time-to-event outcome). Dodatno će se analizirati stope preživljenja bez progresije bolesti nakon 6 i 12 mjeseci kao binarni ishodi. Ovaj ishod potrebno je uključiti, uz 'progresiju' bolesti definiranu prema RAPNO i RANO kriterijima, gdje god su ti podaci dostupni i za

	intervenciju i za tehnologiju usporedbe u pojedinoj usporedbi
Objektivni odgovor na liječenje (engl. objective response, OR) kao kompozitni ishod koji uključuje potpuni odgovor (engl. complete response, CR) i djelomični odgovor (engl. partial response, PR)	Ovaj ishod potrebno je uključiti, uz “odgovor na liječenje” definiran prema RAPNO i RANO kriterijima, gdje god su ti podaci dostupni i za intervenciju i za tehnologiju usporedbe u pojedinoj usporedbi
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, općenita (engl. Health-related quality of life (HrQoL), generic)	Poželjno mjerena primjenom upitnika PedsQL 4.0 Generic Core Scales i/ili SF-36 (generičkih upitnika).
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, specifična za bolest (engl. Health-related quality of life (HrQoL), disease-specific)	Poželjno mjerena primjenom upitnika PedsQL 3.0 Cancer Module i/ili EORTC QLQ-C30 (upitnika specifičnih za bolest).
Simptomi bolesti, uključujući sve od navedenih: simptome koji se odnose na neurološke funkcije; oštećenje vida, ravnoteže i sluha; motoričke funkcije; epileptičke napadaje; teške hemoragijske događaje; opći i kognitivni umor.	Poželjno mjereni validiranim instrumentom.
Kontrola simptoma bolesti: kompozitni ishod koji, po mogućnosti, obuhvaća održavanje stabilnih simptoma ili poboljšanje simptoma.	-
Kompozitni ishod koji uključuje potpuni odgovor, djelomični odgovor ili stabilnu bolest koja traje najmanje (i) 6 odnosno (ii) 12 mjeseci.”	Ovaj ishod potrebno je uključiti uz “odgovor” i 'stabilnu bolest' definirane prema RAPNO i RANO kriterijima, pod uvjetom da su ti podaci dostupni i za intervenciju i za tehnologiju usporedbe u pojedinoj usporedbi.
Opći i kognitivni umor	Mjeren instrumentom koji omogućuje određivanje vrijednosti potrebnih za izračun godine kvalitetnog života (engl. quality adjusted life year, QALY-weights). Ovaj se ishod zasebno uključuje samo ako umor nije obuhvaćen instrumentom (ili instrumentima) koji se koriste za mjerenje simptoma bolesti i/ili kvalitete života.
Za sljedeće ishode potrebni su opisni sažetci podataka za intervenciju i tehnologiju(-e) usporedbe (relativne procjene učinka nisu potrebne):	
Trajanje odgovora (engl. duration of response)	Opisni podaci trebaju uključivati procjene medijana vremena do događaja, Kaplan–Meierove krivulje te presječne stope za 6- i 12-mjeseci, zajedno s 95 % intervalima pouzdanosti u svim slučajevima, prikazane i za intervenciju i za tehnologiju usporedbe. Podaci trebaju biti prikazani uz definiciju “odgovora” prema kriterijima RAPNO i RANO, pod uvjetom da su ti podaci dostupni

	za intervenciju i tehnologiju usporedbe u pojedinoj usporedbi.
Vrijeme do odgovora (engl. time to response)	Opisni podaci trebaju uključivati procjene medijana vremena do događaja i Kaplan-Meierove krivulje, zajedno s 95% intervalima pouzdanosti u svim slučajevima, prikazane i za intervenciju i za tehnologiju usporedbe. Podaci trebaju biti prikazani uz definiciju “odgovora” prema kriterijima RAPNO i RANO, pod uvjetom da su ti podaci dostupni za intervenciju i tehnologiju usporedbe u pojedinoj usporedbi.
Najbolji ukupni odgovor (engl. overall response), kategorijski ishod koji po mogućnosti obuhvaća potpuni odgovor (engl. complete response), djelomični odgovor (engl. partial response), slabi odgovor (engl. minor response), stabilnu bolest (engl. stable disease) i progresiju bolesti (engl. progressed disease)	Opisni podaci trebaju uključivati broj i postotak ispitanika koji su postigli svaku kategoriju odgovora, za intervenciju i tehnologiju usporedbe. Podaci trebaju biti prikazani uz ‘odgovor’ definiran prema kriterijima RAPNO i RANO, pod uvjetom da su ti podaci dostupni i za intervenciju i za komparator u danoj usporedbi.”

Tablica 4. Opseg procjene – analiza podskupina

Napomena Subjektu koji razvija zdravstvenu tehnologiju	Rezultati sljedećih specifičnih analiza podskupina trebaju biti prikazani za sve usporedbe za koje su relevantni podaci dostupni, ako već nisu uključeni u analizama podskupina prikazanima u dokumentaciji podnesenoj od strane subjekta koji razvija zdravstvenu tehnologiju (vidjeti „Smjernice koordinacijske skupine za procjenu zdravstvenih tehnologija za ispunjavanje predloška za proizvođače za zajedničke kliničke procjene lijekova (engl. HTA CG Guidance on filling in the joint clinical assessment (JCA) dossier template – Medicinal products) za dodatne pojedinosti o zahtjevima)
Varijabla	Napomena
Prethodne linije liječenja	Po mogućnosti kategorizirano kao (i) jedna prethodna linija liječenja i (ii) dvije ili više prethodnih linija liječenja
Dob	-

Rezultati za većinu PICO-a i za većinu ishoda zatraženih u opsegu procjene nisu uključeni u završno izvješće procjene. Ključno kliničko ispitivanje monoterapije tovorafenibom je u tijeku. FIREFLY-1 [2–4] je otvoreno, multicentrično, višestruko, nerandomizirano, nekontrolirano, kliničko ispitivanje faze II. Budući da je FIREFLY-1 nekontrolirano ispitivanje, nisu dostupni

podaci izravne usporedbe za bilo koji od PICO-a te nisu dostupni podaci za analizu unutar povezane mreže dokaza. Za PICO 5 koji obuhvaća populaciju 2 (mutacija V600E gena *BRAF* u bolesnika starijih od 1 godinu), u izvješće Zajedničke kliničke procjene uključena je nesidrena prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena) (engl. unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) temeljena na podskupini kliničkog ispitivanja FIREFLY-1 i kliničkog ispitivanja Bouffet i sur. 2023. kombinacije dabrafeniba i trametiniba (u daljnjem tekstu dabrafenib + trametinib) [5,6]. Rezultati za PICO-e 1-4 te PICO-e 6 i 8 nisu uključeni u Zajedničku kliničku procjenu zbog nedostatka dostupnih podataka u ciljnoj populaciji za relevantne tehnologije usporedbe. Rezultati koje je dostavio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju za PICO 7 nisu uključeni zbog nedostatka dostatnih informacija za procjenu ispitivanja tehnologije usporedbe.

1.3. Uključenost bolesnika, kliničkih stručnjaka i ostalih relevantnih stručnjaka

Tablica 5. prikazuje informacije o stručnjacima uključenima u Zajedničku kliničku procjenu. Bolesnicima/pružateljima skrbi i kliničkim stručnjacima pružena je prilika da daju komentare na opseg procjene te revidiranu inačicu izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene u skladu s člankom 8. (6), drugi stavak, i člankom 11. (4) Uredbe (EU) 2021/2282 o procjeni zdravstvenih tehnologija (HTAR).

Njihov doprinos uzet je u obzir od strane podskupine za zajedničke kliničke procjene pri izradi završne verzije opsega procjene te izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene. Klinički stručnjak također je pružio doprinos tijekom izrade nacrt izvješća o Zajedničkoj kliničkoj procjeni odgovarajući na pitanja procjenitelja. Doprinos bolesnika /pružatelja skrbi i kliničkih stručnjaka dostupni su u Prilogu A originalnog izvješća Zajedničke kliničke procjene.

Tablica 5: Informacije o uključenim bolesnicima, kliničkim stručnjacima i drugim relevantnim stručnjacima

	Ime stručnjaka (osim za bolesnike) / naziv stručnog društva ili afilijacija (ako postoje)	Način i vrijeme sudjelovanja
Bolesnik/ neformalni pružatelj skrbi	Neformalni pružatelj skrbi	Pisani komentari na objedinjeni prijedlog opsega procjene i na revidirani nacrt izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene
Klinički stručnjak	Christine Dahl Nordijsko društvo za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju (engl. Nordic Society of Paediatric	Pisani komentari na objedinjeni prijedlog opsega procjene, tijekom izrade prve inačice izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene te na revidiranu inačicu

	Haematology and Oncology, NOPHO) Međunarodno društvo za pedijatrijsku onkologiju (engl. International Society of Paediatric Oncology – SIOP), Paneuropska mreža profesionalaca - PanCare	izvješća i sažetka Zajedničke kliničke procjene
Ostali stručnjaci	-	-

1.4. Rezultati

1.4.1. Rezultati za populaciju bolesnika 1 (cjelokupna navedena indikacija)

Dokumentacija koju je podnio Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije sadržavala usporedne dokaze koji se odnose na bolesnike obuhvaćene cjelokupnom navedenom indikacijom, što odgovara Opsegu procjene 1-4 (PICO-4)

1.4.2. Rezultati za populaciju bolesnika 2 (mutacija V600E gena *BRAF* kod bolesnika starijih od 1 godine)

Dostavljeni su rezultati za ukupnu stopu odgovora (ORR), preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ishode vezane uz sigurnost za PICO 5 u populaciji 2.

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije dostavio usporedne dokaze koji se odnose na Opseg procjene broj 6 (PICO 6).

Za PICO 5 svi uključeni rezultati za relativnu učinkovitost i sigurnost temelje se na metodi nesidrene prilagođene neizravne usporedbe (engl. unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC). Rezultati prikazani za te ishode povezani su s nizom značajnih nesigurnosti, stoga se procjene učinka ne bi nužno trebale tumačiti kao uzročne. Ostali ishodi, za koje su prema Opsegu procjene zatraženi opisni sažeti podaci, uključeni su u izvješće Zajedničke kliničke procjene.

Prilikom tumačenja rezultata o relativnoj učinkovitosti i sigurnosti treba uzeti u obzir sljedeće glavne, općenite nesigurnosti koje se odnose na izbor i provedbu metoda spajanja dokaza, malu veličinu uzorka i razlike između ispitivanih populacija:

Pri interpretaciji rezultata za relativnu učinkovitost i sigurnost treba uzeti u obzir sljedeće glavne, općenite nepouzdanosti povezane s odabirom i provedbom metoda sinteze dokaza, malom veličinom uzorka i razlikama među populacijama obuhvaćenima istraživanjima:

- Nedostatak izravnih usporednih podataka za Populaciju 2 ili povezane mreže dokaza koji bi omogućili neizravne usporedbe uz zajednički komparator (usidrene) (engl. anchored indirect comparative methods), uvjetovao je korištenje neizravnih usporedbi bez zajedničkog komparatora (nesidrene) (engl. unanchored, indirect treatment comparisons) za procjenu relativnog učinka za sve ishode. Ove metode pripadaju skupini nerandomiziranih dokaza te su, kao takve, povezane s većim rizikom od pristranosti (engl. risk of bias) u odnosu na usporedbe koje se temelje na randomiziranim dokazima.
- Između populacije obuhvaćene studijom Bouffet 2023 i Populacije 2 definirane u opsegu procjene (odražene u podskupini bolesnika iz studije FIREFLY-1 u PICO-u 5) postoje razlike. Studija Bouffet 2023 uključivala je i mali udio bolesnika s dijagnozom glioma visokog stupnja (engl. high-grade glioma, HGG), umjesto pedijatrijskog glioma niskog stupnja (LGG), ili bolesnika koji prethodno nisu primili sustavnu terapiju. Te razlike nije bilo moguće prilagoditi u okviru analize prilagođene neizravne usporedbe (engl. Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) zbog nedostatka individualnih podataka o sudionicima (engl. individual participant data, IPD) ili odgovarajućih podataka za podskupine iz studije Bouffet 2023. Zbog tih razlika u populaciji, dobiveni rezultati za procjenu učinka mogu biti pristrani.
- Sve procjene učinka liječenja povezane su s rizikom od pristranosti nepoznate veličine i smjera zbog rezidualnog zbunjivanja (engl. residual confounding). Taj rizik vjerojatno proizlazi iz identificiranih prognostičkih varijabli i/ili modifikatora učinka (engl. prognostic variables and/or effect modifiers, PV/EM) za koje nije provedena prilagodba u analizi prilagođene neizravne usporedbe (engl. Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC), uključujući histološki tip, primarno sijelo tumora i prethodnu kemoterapiju. Međutim, može proizlaziti i iz drugih prognostičkih varijabli i/ili modifikatora učinka koji nisu identificirani zbog nedostataka u postupku identifikacije konfuznih čimbenika koji je proveo subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD).
- Efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size, ESS) za analize svih ishoda mala je (u rasponu od 5.81 do 14.26), što dovodi do statističke nepreciznosti (tj. širokih intervala pouzdanosti) dobivenih procjena učinka. Nadalje, efektivna veličina uzorka predstavlja smanjenje od 34 % do 52 % u odnosu na izvornu veličinu uzorka, ovisno o ishodu. To može upućivati na slabo preklapanje kovarijata između studija, što može dovesti do pristranosti i smanjene pokrivenosti intervala pouzdanosti [7-9].
- Analiza osjetljivosti koju je proveo Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) radi procjene mogućeg utjecaja nemjerenih konfuznih čimbenika (pomaknuto testiranje nulte hipoteze i izračun E-vrijednosti) sadržavala je više pogrešaka, a prikazani zaključci bili su netočni. Zbog toga rezultati ove analize osjetljivosti nisu prikazani u izvješću Zajedničke kliničke procjene (JCA).
- Sve prijavljene p-vrijednosti su nominalne, ne predstavljaju rezultat testiranja unaprijed postavljenih hipoteza te nisu korigirane za višestruka testiranja.

Rezultati relativne učinkovitosti za stopu objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) i preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) za PICO 5 u Populaciji 2 (bolesnici stariji od jedne godine s mutacijom V600E gena *BRAF*) prikazani su u Tablici 6 i Tablici 7.

Tablica 6: Rezultati relativne učinkovitosti (dihotomni ishodi) za Populaciju 2 (bolesnici stariji od jedne godine s mutacijom V600E gena *BRAF*) – PICO 5 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tovorafenib u odnosu na dabrafenib + trametinib

Intervencija	Tovorafenib		Dabrafenib +trametinib		Metoda neizravne usporedbe	Tovorafenib u odnosu na dabrafenib + trametinib	
Studija	FIREFLY-1		Bouffet 2023				
Presjek podataka	2 godine		NR				
Ishod	Događaji (veličina uzorka)	Stopa (%) [95%-CI]	Događaji (veličina uzorka)	Stopa (%) [95%-CI]		Efektivna veličina uzorka (ESS) (FIREFLY-1)	OR ^a /RR ^b [95%-CI] p-vrijednost ^c
Ukupno preživljenje (OS)							
Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni							
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)							
Ovi rezultati povezani su s brojnim značajnim nesigurnostima. Prikazane procjene učinka ne bi se nužno trebale tumačiti kao uzročni učinci liječenja.							
Stopa 6-mjesečnog preživljenja bez progresije bolesti ^d (PFS) procijenjena prema RANO-LGG kriterijima, uz procjenu neovisnog povjerenstva za pregled (IRC)	NR (12) ^e	94 [85, 100]	NR (36)	86 [75, 98]	Osnovni slučaj MAIC analize: prilagođene prema dobi, prethodnom	5.81	RR: 1.09 [0.92; 1.30]

Stopa 12-mjesečnog preživljenja bez progresije bolesti (PFS) procijenjena prema RANO-LGG kriterijima, uz procjenu neovisnog povjerenstva za pregled (IRC)	NR (12) ^e	76 [52, 100]	NR (36)	83 [71, 96]	kirurškom zahvatu, prethodnoj radioterapiji, Karnofsky/ Lansky statusu i spolu	5.81	RR: 0.92 [0.61, 1.38]
Objektivni odgovor na liječenje (engl. objective response, OR) Ovi rezultati povezani su s brojnim značajnim nesigurnostima. Prikazane procjene učinka ne bi se nužno trebale tumačiti kao uzročni učinci liječenja.							
Kompozitni ishod koji uključuje potpuni odgovor (engl. complete response, CR) i djelomični odgovor (engl. partial response, PR) prema RANO HGG kriterijima, prema procjeni istraživača (INV)	4 (10) ^e	40.0 [12.2, 73.8] ^e	19 (36)	52.8 [NR, NR]	Osnovni slučaj MAIC analize: prilagođene prema dobi, prethodnom kirurškom zahvatu, Karnofsky/ Lansky statusu	6.64	OR: 0.56 [0.08, 3.84] p = 0.551
Kompozitni ishod koji uključuje potpuni odgovor (engl. complete response, CR) i djelomični odgovor (engl. partial response, PR) prema RANO HGG kriterijima, prema ocjeni neovisnog povjerenstva za procjenu (IRC)	5 (10) ^e	50.0 [18.7, 81.3] ^e	7 (36)	19.4 [8.2, 36.0]		6.64	OR: 7.26 [0.98, 53.68] p = 0.052

Kvaliteta života povezana sa zdravljem, općenita (engl. Health-related quality of life (HrQoL), generic)
Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni
Kvaliteta života povezana sa zdravljem, specifična za bolest (engl. Health-related quality of life (HrQoL), disease-specific)
Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni
Simptomi bolesti
Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni
Kontrola simptoma bolesti
Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni
Kompozitni ishod koji uključuje potpuni odgovor, djelomični odgovor ili stabilnu bolest koja traje najmanje (i) 6 odnosno (ii) 12 mjeseci
Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni
Opći i kognitivni umor
Rezultati relativne učinkovitosti nisu dostupni
a: Vrijednosti omjera izgleda (OR) > 1 ukazuju na veću stopu objektivnog odgovora (ORR) uz liječenje tovorafenibom b: Izračunali procjenivači na temelju Kaplan–Meierovih procijenjenih vjerojatnosti za svaku terapijsku skupinu navedenu u dokumentaciji podnesenoj od strane proizvođača. Vrijednosti relativnog rizika (RR) > 1 ukazuju na veću vjerojatnost preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti uz liječenje tovorafenibom c: U statističkom planu analize (SAP), kao ni u relevantnim dijelovima dokumentacije koju je podnio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju, nije opisano formalno testiranje hipoteza. Stoga sve p-vrijednosti treba tumačiti kao nominalne. d: Izračunato kao Kaplan–Meierova procjena vjerojatnosti preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u odgovarajućoj vremenskoj točki. e: Vrijednosti prikazane u ovim poljima odgovaraju neprilagođenim podacima iz studije FIREFLY-1, odnosno podacima prije primjene ponderiranja u okviru metode prilagođene neizravne usporedbe (MAIC). Odgovarajuće ponderirane vrijednosti subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) nije dostavio.
CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); CR: potpuni odgovor (engl. complete response); HRQoL: kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. health-related quality of life); INV: istraživač (engl. investigator); IRC: neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. independent review committee); MAIC: prilagođena neizravna usporedba (engl. matching-adjusted indirect comparison); NR: nije prijavljeno (engl. not reported); OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); ORR: stopa objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival); PR: djelomični odgovor (engl. partial response); RANO-HGG: Kriteriji za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome visokog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high-grade gliomas); RANO-LGG: Kriteriji za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome niskog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for low-grade gliomas); RR: relativni rizik (engl. relative risk); SD: stabilna bolest (engl. stable disease)

Tablica 7: Rezultati relativne učinkovitosti (ishodi vremena do događaja) za populaciju 2 (bolesnici stariji od 1 godine s mutacijom V600E gena *BRAF*) – PICO 5 – prilagođena neizravna usporedba bez zajedničkog komparatora (nesidrena MAIC): tovorafenib u odnosu na dabrafenib + trametinib

Intervencija	Tovorafenib		Dabrafenib + trametinib		Metoda neizravne usporedbe	Tovorafenib u odnosu na dabrafenib + trametinib		
Studija	FIREFLY-1		Bouffet 2023			Efektivna veličina uzorka (ESS) (FIREFLY-1)	Omjer hazarda (HR) ^a [95%-CI] p-vrijednost ^c	Razlika u ograničenom srednjem vremenu preživljenja (RMST difference) ^b [95%-CI] p-vrijednost ^c
Presjek podataka	2 godine		Završetak studije					
Ishod	Veličina uzorka (broj cenzuriranih bolesnika)	Medijan vremena do događaja (TTE) u mjesecima [95%-CI]	Veličina uzorka (broj cenzuriranih bolesnika)	Medijan vremena do događaja (TTE) u mjesecima [95%-CI]				
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)								
Ovi rezultati povezani su s brojnim značajnim nesigurnostima. Prikazane procjene učinka ne bi se nužno trebale tumačiti kao uzročni učinci liječenja.								
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema kriterijima RANO-LGG, ocjena neovisnog	12 (1) ^d	13.67 [4.60, 24.87] ^d	36 (27)	36.9 [36.0, NE]	Osnovni slučaj MAIC analize: prilagođene prema dobi, prethodnom kirurškom zahvatu, prethodnoj	5.81	4.88 [2.14, 11.14] p = 0.011	-6.64 [-13.16, -0.12] p = 0.046

povjerenstva za procjenu (IRC)					radioterapiji, Karnofsky/ Lansky statusu i spolu			
a: Vrijednosti omjera hazarda (HR) < 1 ukazuju na dulje preživljenje bez progresije bolesti (PFS) uz liječenje tovorafenibom b: Pozitivne vrijednosti ukazuju na dulje ograničeno srednje vrijeme preživljenja (RMST) uz liječenje tovorafenibom c: U statističkom planu analize (SAP), kao ni u dokumentaciji koju je podnio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju, nije opisano formalno testiranje hipoteza. Sve p-vrijednosti su nominalne, nisu dobivene unaprijed planiranom analizom i nisu korigirane za višestruka testiranja d: Vrijednosti prikazane u ovim poljima odgovaraju neprilagođenim podacima iz studije FIREFLY-1, odnosno podacima prije primjene ponderiranja u okviru metode prilagođene neizravne usporedbe (MAIC). Odgovarajuće ponderirane vrijednosti subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) nije dostavio								
CI: interval pouzdanosti (eng. confidence interval); NE: nije moguće procijeniti (engl. not estimable); NR: nije prijavljeno (engl. not reported); TTE: vrijeme do događaja (engl. time-to-event); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); HR: omjer hazarda (engl. hazard ratio); IRC: neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. independent review committee); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival); RANO-LGG: kriteriji za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome niskog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for low-grade gliomas); RMST: ograničeno srednje vrijeme preživljenja (engl. restricted mean survival time); MAIC: prilagođena neizravna usporedba (engl. matching-adjusted indirect comparison)								

Osim glavnih, općenitih nesigurnosti koje su prethodno opisane, niz specifičnih problema utječe na sigurnost dokaza za ishod objektivna stopa odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR), uključujući sljedeće:

- Analiza stope objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR), procijenjena od strane neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. independent review committee, IRC) prema Kriterijima za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome niskog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for low-grade gliomas, RANO-LGG), koju je dostavio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju, nije uključena u izvješće Zajedničke kliničke procjene zbog primjene metodološki manjkavih i neprimjerenih metoda analize.
- Rezultati relativne učinkovitosti za stopu objektivnu odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) prikazani u Tablici 6. temelje se na Kriterijima razvijenim za gliome visokog stupnja (engl. high grade glioma, HGG), a ne posebno za gliome niskog stupnja (engl. low grade glioma, LGG).
- U studiji Bouffet 2023 postoji značajna razlika između stope objektivnog odgovora na liječenje procijenjene od strane istraživača (engl. investigator, INV) i neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. independent review committee, IRC) prema Kriterijima za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome visokog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high-grade gliomas, RANO-HGG). Razlog te razlike nije jasan. Razlike u smjeru i veličini relativnih učinaka liječenja za navedene ishode čine interpretaciju rezultata stope objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) vrlo neizvjesnom.
- Podaci o stopi objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR), procijenjenoj od strane istraživača (engl. investigator, INV) prema Kriterijima za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome visokog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high-grade gliomas, RANO-HGG), bili su dostupni iz 2. skupine (engl. Arm 2) studije FIREFLY-1 te su obuhvaćali 9 bolesnika koji su ispunjavali kriterije uključivanja za populaciju 2, no Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije uključio te podatke u neizravnu usporedbu. Za isključivanje tih podataka nije dostavio odgovarajuće obrazloženje.
- Dodatno utvrđene prognostičke varijable (engl. prognostic variables, PV) i modifikatori učinka (engl. effect modifiers, EM) isključeni su iz prilagodbe u okviru prilagođene neizravne usporedbe (engl. matching-adjusted indirect comparison, MAIC) za stopu objektivnog odgovora na liječenje (engl. objective response rate, ORR) prema Kriterijima za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome visokog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high-grade gliomas, RANO-HGG), konkretno spol (isključen zbog nekonvergencije modela ponderiranja) i prethodno liječenje radioterapijom (razlog isključenja Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) nije prijavio). Time se dodatno povećava rizik od pristranosti zbog nemjerenih zbunjujućih čimbenika (engl. unmeasured confounding).

Osim glavnih, općenitih nesigurnosti koje su prethodno opisane, niz specifičnih problema utječe na sigurnost dokaza za ishod preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) uključujući sljedeće:

- Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) naveo je da pretpostavka proporcionalnih hazarda (engl. proportional hazards, PH) vjerojatno nije zadovoljena. Međutim, rezultati procjene te pretpostavke nisu dostavljeni, zbog čega procjenjivači ne mogu ocijeniti opravdanost tog zaključka. Ako pretpostavka proporcionalnih hazarda nije zadovoljena, omjer hazarda (engl. hazard ratio, HR) možda nije prikladna mjera učinka liječenja, a razlika u ograničenom srednjem vremenu preživljenja (engl. restricted mean survival time, RMST) može biti pouzdaniji sažeti pokazatelj odgovarajućeg relativnog učinka.
- Definicije preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS), uključujući pravila cenzuriranja, te rasporedi procjena bili su uglavnom usporedivi između studija FIREFLY-1 i Bouffet 2023, iako u studiji Bouffet 2023 nije prikazan broj cenzuriranih opažanja prema razlozima cenzuriranja. Stoga se mogućnost pristranosti zbog informativnog cenzuriranja i/ili razlika u mehanizmima cenzuriranja između studija ne može u potpunosti isključiti.
- Podaci o preživljenju bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS), procijenjenom od strane istraživača (engl. investigator, INV) prema Kriterijima za procjenu odgovora u neuroonkologiji za gliome visokog stupnja (engl. Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high-grade gliomas, RANO-HGG), bili su dostupni iz studije FIREFLY-1 te, u obliku objavljenih Kaplan–Meierovih krivulja s brojem bolesnika izloženih riziku (engl. numbers at risk), i iz studije Bouffet 2023, no Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) nije dostavio rezultate odgovarajuće neizravne usporedbe. Stoga postoji rizik od pristranosti zbog selektivnog izvještavanja o ishodu preživljenja bez progresije bolesti (PFS).

Osim toga, opsegom procjene zatražene su i analize stopa preživljenja bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) nakon 6 i 12 mjeseci (binarni ishodi). Iako su prijavljeni podaci o stopama preživljenja bez progresije bolesti nakon 6 i 12 mjeseci u obje terapijske skupine, subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju nije dostavio analize relativne učinkovitosti. Međutim, radi cjelovitosti procjene, procjenitelji su izračunali relativni rizik za preživljenje bez progresije bolesti u tim vremenskim točkama.

Relativni rezultati za ishode sigurnosti za PICO 5 u populaciji 2 (mutacija V600E gena *BRAF* kod bolesnika starijih od 1 godine) prikazani su u Tablici 8

Tablica 8. Relativni rezultati sigurnosnih ishoda za PICO

Intervencija	Tovorafenib		Dabrafenib+trametinib		Metoda neizravne usporedbe	Tovorafenib u odnosu na dabrafenib + trametinib	
Studija	FIREFLY -1		Bouffet 2023				
Presjek podataka	2 godine		NR				
Ishod	Događaji (veličina uzorka)	Stopa (%) [95%-CI]	Događaji (veličina uzorka)	Stopa (%) [95%-CI]		Efektivna veličina uzorka (ESS) (FIREFLY-1)	OR ^a [95%-CI] p-vrijednost ^c
Sigurnosni ishodi Ovi rezultati povezani su s brojnim značajnim nesigurnostima. Prikazane procjene učinka ne bi se nužno trebale tumačiti kao uzročni učinci liječenja.							
Štetni događaj (engl. adverse event, AE)	22 (22) ^d	100% [NR] ^d	36 (36)	100% [NR]	NA: Neizravna usporedba nije se mogla provesti jer je stopa događaja iznosila 100 % u obje skupine liječenja		
Teški štetni događaj [CTCAE stupanj≥3] (engl. severe AE)	20 (22) ^d	90.9% [NR] ^d	22 (36)	61.1% [NR]	Osnovni slučaj MAIC analize ^b	14.26	12.65 [2.30, 69.58] p = 0.004
Ozbiljni štetni događaj (engl. serious AE)	13 (22) ^d	59.1% [NR] ^d	15 (36)	41.7% [NR]	Osnovni slučaj MAIC analize ^b	14.26	3.04 [0.77, 12.10] p = 0.144
Privremeni prekid liječenja zbog štetnog događaja	15 (22) ^d	68.2% [NR] ^d	26 (36)	72.2% [NR]	Osnovni slučaj MAIC analize ^b	14.26	1.15 [0.28, 4.76] p = 0.849
Trajni prekid liječenja zbog štetnog događaja	3 (22) ^d	13.6% [NR] ^d	8 (36)	22.2% [NR]	Osnovni slučaj MAIC analize ^b	14.26	0.58 [0.11, 3.03] p = 0.520

Smrt povezana sa štetnim događajem	2 (22) ^d	9.1% [NR]^d	0 (36)	0% [NR]	NA: Neizravna usporedba nije se mogla provesti zbog nulte stope događaja u skupini koja je primala dabrafenib + trametinib
a: Vrijednosti omjera izgleda (OR) > 1 ukazuju na veću stopu događaja uz liječenje tovorafenibom b: Prilagođeno prema dobi, prethodnom kirurškom zahvatu, prethodnoj radioterapiji, Karnofsky/Lansky statusu i spolu (muški) c: U statističkom planu analize za neizravnu usporedbu (ITC SAP), kao ni u dokumentaciji koju je podnio subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju, nije opisano formalno testiranje hipoteza. Sve p-vrijednosti su nominalne, nisu dobivene unaprijed planiranom analizom i nisu korigirane za višestruka testiranja d: Vrijednosti prikazane u ovim poljima odgovaraju neprilagođenim podacima iz studije FIREFLY-1, odnosno podacima prije primjene ponderiranja u okviru metode prilagođene neizravne usporedbe (MAIC). Odgovarajuće ponderirane vrijednosti subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju (HTD) nije dostavio					
AE: štetni događaji (engl. adverse events); CI: interval pouzdanosti (engl. confidence interval); CTCAE: Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (Common Terminology Criteria for Adverse Events); ESS: efektivna veličina uzorka (engl. effective sample size); ITC: neizravna usporedba liječenja (engl. indirect treatment comparison); OR: omjer izgleda (engl. odds ratio); NA: nije primjenjivo (engl. not applicable); NR: nije prijavljeno (engl. not reported); SAP: statistički plan analize (engl. statistical analysis plan)					

Uz glavne, općenite nesigurnosti koje su već opisane, dodatna nesigurnost koja utječe na ishode povezane sa sigurnošću proizlazi iz mogućih razlika u trajanju izloženosti lijeku između studija, što bi moglo utjecati na učestalost tih ishoda. Te se razlike nisu mogle prilagoditi u analizi te mogu negativno utjecati na razinu sigurnosti dokaza za ishode povezane sa sigurnošću.

1.4.3. Rezultati za populaciju bolesnika 3 (fuzija ili preuređenje gena *BRAF* ili mutacija V600 koja nije tip E gena *BRAF*)

Subjekt koji razvija zdravstvenu tehnologiju dostavio je prilagođenu neizravnu usporedbu bez zajedničkog komparatora (nesidrenu) (engl. unanchored, matching-adjusted indirect comparison) tovorafeniba u odnosu na trametinib za PICO 7. Međutim, ova usporedba, temeljena na studijama FIREFLY-1 i TRAM-01, nije uključena izvješće Zajedničke kliničke procjene zbog nedostatnih dostupnih informacija za procjenu studije TRAM-01.

Literatura

1. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment, Joint Clinical Assessment Summary Report of Tovorafenib, Version 1.0, European Union, Brussels, 2026
2. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 30. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00902-z>.
3. Ipsen Pharma. FIREFLY-1 (DCO 10 May 2024); Clinical Study Report [unpublished]. 2025.
4. Day One Biopharmaceuticals. A Study to Evaluate Tovorafenib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Progressive Low-Grade Glioma and Advance Solid Tumors (FIREFLY-1) [online]. 2025 [Accessed: 18.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04775485>.
5. Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. *Nat Med* 2024; 30(1): 207-217. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02668-y>.
6. Bouffet E, Geoerger B, Moertel C et al. Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination with Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 2023; 41(3): 664-674. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01000>.
7. Novartis Pharmaceuticals. Study to Investigate Safety, Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamic (PD) and Clinical Activity of Trametinib in Subjects With Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination With Dabrafenib in Subjects With Cancers Harboring V600 Mutations [online]. 2021 [Accessed: 18.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02124772>.
8. Phillippo DM, Dias S, Ades AE et al. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: A simulation study. *Stat Med* 2020; 39(30): 4885-4911. <https://doi.org/10.1002/sim.8759>.
9. Phillippo DM, Dias S, Ades AE et al. Target estimands for efficient decision making: Response to comments on "Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: A simulation study". *Stat Med* 2021; 40(11): 2759-2763. <https://doi.org/10.1002/sim.8965>.
10. Liu Y, He X, Liu J et al. Is the Use of Unanchored Matching-Adjusted Indirect Comparison Always Superior to Naive Indirect Comparison on Survival Outcomes? A Simulation Study. *Appl Health Econ Health Policy* 2025; 23(4): 693-704. <https://doi.org/10.1007/s40258-02500952-1>.