

Décision n° 2026.0117/DC/SEM du 2 juillet 2026 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité OJEMDA (tovorafénib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 juillet 2026.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité OJEMDA (tovorafénib) le 20 avril 2026 ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire IPSEN PHARMA pour la spécialité OJEMDA (tovorafénib), reçue le 27 février 2026 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 13 et 19 mars 2026 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 13, 18 et 23 mars 2026 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 mars 2026 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 4 mai et 4 juin 2026 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 4 mai et 12 juin 2026 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 26 mars 2026 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 juin 2026 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament OJEMDA (tovorafénib), dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement de BRAF ou d'une mutation V600E et précédemment traités ou non éligibles à un traitement par l'association du dabrafénib et du tramétinib, et qui ont progressé après au moins un traitement systémique », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire IPSEN PHARMA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le GBG pédiatrique concernerait 556 nouveaux patients par an, a un impact majeur sur la qualité de vie des patients par leur impact fonctionnel (notamment sur la vision et la motricité), et que l'histoire de la maladie est marquée par des rémissions et des rechutes, particulièrement lorsque la résection chirurgicale complète n'a pas été possible.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés, puisque les chimiothérapies et le tramétinib en monothérapie, bien que hors AMM, sont des options thérapeutiques utilisées et recommandées en pratique courante. Aucune donnée robuste ne permet d'indiquer qu'il existe une perte de chance pour les patients à être traités par ces options thérapeutiques par rapport au médicament faisant l'objet de la présente évaluation.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Les données d'efficacité reposent sur une étude non comparative avec pour critère de jugement principal la réponse radiologique, peu cliniquement pertinent et dont les résultats étaient variables selon l'évaluateur. Cette étude ne permet pas d'identifier les patients qui seraient inéligibles à l'association dabrafénib-tramétinib, et très peu de patients porteurs de la mutation BRAF V600E avaient été préalablement traités par cette association alors qu'il s'agit aujourd'hui du standard de traitement. Les résultats de qualité de vie étaient exploratoires alors qu'ils auraient été particulièrement pertinents pour cette pathologie chronique invalidante, et les données de tolérance étaient marquées par un retard de croissance qui pourrait être très problématique pour les enfants en période péri-pubertaire. Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté. Les données de l'étude FIREFLY-1, non comparatives, sont peu robustes et les données des comparaisons indirectes déposées n'ont pas été retenues en raison de leurs limites méthodologiques. Les résultats attendus de l'étude FIREFLY-2 ne permettront pas de déterminer l'apport de ce médicament pour l'ensemble de la population notamment celle présentant une mutation BRAF V600E dont le standard de traitement est l'association dabrafénib-tramétinib. Le médicament n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège partage l'appréciation de la CT sur le caractère grave, rare et invalidant.

En revanche, sur les autres points, le collège considère que :

- Il n'existe pas de traitement approprié puisque les alternatives recommandées chez les patients en progression après au moins un traitement systémique sont toutes hors AMM et disposent d'un niveau de preuve faible.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, chez une population de patients pédiatriques en situation de rechute, avec un besoin médical important. Les données initiales étayant la présomption d'innovation reposent uniquement sur les résultats d'une étude de phase II non comparative (Firefly-1) qui a montré un effet sur le taux de réponse globale. Malgré les limites de cette première étude et considérant le besoin médical important, le plan de développement est adapté car le médicament dispose de données confirmatoires, attendues pour 2028 (étude Firefly-2), qui permettront de démontrer le bénéfice de OJEMDA (tovorafénib) *versus* les chimiothérapies de référence, sur les critères de taux de réponse et de survie sans progression, chez les patients atteints d'un gliome de bas grade avec une altération de la protéine RAF nécessitant un traitement systémique de première ligne. Le médicament est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

OJEMDA 100 mg, comprimé pelliculé

B/16 comprimés pelliculés (34009 303 374 8 6)

B/20 comprimés pelliculés (34009 303 374 9 3)

B/24 comprimés pelliculés (34009 303 375 2 3)

OJEMDA 25 mg/ml, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon en verre de poudre avec 1 seringue pour administration orale et 1 adaptateur pour flacon (34009 303 375 4 7)

du laboratoire IPSEN PHARMA

dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement de BRAF ou d'une mutation V600E et précédemment traités ou non éligibles à un traitement par l'association du dabrafénib et du tramétinib, et qui ont progressé après au moins un traitement systémique ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière (PH), réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).

Par ailleurs, la HAS a pris connaissance des données relatives à l'accès compassionnel d'OJEMDA (tovorafénib) qui ont été collectées dans le registre SACHA.

Dans l'hypothèse d'un futur renouvellement de l'autorisation d'accès précoce, le collège souhaite être destinataire des données actualisées de ce registre.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 2 juillet 2026.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tovorafénib

**OJEMDA 25 mg/ml et
100 mg,**

suspension buvable et comprimé pelliculé

Accès précoce post-AMM : 1^{re} demande

Adopté par la Commission de la transparence le 24 juin 2026

→ Gliome de bas grade pédiatrique

→ Adolescent / Enfant / Nourrisson à partir de 6 mois

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « OJEMDA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement de BRAF ou d'une mutation V600E et précédemment traités ou non éligibles à un traitement par l'association du dabrafénib et du tramétinib, et qui ont progressé après au moins un traitement systémique »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le GBG pédiatrique concernerait 556 nouveaux patients par an, a un impact majeur sur la qualité de vie des patients par leur impact fonctionnel (notamment sur la vision et la motricité), et que l'histoire de la maladie est marquée par de rémissions et de rechutes, particulièrement lorsque la résection chirurgicale complète n'a pas été possible.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les chimiothérapies et le tramétinib en monothérapie, bien que hors AMM, sont des options thérapeutiques utilisées et recommandées en pratique courante. Aucune donnée robuste ne permet d'indiquer qu'il existe une perte de chance pour les patients à être traités par ces options thérapeutiques par rapport au médicament faisant l'objet de la présente évaluation.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car :

- il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Les données d'efficacité reposent sur une étude non comparative avec pour critère de jugement principal la réponse radiologique, peu cliniquement pertinent et dont les résultats étaient variables selon

l'évaluateur. Cette étude ne permet pas d'identifier les patients qui seraient inéligibles à l'association dabrafénib-tramétinib, et très peu de patients BRAF V600E muté avaient été préalablement traités par cette association alors qu'il s'agit aujourd'hui du standard de traitement. Les résultats de qualité de vie étaient exploratoires alors qu'ils auraient été particulièrement pertinents pour cette pathologie chronique invalidante, et les données de tolérance étaient marquées par un retard de croissance qui pourrait être très problématique pour les enfants en période péri-pubertaire.

- le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté. Les données de l'étude FIREFLY-1, non comparatives, sont peu robustes et les données des comparaisons indirectes déposées n'ont pas été retenues en raison de leurs limites méthodologiques. Les résultats attendus de l'étude FIREFLY-2 ne permettront pas de déterminer l'apport de ce médicament pour l'ensemble de la population notamment celle présentant une mutation BRAF V600E dont le standard de traitement est l'association dabrafénib-tramétinib.**
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.**

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude FIREFLY-1	8
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Synthèse des données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2 Absence de traitement approprié	17
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	18
6. Annexes	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ojemda est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou d'une mutation BRAF V600, qui ont progressé après un ou plusieurs traitements systémiques antérieurs (pour la sélection des patients sur la base des biomarqueurs, voir rubrique 4.2 du RCP) ». Indication concernée par la présente demande : « OJEMDA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement de BRAF ou d'une mutation V600E et précédemment traités ou non éligibles à un traitement par l'association du dabrafénib et du tramétinib, et qui ont progressé après au moins un traitement systémique ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	tovorafénib (code ATC : L01EC04) OJEMDA 100 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène PVC-Aluminium de 16 comprimé(s) (34009 303 374 8 6) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène PVC-Aluminium de 20 comprimé(s) (34009 303 374 9 3) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène PVC-Aluminium de 24 comprimé(s) (34009 303 375 2 3) OJEMDA 25 mg/ml, poudre pour suspension buvable – B/1 flacon en verre de poudre avec 1 seringue pour administration orale et 1 adaptateur pour flacon (34009 303 375 4 7)
Laboratoire	IPSEN PHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20/04/2026 Date des rectificatifs et teneur : sans objet AMM conditionnelle L'AMM est conditionnée par la soumission au plus tard le 30 avril 2032 : – du rapport final de l'étude de phase III randomisée FIREFLY-2 pour évaluer l'efficacité et la sécurité du tovorafénib en monothérapie par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade porteur d'une altération activatrice du gène RAF nécessitant un traitement systémique de première ligne. – d'un modèle de pharmacocinétique de population actualisé intégrant des données pharmacocinétiques supplémentaires chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans, y compris une évaluation de l'exposition systémique et, si nécessaire, des recommandations posologiques révisées pour ce sous-groupe de patients. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

	– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Médicament orphelin : 20 mai 2021 – Statut PRIME de l'EMA – Accès compassionnel : depuis le 11 juin 2024
Posologie dans l'indication évaluée	Avant de prendre le tovorafénib, les patients doivent avoir la confirmation de la présence d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou de la mutation BRAF V600, évalué par un dispositif médical de diagnostic in vitro. La dose recommandée de tovorafénib en fonction de la surface corporelle est de 380 mg/m² une fois par semaine. La dose maximale recommandée est de 600 mg une fois par semaine Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un Inhibiteur de la sérine-thréonine kinase B-Raf (BRAF)
Mécanisme d'action	Le tovorafénib inhibe les kinases RAF de type II ciblant la mutation BRAF V600E, les BRAF de type sauvage et les CRAF de type sauvage, incluant les monomères et dimères RAF et les fusions BRAF, en supprimant l'activation de la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux Etats-Unis, le tovorafénib est autorisé depuis le 23 avril 2024 dans l'indication « <i>treatment of patients 6 months of age and older with relapsed or refractory pediatric low-grade glioma (LGG) harboring a BRAF fusion or rearrangement, or BRAF V600 mutation</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 24 juin 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) /UNAPECLE – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les gliomes se développent dans les tissus de soutien (cellules gliales) de l'encéphale ou de la moelle épinière. Il existe près d'une vingtaine d'entités différentes de gliome chez l'enfant. Ce terme recouvre plusieurs types de tumeurs dont l'agressivité est variable, allant des tumeurs dites de « bas grade » aux tumeurs malignes dites de « haut grade ». Les gliomes qui affectent les enfants sont très différents de ceux qui touchent les adultes¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie²

Même si la survie globale à 10 ans serait comprise entre 85 % et 96 %, les rechutes sont fréquentes (environ 50% de rechutes à 5 ans) et les GBG entraînent une morbidité importante, dépendant également de la localisation de la tumeur, mais aussi de l'exposition aux traitements : déficits cognitifs,

¹ InCA. Les tumeurs cérébrales. Mise à jour le 7 octobre 2021. <https://bo-pediatrie.cancer.fr/parent/comprendre-le-cancer/les-types-de-cancers-pediatriques/les-tumeurs-cerebrales>

² European Medicines Agency. CHMP Assessment report – OJEMDA. 26 février 2026.

physiques (dont visuels), neurologiques et endocriniens, susceptibles d'entraîner un handicap et une altération de la qualité de vie.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Les gliomes de bas grade (GBG) constituent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes diagnostiquées chez l'enfant. Selon le Registre National des Cancers de l'Enfant³, le taux d'incidence des tumeurs du système nerveux central est de 39,7 cas par million, soit 556 nouveaux cas par an chez les moins de 18 ans⁴. Les GBG pédiatriques représenteraient 40 % de ces tumeurs du système nerveux central⁵, soit 222 nouveaux cas de GBG pédiatrique par an.

La fusion KIAA1549-BRAF est l'altération la plus fréquemment retrouvée suivie de la mutation BRAF V600E. Il existe d'autres altérations BRAF moins fréquentes, incluant notamment des fusions BRAF associées à des gènes autres que KIAA1549, des insertions BRAF V600, la mutation BRAF D594N⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge des GBG pédiatriques repose sur une évaluation multidisciplinaire spécialisée (neurochirurgie, oncologie, radiothérapie, neuropathologie, ...) et une stratégie individualisée tenant compte de l'âge, de la localisation de la tumeur et de sa résécabilité, ainsi que de son statut moléculaire⁷. Dans certaines situations, une surveillance active clinico-radiologique sans traitement chirurgical ou médical immédiat peut être retenue, notamment chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, sans progression radiologique significative ni menace fonctionnelle à court terme.

La résection chirurgicale complète doit être envisagée en première intention lorsqu'elle est réalisable sans morbidité excessive, et constitue ainsi la pierre angulaire de la prise en charge des GBG pédiatriques. Cependant, environ 60 % des patients conserveront une tumeur résiduelle ou ne pourront pas être éligibles à la chirurgie⁸ ; un traitement systémique pourra être envisagé pour certains d'entre eux : en cas de progression radiologique, symptomatologie clinique (notamment neurologique ou visuelle), risque fonctionnel (localisation critique : voies optiques, hypothalamus) ou si la tumeur n'est pas résécable ou le résidu tumoral évolutif.

Selon les recommandations françaises (AURA, 2022⁹) et les recommandations européennes^{Erreur ! Signet non défini.}, le traitement systémique de première ligne repose sur :

- l'association dabrafénib-tramétinib [FINLEE-SPEXOTRAS] en cas de mutation BRAF V600E ; elle est disponible en France à partir de l'âge d'un an¹⁰ ;
- plusieurs protocoles de chimiothérapie (vinblastine, ou carboplatine-vincristine) ;
- l'utilisation du bevacizumab en cas d'atteinte oculaire (recommandation française uniquement) ;

³ Registre national des cancers de l'enfant. Statistiques d'incidence. Disponible sur <https://rncc.inserm.fr/rncc/les-chiffres/>. Consulté le 09/06/2026.

⁴ INSEE. Nombre de familles avec enfants de moins de 18 ans Données annuelles 2011 et 2022.

⁵ J.Fangusaro et al. Pediatric low-grade glioma : state of the art and ongoing challenges. Neuro-oncology 26 (1), 25-37, 2024.

⁶ S.Ryall et al. Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. Cancer Cell. 2020 April 13; 37(4): 569–583

⁷ K.Roka et al. European standard clinical practice recommendations for primary pediatric low-grade gliomas. EJC Paediatric Oncology Volume 4, December 2024

⁸ A.K Gnekow. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. Klin Padiatr 2019; 231: 107–135

⁹ AURA. Thésaurus en neuro-oncologie pédiatrique. Version 1.2 du 21/07/2022. Disponible sur <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2022/07/Thésaurus-en-neurooncologie-pediatrique-Auracle-version-21072022.pdf>

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la transparence relatif aux spécialités FINLEE (dabrafénib) et SPEXOTRAS (tramétinib). 10/07/2024.

- une radiothérapie chez certains patients, plutôt après l'âge de 10 ans.

Les recommandations de prise en charge de la rechute ou en cas de maladie réfractaire après une première ligne de traitement sont extrêmement limitées. Les recommandations françaises citent l'utilisation du tramétinib en monothérapie (en cas de fusion KIAA1549-BRAF – usage hors AMM), le protocole TPCV (thioguanine - procarbazine - CCNU (lomustine) – vincristine ; toxicité gonadique limitant son utilisation) ou les chimiothérapies, selon ce que le patient a reçu en 1^{ère} ligne de traitement.

Selon avis d'experts, le tramétinib en monothérapie, des protocoles tel que vinorelbine associée au bevacizumab, un re-traitement par dabrafénib-tramétinib (mutation V600E) sont des options thérapeutiques possibles, hors AMM à discuter au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. La toxicité à long terme du traitement choisi est un facteur très important en pratique clinique prenant en compte le jeune âge des patients concernés et les temps d'exposition qui peuvent être longs.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des CCP se fait dans le périmètre suivant : traitement des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement de BRAF ou d'une mutation V600E et précédemment traités ou non éligibles à un traitement par l'association du dabrafénib et du tramétinib, et qui ont progressé après au moins un traitement systémique.

→ Traitements médicamenteux

La prise en charge des patients en rechute ou réfractaire à au moins un traitement systémique repose sur l'utilisation de chimiothérapies indépendamment du statut BRAF, et le tramétinib en monothérapie, tous utilisés hors AMM mais cités dans les recommandations françaises. Le choix du traitement se fait selon les traitements antérieurement reçus, et est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaires.

A noter que le selumetinib (anti-MEK) est en cours de développement (étude de phase 3 en cours chez les enfants et jeunes adultes atteints d'un GBG), et n'a actuellement pas d'AMM en France dans cette indication¹¹.

→ Traitements non-médicamenteux

La radiothérapie a une place très restreinte dans la prise en charge des rechutes de gliomes de bas grade du fait d'une toxicité importante sur le cerveau en cours de développement de l'enfant. Il n'est pas retenu comme un CCP dans l'indication considérée.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles. Il persiste donc un besoin à disposer de traitements permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients avec un profil de toxicité acceptable.

¹¹ ClinicalTrials.gov. A Study to Compare Treatment With the Drug Selumetinib Alone Versus Selumetinib and Vinblastine in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma. Disponible sur [Study Details | NCT04576117 | A Study to Compare Treatment With the Drug Selumetinib Alone Versus Selumetinib and Vinblastine in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma | ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576117) [consulté le 09/06/2026].

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de OJEMDA (tovorafénib) repose sur une étude de phase II, non comparative, multi-cohortes (**étude FIREFLY-1**) réalisée chez des patients pédiatriques, adolescents et jeunes adultes atteints d'un gliome de bas grade (GBG) récidivant ou réfractaire ou d'une tumeur solide avancée porteurs d'une altération activatrice de la protéine RAF.

Le laboratoire a fourni une **étude de faisabilité afin d'identifier des sources de données en vie réelle (registre) susceptible de servir de bras de comparaison externe au bras de l'essai FIREFLY-1**. Le laboratoire indique que cette étude a permis l'identification de plusieurs registres et bases de données, mais plusieurs limites jugées majeures (faible disponibilité de données complètes sur l'altération BRAF, caractère incomplet ou hétérogène des variables essentielles (réponse, progression, traitement), insuffisance des effectifs répondant aux critères d'inclusion de FIREFLY-1 et hétérogénéité des critères de jugement et des méthodes de recueil) n'ont pas permis d'en sélectionner pour permettre une comparaison indirecte robuste.

Dans le cadre de cette demande d'accès précoce, le laboratoire a fourni les résultats de deux comparaisons indirectes non ancrées sur données publiées de type MAIC (*matching adjusted indirect comparison*) :

- par rapport à l'étude de dose de tramétinib +/- dabrafénib chez les patients avec un GBG pédiatrique en rechute ou réfractaire porteur d'une mutation V600E sur la base de l'étude de dose en 4 parties de Bouffet 2023 (étude de phase I/II¹²) ;
- par rapport au tramétinib en monothérapie, avec des données issues d'un abstract.

La première comparaison ne pourra être retenue du fait de plusieurs limites méthodologiques :

- possible violation du support commun du fait de la réduction importante des valeurs d'ESS, de plus faibles, source d'instabilité et de biais (réduction de 52% de l'effectif initial des traités par tovorafénib avec seulement 12 patients retenus pour la comparaison, versus 36) ;
- possible biais de confusion, puisque seuls l'âge, la chirurgie antérieure et le score de performance ont été considérés comme variables d'ajustement ;

La deuxième comparaison ne sera pas retenue en raison d'informations insuffisantes disponibles pour l'évaluation de l'étude du tramétinib en monothérapie (abstract).

Enfin, le laboratoire a fourni un **rapport décrivant les données d'utilisation du tovorafénib en France via le dispositif d'accès compassionnel collectées au travers du registre SACHA**. Se référer au paragraphe 3.4 pour plus de détails.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude FIREFLY-1

Présentation type pour essai clinique comparatif

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, non comparative, multi-cohortes, avec 3 groupes (dont 2 ajoutés lors d'un amendement) :

¹² Correspondant à l'étude NCT02124772. Article associé : Bouffet E. et al. Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination With Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma. J Clin Oncol 41, 664-674(2023).

- le **groupe 1 (n=77) [cohorte d'intérêt]** a recruté des patients âgés de 6 mois à 25 ans, atteints d'un GBG récidivant ou réfractaire présentant une altération activatrice du gène BRAF, dont des mutations BRAF V600 et des fusions KIAA1549:BRAF ;
- le groupe 2 (n=60) a recruté le même type de patients que dans le groupe 1, mais l'objectif était l'évaluation de la tolérance ;
- le groupe 3 recrute actuellement des patients atteints de tumeurs solides avancées présentant une altération activatrice du gène BRAF. Les résultats issus de cette cohorte ne seront pas décrits dans la suite de l'avis car ne correspondant pas à l'indication considérée dans le présent avis.

La période de traitement durait 2 ans, puis une période de suivi de 3 ans (extension à long terme) était prévue durant laquelle les patients pouvaient continuer le traitement ou faire une pause thérapeutique afin notamment de limiter la toxicité cumulée et notamment le retard de croissance tout en surveillant l'évolution tumorale.

Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir reçu au moins une ligne de traitement systémique préalable (y compris radiothérapie) et présenter une progression radiologique, ainsi qu'au moins une lésion évaluable dans les 28 jours suivant le début du traitement selon les critères RANO-HGG¹³ (présentés en annexe).

Dans le groupe 1, les patients ont été inclus entre mai 2021 et mars 2022. Les inclusions dans le groupe 2 ont été plus tardives, débutant en avril 2022.

Plusieurs amendements au protocole ont été réalisés :

- avant inclusion dans le groupe 1 (octobre 2020) avec notamment la modification de la dose de référence de traitement et de la dose maximale (530 mg/m² à 420 mg/m² ; 800 à 600mg/semaine) et la hausse de la limite d'âge supérieur (18 à 25 ans) ;
- après l'inclusion des premiers patients dans le groupe 1 (octobre 2021) avec notamment l'ajout des groupes 2 et 3 dans l'étude et la suppression de l'analyse intermédiaire ;
- après la fin des inclusions dans le groupe 1 (octobre 2023) avec notamment l'ajout de 36 mois de suivi supplémentaire et la mise à jour de l'étude pour intervenir 5 ans après l'inclusion du dernier patient dans le bras 1, et la durée totale de l'étude a été portée à 6 ans.

Traitement reçu

Tous les patients recevaient du tovorafénib à la dose de 420mg/m² (dose maximale 600mg) par voie orale (sous forme de comprimés ou de poudre pour suspension buvable), une fois par semaine par cycle de 28 jours (J1, J8, J15 et J22), pendant 26 cycles (soit 24 mois).

Il est à noter que la posologie retenue dans le RCP est moins importante que dans l'étude : 380 mg/m² une fois par semaine, avec la même dose maximale de 600mg/semaine.

En date du 22/12/2022 (date du gel de base pour l'analyse principale), 20 patients (26%) avaient interrompu le traitement [8 progressions de la maladie, 5 retraits par le parent/tuteur, 5 pour événement indésirable, 1 cause non précisée et 1 décès].

¹³ Wen P. et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. J Clin Oncol 28:1963-1972. 2010.

Population de l'étude

Seul le groupe 1 de l'étude sera décrit dans la suite du paragraphe. Les caractéristiques des patients sont présentées pour l'ensemble des patients du groupe 1 (n=77), et pour la population d'analyse « FAS » composée des malades traités avec évaluation tumorale disponible à l'inclusion et au cours du suivi (N=69).

	Population FAS	Groupe 1
	N = 69	N = 77
Age, ans		
Moyenne (écart type)	9,1 (4,08)	9,2 (3,99)
Médiane (min-max)	8,0 (2-21)	8,0 (2-21)
Min, Max	2,00 ; 21,00	2,00 ; 21,00
Sexe, n (%)		
Homme	36 (52,2)	40 (51,9)
Localisation de la tumeur primaire, n (%)		
Cervelet	3 (4,3)	5 (6,5)
Hémisphère cérébral	4 (5,8)	5 (6,5)
Structures profondes de la ligne médiane	9 (13,0)	9 (11,7)
Voie optique	37 (53,6)	39 (50,6)
Tronc cérébral	5 (7,2)	6 (7,8)
Autres	11 (15,9)	13 (16,9)
Altération du gène BRAF, n (%)		
Mutation BRAF V600E	10 (14,5)	13 (16,9)
Fusion KIAA1549	51 (73,9)	56 (72,7)
Autres*	8 (11,6)	8 (10,4)
Stade préopératoire, n (%)		
Maladie localisée	56 (81,2)	60 (77,9)
Maladie disséminée/métastatique	6 (8,7)	9 (11,7)
Propagation leptoméningée	7 (10,1)	8 (10,4)
Stade post-opératoire, n (%)		
Résection totale brute	1 (1,4)	1 (1,3)
Résection subtotale	33 (47,8)	36 (46,8)
Biopsie uniquement, pas de tentative	35 (50,7)	40 (51,9)
Antécédents de traitement anticancéreux, n (%)		
Radiothérapie	6 (8,7)	8 (10,4)
Tout traitement anticancéreux systémique	69 (100)	77 (100)
Inhibiteur MEK antérieur, n (%)		
Oui	39 (56,5)	43 (55,8)
Non	30 (43,5)	34 (44,2)
Inhibiteur BRAF antérieur, n (%)		
Oui	5 (7,2)	8 (10,4)

	Population FAS	Groupe 1
	N = 69	N = 77
Non	64 (92,8)	69 (89,6)
Inhibiteurs MEK et BRAF antérieurs, n (%)		
Oui	3 (4,3)	5 (6,5)
Non	66 (95,7)	72 (93,5)

* Inclut 6 patients avec duplication BRAF et 2 patients avec réarrangement BRAF

Il est à noter qu'aucun patient de moins de 2 ans n'a été inclus dans le groupe 1 de l'étude, et qu'environ la moitié de l'effectif (42/77) avait entre 6 et < 12 ans.

En termes de caractéristiques de la maladie, la voie optique était concernée pour un patient sur deux, la maladie était majoritairement localisée (environ 80% des cas), et une chirurgie n'a pas été tentée pour la moitié des patients.

Concernant les traitements antérieurs, plus de 80% des patients avaient reçu 2 lignes de traitement (nombre médian : 3). Les chimiothérapies à base de carboplatine, de vincristine et de vinblastine ont concerné respectivement 84,1%, 65,2% et 39,1% des patients. Le bevacizumab a été utilisé chez 39,1% des patients. L'inhibiteur BRAF a été peu utilisé chez les patients du groupe 1 (8/77 ; 10,4%), contrairement à un inhibiteur MEK (43/77 ; 55,8%). Aucune réponse complète n'a été obtenue avec l'un ou l'autre des inhibiteurs (41% de réponse partielle, 43,5% de maladie stable, et 13% de progression de la maladie).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendante (CRI) selon les critères radiologiques RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-oncology – high grade glioma*) dans la population FAS [Full Analysis Set]** définie comme correspondant à tous les patients inclus dans le groupe 1 de l'étude qui ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude avec une maladie évaluable à l'inclusion selon les critères RANO-HGG, tels que déterminés par le CRI.

Quatre niveaux de réponse sont définis (réponse complète, réponse partielle, maladie stable et progression) selon l'évolution de la taille des lésions, l'apparition de nouvelles, et les modalités de la corticothérapie concomitante. Le détail de la grille RANO-HGG est présenté en annexe de l'avis.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Ces derniers utilisaient d'autres critères radiologiques (RAPNO et RANO-LGG).

La date de point de l'analyse principale était prévue le 22/12/2022, après un suivi médian de 12 mois. Une analyse de suivi à 2 ans (date de point le 10/05/2024) et à 3 ans (date de point au 06/06/2025) étaient également prévues. A noter qu'une analyse intermédiaire dite « informelle » a été réalisée sur les 25 premiers patients.

Résultats sur le critère de jugement principal

Sur les 77 patients inclus dans le groupe 1, seuls 69 (90%) avaient une maladie mesurable par le CRI selon les critères RANO-HGG et avaient reçu au moins une dose de traitement (population FAS)¹⁴. A noter que 76/77 patients étaient évaluable selon les critères RANO-LGG (critère utilisé pour des critères de jugement secondaires exploratoires, ne seront pas décrits dans la suite de l’avis).

Le tableau suivant présente les principaux résultats, pour l’analyse principale (22/12/2022), l’analyse de suivi à 2 ans (10/05/2024) et celle à 3 ans (06/06/2025).

	Analyse principale 22/12/2022 Suivi médian de 11,6 mois	Analyse de suivi à 2 ans 10/05/2024 Suivi médian de 27,8 mois	Analyse de suivi à 3 ans 06/06/2025 Suivi médian de 40,6 mois
Critère de jugement principal : taux de réponse globale % (IC95%)	62,3 (49,8 ; 73,7)	71,0 (58,8 ; 81,3)	
Réponse complète n, %	4 (5,8)	16 (23,2)	
Réponse partielle n, %	39 (56,5)	33 (47,8)	
Maladie stable n, % 12 mois et plus	21 (30,4) 4 (5,8)	15 (21,7) 4 (5,8)	
Moins de 12 mois	17 (24,6)	11 (15,9)	
Progression de la maladie n, %	4 (5,8)	4 (5,8)	

Le taux de réponse globale a été de 62,3% dans l’analyse principale, avec plus de la moitié des patients (56,5%) présentant une réponse partielle.

A titre informatif :

- le taux de réponse globale a été évalué par l’investigateur en ouvert et retrouve un taux de réponse de 36,2% lors de l’analyse principale ;
- le taux de réponse a été de 66% chez les patients avec fusions de BRAF (n=59) et de 40% en cas de mutations BRAF (n=10)

Lors de l’analyse de suivi à 3 ans, au sein du groupe 1 (n=76), il est à noter que 63 patients (88,7%) avaient interrompu le traitement, en raison d’une pause thérapeutique pour 39 d’entre eux (50,6%). Parmi ces derniers, 31 étaient stables et n’avaient repris le traitement au moment de l’analyse, et 8 (10,4%) ont été retraités par tovorafénib.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l’étude FIREFLY-1 dans des analyses exploratoires à l’aide de 3 questionnaires : échelle *Pediatrics Quality of Life-Core* (PedsQL-Core 4.0), *Pediatrics Quality of Life-Cancer* (PedsQL-Cancer 3.0) et *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

¹⁴ Parmi les 8 patients non inclus dans la population FAS : 2 patients pour lesquels aucune série T1 post-contraste n'a été fournie, 5 patients présentant une maladie proliférante ne répondant pas aux critères de taille minimale de la lésion cible, et un patient ne présentant pas de maladie proliférante rehaussée.

3.3 Profil de tolérance

Dans l'étude FIREFLY-1, la population de tolérance était composée des patients du groupe 1 et du groupe 2, soit 167 patients au total. Les résultats sont présentés pour l'analyse de suivi à 2 et 3 ans avec des durée médiane d'exposition au traitement respectivement de 21 mois et 23,7 mois. A noter que 3 patients avaient moins de 2 ans, qui avaient été tous inclus dans le groupe 2 (évaluation de la tolérance).

	Population de tolérance Bras 1 + Bras 2 - N=137	
	Analyse de suivi à 2 ans (gel de base 10/05/2024)	Analyse de suivi à 3 ans (gel de base 06/06/2025)
El survenu n, %	137 (100%)	137 (100%)
El grade ≥ 3 n, %	112 (81,8%)	113 (82,5%)
El graves n, %	76 (55,5%)	77 (56,2%)
El ayant entraîné l'arrêt n, %	15 (10,9%)	19 (13,9%)

Les **El les plus fréquemment rapportés à 3 ans** étaient, tout grade confondu, le changement de couleur de cheveux (77,4%), la fatigue (61,3%), les vomissements (56,9%), les maux de tête (56,2%), un rash maculo-papulaire (50,4%), une fièvre (47,4%), un retard de croissance (44,5%) et une sécheresse cutanée (40,9%).

Les **El de grade 3** et plus les plus fréquemment rapportés étaient le retard de croissance (n=46 ; 33,6%), une hydrocéphalie (n=14 ; 10,2%), un rash maculo-papulaire (n=11 ; 8,0%) et les vomissements et la fièvre (n=9 ; 6,6%).

Concernant les El ayant entraîné l'arrêt du traitement, cela a concerné 19 patients (13,9%) lors de l'analyse à 3 ans, les deux raisons principales étant le retard de croissance (7 patients) et la survenue d'une hémorragie tumorale (5 patients).

Lors de l'analyse de suivi à 2 ans, **6 patients étaient décédés**, dont la cause n'était pas considérée comme liée au traitement : El de décompensation neurologique de grade 4 secondaire à la progression de la maladie, s'aggravant en mort cérébrale 5 jours après la dernière dose de traitement, un cas d'hydrocéphalie, un décès suite à une progression de la maladie, une cause non précisée, une hémorragie tumorale et une pneumonie. A 3 ans, 2 décès supplémentaires étaient survenus (un gliome de haut grade jugé secondaire à une radiothérapie antérieure, une cause inconnue).

Les **El d'intérêt particulier** sont la survenue d'hémorragie intratumorale (21 patients [15 ,3%] étaient concernés à l'analyse de suivi à 3 ans), et les troubles de la croissance (63 patients [46%] à cette même analyse).

Le résumé des risques du PGR d'OJEMDA (tovorafénib) (version 0.4, 13/08/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Retard de croissance Hémorragie intra-tumorale
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale Risque de diminution de la fertilité
Informations manquantes	Tolérance à long terme

3.4 Synthèse des données d'utilisation

La spécialité **OJEMDA (tovorafénib)** est disponible depuis juin 2024 au titre de l'accès compassionnel. Les critères d'octroi sont les suivants :

- patient âgé de plus de 6 mois atteint d'un gliome de bas grade en rechute ou réfractaire ;
- ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie standard ;
- porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du gène BRAF ou d'une mutation BRAF V600, à l'exception de la mutation BRAF V600E ;
- non atteint de neurofibromatose de type 1 (NF1) ;
- demande validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pédiatrique inter-régionale.

Tout autre demande dans une indication différente doit faire l'objet d'une justification et d'une analyse par l'ANSM¹⁵.

Les données relatives à ces patients ont été collectées dans le **registre SACHA**, cohorte prospective non interventionnelle qui collecte des données cliniques sur les thérapies anticancéreuses innovantes (notamment utilisées dans le cadre d'un accès compassionnel ou en hors AMM) administrées à des patients de ≤ 25 ans en France.

Entre le 11 juin 2024 et le 26 février 2026, 72 patients ont débuté un traitement par tovorafénib. Les données présentées sont issues d'un deuxième rapport intermédiaire fourni par le laboratoire réalisé à partir d'un gel de base en date du 30/01/2026 pour les variables d'efficacité, et du 05/01/2026 pour l'évaluation de la tolérance, décrivant l'usage compassionnel ayant concerné des patients entre juin 2024 et le 02 décembre 2025 (53 patients effectivement inclus dans le registre SACHA).

Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous. Il est à noter que 83% des patients étaient pédiatriques.

Patients traités par tovorafénib et inclus dans le registre SACHA N= 53	
Age	
Médiane (min-max)	13,2 ans (2,4-33,8)
< 18 ans n (%)	44 (83)
Type de tumeur n, %	
Gliome de bas grade	43 (81,1)
Tumeur glioneuronale de bas grade	10 (18,9)
Altérations moléculaires n, %	
Fusion KIAA1549-BRAF	34 (64,2)
V600E (seule ou avec une autre mutation)	4 (7,5)
Autres (fusions/mutation BRAF, fusions RAF1, mutation KRAS, ...)	15 (28,3)
Délai depuis le diagnostic initial, années	
Médiane (min-max)	7,8 (1,2-22,6)
Traitements antérieurs	
Radiothérapie antérieure n, %	2 (4) – 27% de données manquantes
Chirurgie antérieure	37 (71) – 16% de données manquantes

¹⁵ ANSM. Page produit « OJEMDA ». Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ojemda> Consulté le 11/05/2026.

Nombre médian de ligne antérieure de traitement systémique (min-max)	4 (2-13)
≥ 3 lignes n, %	38 (73)
Chimiothérapie	46 (87)
Anti-BRAF et/ou MEK n, %	45 (85)

Raisons de mise sous traitement par tovorafénib n, %

Progression de la maladie	44 (83)
Maladie stable avec le traitement antérieur	4 (8)
Toxicité du traitement antérieur	2 (4)
2 raisons précédentes	2 (4)
Traitement adjuvant post-chirurgie (expo. Antérieure à un anti-MEK)	1 (1)

Il est à noter que tous les patients (n=5) avec une mutation BRAF (V600E ou non) ont été précédemment traités par l'association dabrafénib-tramétinib ; l'arrêt de ce traitement était secondaire à sa toxicité pour 3 d'entre eux, à une progression de la maladie pour un patient, et sans précision pour le 5^{ème} patient.

A la date du gel de base, 40 patients (75%) étaient toujours sous traitement, et 13 patients (25%) l'avaient arrêté (dont 6 progressions de la maladie et toxicités avec une maladie stable) ; la toxicité de traitement était rapportée comme raison de l'arrêt pour 7 patients au total.

Des données de suivi étaient disponibles pour 46 patients (87%) ; les 7 patients restants ont débuté le traitement fin 2025 et leur suivi n'est pas rapporté à ce gel de base. La durée médiane de traitement était de 262 jours (12-474 jours).

En termes de réponse au traitement, le critère choisi pour l'évaluation n'a pas été précisé dans le rapport et la lecture non centralisée. Cependant, il est à noter que la meilleure réponse globale a été la stabilité de la maladie pour 29 patients (63%), la réponse partielle pour 11 patients (24%), la réponse mineure pour un patient, et une progression de la maladie pour 5 patients (11%). Le délai médian de réponse était de 211 jours (71-383) parmi les patients ayant eu une réponse partielle ou mineure.

Concernant la tolérance¹⁶, 26 patients (49%) ont présenté au moins un EI. Les plus fréquemment rapportés étaient les CPK augmentés (n=9 ;16,9%), les atteintes cutanées (n=9 ;16,9%) et la fatigue (n=7 ;13,2%). Au total, 15 patients (28%) ont eu une réduction de dose de tovorafénib à la suite d'un EI et 4 patients (8%) ont arrêté le traitement suite à un EI.

Il est à noter le décès de 2 patients non rapportés dans SACHA : un patient est décédé lors de la commande du traitement, et serait en lien avec une chirurgie antérieure du gliome ; l'autre patient est décédé 10 jours après l'arrêt du traitement (progression de la maladie).

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

¹⁶ D'après le protocole SACHA, les EI collectés sont minimum de grade 2 sur le plan clinique, et 3 pour les EI biologiques (à l'exception de la toxicité hématologique pour laquelle seuls les cas de thrombopénie et d'anémie nécessitant une transfusion, ainsi que les neutropénies de grade 4 durant ≥ 7 jours, sont rapportés).

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Enfant – adolescent – jeune adulte (< 25 ans)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LOGGIC/FIREFLY-2	Etude de phase 3, randomisée, en ouvert, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de tovorafénib en monothérapie versus la chimiothérapie de référence chez les patients atteints d'un gliome de bas grade avec une altération de la protéine RAF nécessitant un traitement systémique de première ligne .	Premiers résultats : fin 2027-début 2028 Recrutement terminé

4. Discussion

La demande d'accès précoce de la spécialité OJEMDA (tovorafénib) repose sur les résultats du groupe 1 de l'étude non comparative de phase II multi-cohorte FIREFLY-1.

- le groupe 1 a inclus des patients âgés de 2 ans à 25 ans, atteints d'un GBG récidivant ou réfractaire présentant une altération activatrice du gène BRAF, dont des mutations BRAF V600 (14,5% de mutation V600E et 74% de fusion KIAA1549) ;
- le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (TRG) évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères radiologiques RANO-HGG, chez 69 des 77 patients inclus dans le groupe d'intérêt ;
- le TRG a été de 62,3% avec 56,5% de réponse partielle et 30,4% de maladie stable lors de l'analyse principale réalisée en 2022, et de respectivement 71%, 47,8% et 21,7% dans les analyses à 2 et 3 ans de suivi ; il est à noter que 16 patients étaient en réponse complète lors des analyses de suivi. A titre informatif, ce même critère était évalué à 36% par les investigateurs en ouvert pour l'analyse principale (critère exploratoire) ;
- les EI les plus fréquemment rapportés à 3 ans (population de tolérance de 137 patients exposés au tovorafénib) étaient le changement de couleur de cheveux (77,4%), la fatigue (61,3%), les vomissements (56,9%), les maux de tête (56,2%), un rash maculo-papulaire (50,4%), une fièvre (47,4%), un retard de croissance (44,5%) et une sécheresse cutanée (40,9%) ;
- le retard de croissance a été l'EI de grade supérieur ou égal à 3 le plus fréquemment rapporté (33,6%) et constitue un EI d'intérêt particulier repris dans le PGR, au même titre que l'hémorragie intra-tumorale.

Le laboratoire a également fourni des comparaisons indirectes qui ne sont pas retenues du fait de limites méthodologiques majeures.

Il est à noter que le tovorafénib est disponible en accès compassionnel en France, et que les données relatives aux patients traités ont été colligées dans le registre SACHA. Sur la période d'analyse allant de juin 2024 à novembre 2025 inclus, 53 patients ont été inclus dans le registre, des données de suivi étaient disponibles pour 46 patients (87%) : la meilleure réponse globale observée a été la stabilité de la maladie pour 29 patients (63%), la réponse partielle pour 11 patients (24%), la réponse mineure pour un patient, et une progression de la maladie pour 5 patients (11%).

Cependant, la portée des résultats est limitée par :

- la nature non comparative des données cliniques alors qu'une comparaison versus le traitement laissé au choix de l'investigateur aurait pu être envisagée ;

- aucun patient de moins de 2 ans n’a été inclus dans l’étude (l’indication débute à 6 mois) ;
- la pertinence clinique du critère de réponse radiologique :
 - le critère RANO-HGG a été initialement développé pour les gliomes de haut grade ;
 - une différence de 26% est à noter, même si l’analyse est exploratoire, entre le taux de réponse globale évalué de façon centralisée à l’aveugle et celui évalué par les investigateurs en ouvert ;
 - l’absence de données robustes sur la survie sans progression qui aurait été un critère d’évaluation cliniquement pertinent dans ce contexte ;
- le profil de tolérance notamment marqué par un retard de croissance chez 44,5% des patients (n=137), de grade 3 et plus chez un tiers des patients ; cet EI a entraîné l’arrêt de traitement chez 7/19 patients ;
- la qualité de vie est exploratoire alors que ce critère était pertinent, dans cette pathologie chronique particulièrement invalidante.

Compte tenu des données d’efficacité et de tolérance +/- limites en termes de transposabilité des résultats, l’impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n’est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L’appréciation des critères d’éligibilité prévus à l’article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l’avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d’une demande d’inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités de OJEMDA (tovorafénib) dans l’indication concernée.

Considérant l’ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le GBG pédiatrique concernerait 556 nouveaux patients par an, a un impact majeur sur la qualité de vie des patients par leur impact fonctionnel (notamment sur la vision et la motricité), et que l’histoire de la maladie est marquée par de rémissions et de rechutes, particulièrement lorsque la résection chirurgicale complète n’a pas été possible.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l’indication considérée dans la mesure où les chimiothérapies et le tramétinib en monothérapie, bien que hors AMM, sont des options thérapeutiques utilisées et recommandées en pratique courante. Aucune donnée robuste ne permet d’indiquer qu’il existe une perte de chance pour les patients à être traités par ces options thérapeutiques par rapport au médicament faisant l’objet de la présente évaluation.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car :

- il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge. Les données d'efficacité reposent sur une étude non comparative avec pour critère de jugement principal la réponse radiologique, peu cliniquement pertinent et dont les résultats étaient variables selon l'évaluateur. Cette étude ne permet pas d'identifier les patients qui seraient inéligibles à l'association dabrafénib-tramétinib, et très peu de patients BRAF V600E muté avaient été préalablement traités par cette association alors qu'il s'agit aujourd'hui du standard de traitement. Les résultats de qualité de vie étaient exploratoires alors qu'ils auraient été particulièrement pertinents pour cette pathologie chronique invalidante, et les données de tolérance étaient marquées par un retard de croissance qui pourrait être très problématique pour les enfants en période péri-pubertaire.
- le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté. Les données de l'étude FIREFLY-1, non comparatives, sont peu robustes et les données des comparaisons indirectes déposées n'ont pas été retenues en raison de leurs limites méthodologiques. Les résultats attendus de l'étude FIREFLY-2 ne permettront pas de déterminer l'apport de ce médicament pour l'ensemble de la population notamment celle présentant une mutation BRAF V600E dont le standard de traitement est l'association dabrafénib-tramétinib.
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de OJEMDA (to-vorafénib) dans l'indication « OJEMDA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus, atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement de BRAF ou d'une mutation V600E et précédemment traités ou non éligibles à un traitement par l'association du dabrafénib et du tramétinib, et qui ont progressé après au moins un traitement systémique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexes

Critères RANO-HGG	Imagerie principale : T1-Gd+ Autres facteurs : T2/FLAIR, utilisation de stéroïdes et statut clinique 4 types de réponses : CR, PR, SD, PD
Détails des réponses mesurées	
Réponse complète	Disparition complète de toutes les lésions rehaussées, ainsi que des maladies mesurables et non mesurables maintenues pendant au moins 4 semaines ; Aucune nouvelle lésion ; Corticothérapie arrêtée ou à dose physiologique de remplacement (≤ 12 mg/jour de prednisone ou équivalent) ; Etat clinique stable ou amélioré.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions rehaussées mesurables, maintenue pendant au moins 4 semaines ; Aucune nouvelle lésion ; Corticothérapie à dose stable au moment de l'évaluation, et non supérieure à la dose initiale ; Etat clinique stable ou amélioré.
Maladie stable	Ne répond pas aux critères de réponse complète, de réponse partielle ou de progression ; lésions non rehaussées stables (T2/FLAIR) avec une dose de corticostéroïdes identique ou inférieure à celle de l'examen de référence (baseline)
Progression	Augmentation de ≥ 25 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions rehaussées mesurables par rapport à la plus petite valeur enregistrée à l'inclusion ou comme meilleure réponse en cas de non-réponse ou meilleure réponse stable ; Ou augmentation des lésions non rehaussées T2/FLAIR sous corticothérapie stable ou croissante par rapport à la valeur initiale ; Ou apparition d'une nouvelle lésion ; Ou aggravation clinique non attribuable à d'autres causes et ne répondant pas à l'augmentation des corticostéroïdes ; Ou absence de retour à l'évaluation initiale à la suite d'une détérioration attribuable à d'autres causes (infection, etc.) ou modification de la dose de corticostéroïdes ; Ou progression claire d'une maladie non mesurable.