

Til:
Behandlingsrådet
Niels Jernes Vej 6A
9220 Aalborg
Danmark

Hørsholm, 10. marts 2024

Høringssvar fra Novocure til

Fagudvalgets evalueringsrapport vedrørende Optune® til behandling af nydiagnosticeret gliom grad 4

Novocure takker for muligheden for at indgive høringssvar til Behandlingsrådets arbejde vedrørende Optune.

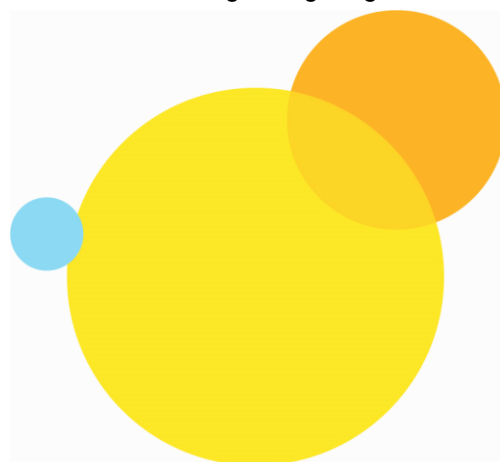
Da vi indsendte ansøgning i september 2023 havde 26.000 patienter verden over været i behandling med Optune. I dag er over 30.000 patienter behandlet med Optune.

Vi har med interesse læst Fagudvalgets vurdering af Optune baseret på vores ansøgning og den medsendte veldokumenterede evidens.

I dette høringssvar forholder vi os til 2 væsentlige punkter i evalueringsrapporten som vi finder meget bekymrende

- GRADE vurderingen af Optune hvor fagudvalgets evaluering adskiller sig væsentligt fra andre HTA organisationers konklusioner.
- Behandlingsrådets egen guideline for sundhedsøkonomisk evaluering og Fagudvalgets fravigelse i denne evaluering ved at nedbringe tidshorisonten fra 40 til kun 5 år.

Ligeledes medsendes vores faktuelle bemærkninger til rapporten som vi håber fagudvalget og sekretariatet vil handle på.



GRADE vurderingen af dokumentationen for Optune

Vi er overraskede og skuffede over fagudvalgets GRADE-vurdering af EF-14 publikationen af Stupp et al. i JAMA, 2017. Vores overraskelse er baseret ikke kun på vores egen tillid til kvaliteten af data, men også forskellen til GRADE-vurderingen foretaget af andre etablerede og anerkendte organisationer. Vi bemærker således, at Fagudvalgets GRADE vurdering er markant anderledes og dårligere end den GRADE-vurdering, der nås frem til i f.eks. NICE og CADTH. Hvor Fagudvalget vurderer evidensen som "meget lav" til "lav", vurderer andre evidensen som "lav" til "moderat".

Fagudvalget angiver:

"Stupp et al. 2017 som værende forbundet med "Nogle bekymringer". Denne overordnede vurdering af studiet skyldes en nedgradering af domænet "Afvigelser fra de intenderede interventioner", da 26 personer af kontrolgruppen i studiet skifter over til behandling med Optune efter interim resultaterne blev publiceret".

Vi mener ikke, at RoB-II giver belæg for denne nedgradering. Ifølge Cochranes vejledning til Risk-of-Bias (RoB) tool for randomised trials, version 2 afsnit 5.2.1. beskrives det, at vurderingen af risiko for bias ved afvigelser fra de intenderede interventioner afhænger af, om analyserne opgøres efter 'intention-to-treat' princippet. Anvendelsen af dette princip foretages for netop at imødekomme denne form for risiko for bias. Det skal her særligt understreges, at de 26 patienter heller ikke er en selekteret gruppe udvalgt ud fra kliniske hensyn (som eksemplet i boks 5. example 2 i overnævnte RoB-II vejledning) og på grund af det i analysen anvendte 'intention-to-treat' princip vil data for disse patienter føre til, at en eventuel bias vil være til fordel for kontrolgruppen da de 26 patienter i Intention-to-Treat analysen er at finde i kontrolgruppen.

Muligheden for at 26 patienter kunne skifte behandling kom efter at US Food and Drug Administration's (FDA) uafhængige data- og sikkerhedsmonitoreringskomité vurderede, at studiet opfyldte de foruddefinerede grænser for succes (forbedring af både progressionsfri og samlet overlevelse), og komitéen anbefalede afslutning af studiet, hvilket tillod patienter i kontrolgruppen at skifte over og modtage Optune. Efter godkendelse af afslutningen af studiet af FDA blev rekrutteringen til forsøget afsluttet den 29. november 2014, efter at 695 patienter ud af de planlagte 700 patienter allerede var blevet randomiseret. Alle patienter i kontrolgruppen med igangværende vedligeholdelsesbehandling blev af etiske årsager tilbudt at modtage Optune.

Vi bemærker desuden, at der er de samme positive resultater under interim studiet, hvor stillingtagen til skift i behandlingsgruppe for de 26 patienter ikke er relevant.

Vi bemærker også, at man i GRADE-systemet anbefaler en positiv vurdering, hvis man kan påvise en klar dosis-responsgradient. Den klare dosis-responsgradient, er blevet demonstreret i EF-14 forsøget, beskrevet i ansøgningen afsnit 5.2.2.1.1.1. Det tyder desværre ikke på, at dette er medtaget i fagudvalgets GRADE-vurdering.

Sluttelig vil vi gøre opmærksom på, at en række andre HTA-organisationer har vurderet evidensen bag Optune - dog uden at benytte GRADE metoden. I Frankrig har HAS givet Optune evidensgrad "Moderate" og i Norge har Helsedirektoratet givet Optune "Evidensgrad A".

For os i Novocure, er det dybt bekymrende at man i Fagudvalget tilsyneladende går enegang.

Behandlingsrådets egen guideline for sundhedsøkonomiske modeller og Fagudvalgets fravigelse af egen guideline i denne evaluering ved at nedbringe tidshorisonten fra 40 til kun 5 år.

I Behandlingsrådets egen metodevejledning til evaluering af sundhedsteknologi 2023/Vers.2.0 om tidshorisont står følgende:

”Tidshorisonten for den sundhedsøkonomiske analyse bør være så tilstrækkelig lang, at alle relevante sundhedseffekter og omkostninger for sundhedsteknologien samt dennes komparator(er) inkluderes.”

Dette uddybes i den efterfølgende tekst således, at

”tidshorisonten skal være så lang, at den indfanger alle forskelle i omkostnings- og effektkumulation mellem sundhedsteknologien og dennes komparator(er).”

Endvidere præciseres under afsnit 6.7.1 om præsentation og diskussion af resultater, at

”for omkostningsanalyser skal resultaterne præsenteres, så de giver overblik over, hvordan de forskellige omkostninger fordeler sig per patient for den undersøgte sundhedsteknologi og dens komparatorer over den tidshorisont, som er bestemt i evalueringsdesignet”... (og videre) ... ”For fulde sundhedsøkonomiske analyser skal omkostninger og effekter vedrørende den undersøgte teknologi og dens komparator(er) afrapporteres særskilt over den tidshorisont, som er bestemt i evalueringsdesignet.”

Vi bemærker, at Behandlingsrådets egen metodevejledninger således er i overensstemmelse med internationale guidelines for sundhedsøkonomisk evaluering (eksempelvis Drummond et al. 2015, *Methods for the Economic Evaluation of Healthcare Programmes*).

I Evalueringsdesign vedrørende Optune® til behandling af nydiagnosticeret gliom grad 4 af 22. juni 2023 er angivet, hvorledes Novocure skal opstille den sundhedsøkonomiske analyse og hvilken tidshorisont der bør anvendes. Heri står eksplicit, at den sundhedsøkonomiske analyse skal udføres med en tidshorisont på livstid, men at der skal udføres en sensitivitetsanalyse på tidshorisont med anvendelse af en tidshorisont tilsvarende tilgængelige studiedata på den kliniske effekt og sikkerhed ved anvendelse af Optune, dvs. for den observerede tidshorisont, hvilket er 5 år.

Dette er således i overensstemmelse med både Behandlingsrådets egen metodevejledning samt internationale guidelines for sundhedsøkonomisk evaluering.

Imidlertid fraviger Fagudvalget totalt sin egen guideline i denne evalueringsrapport. Her byttes sensitivitetsanalyse og hovedanalyse rundt. I Fagudvalgets hovedanalyse anvendes nu en tidshorisont på fem år (som ellers blev brugt i sensitivitetsanalysen). Der gennemføres i stedet en sensitivitetsanalyse med en tidshorisont på 40 år og ansøgers ekstrapolering af data.

Vi vil fremhæve, at dette er et alvorligt brud på god sundhedsøkonomisk metode. Det er også et brud på Behandlingsrådets eget evalueringsdesign og de retningslinjer som Novocure har fået oplyst at skulle følge i vores ansøgning.

Konsekvensen er, at hovedanalysen er alvorligt misvisende og ikke opretholder de standarder for økonomisk analyse, som både Behandlingsrådet og internationale sundhedsøkonomer er enige i at følge for evaluering af medicinsk teknologi.

Det er uangribeligt, at en tidshorizont på livstid er den eneste korrekte hovedanalyse for at kunne demonstrere den forventede betydning for omkostninger og QALY, da der er evidens for overlevelsesgevinst ved brug af teknologien.

Vi bemærker, at Behandlingsrådet således vil komme til at træffe beslutning på et forkert sundhedsøkonomisk grundlag, såfremt en hovedanalyse med en fem-årig tidshorizont fastholdes.

En tidshorizont på 5 år svarer til, at man fuldstændig afviser foreliggende dokumentation for overlevelsesgevinst og afviser den dokumenterede forskel i overlevelse mellem interventionsgruppen og kontrolgruppen ved måletidspunktet for fem-års follow-up jfr. Stupp 2017.

Yderligere tyder epidemiologiske observationer på en positiv tendens i gliom grad 4 overlevelsesprognose over tid. Med udgangspunkt i denne indsigt har Guzauskas 2018 beregnet den gennemsnitlige levetidsoverlevelse for nydiagnosticerede gliom grad 4 patienter, som gennemgår behandling med Optune og Temozolomid (TMZ) som vedligeholdelsesbehandling.

Baseret på denne analyse har vi opbygget vores sundhedsøkonomiske analyse for Optune med en livshorizont (40 år, idet der tages højde for, at patienternes gennemsnitsalder i EF14 studiet er 56 år). Dette var helt i overensstemmelse med Behandlingsrådets egen guideline for sundhedsøkonomisk analyse. Da fordelene ved Optune + TMZ i forhold til TMZ alene opstår over tid, tages der ikke fuldstændig hensyn til fordelene ved Optune ved at begrænse horisonten til 5 år i analysen.

ICER-resultaterne i Fagudvalgets hovedanalyse opfanger slet ikke de langsigtede fordele ved Optune på grund af den kortere behandlingsvarighed (5 år).

Til slut skal vi bemærke at TLV i Sverige og HAS i Frankrig har evalueret Optune med en 20 års tidshorizont.

For os i Novocure er det dybt bekymrende at man i Fagudvalget også på dette punkt tilsyneladende går enegang.

Med venlig hilsen,

Flemming Axelsen

Associate Director, Market Access, Nordics

novocure[®]
patientforward