

Behandlingsrådets anbefaling vedrørende **Optune® til behandling af nydiagnosticeret gliom WHO grad 4**

Behandlingsrådets anbefaling:

Behandlingsrådet anbefaler ikke Optune® til behandling af gliom WHO grad 4.

Om anbefalingen:

Anbefalingen tager udgangspunkt i, at behandling med Optune® samlet set medfører begrænset absolut effekt i relation til patientoverlevelse, mens påvirkning af patienternes livskvalitet og kognitive evner, med udgangspunkt i den præsenterede evidens, ikke er entydig. I tillæg hertil udgør behandling med Optune® en væsentlig og betydelig meromkostning relativt til effekten heraf, set i forhold til standardbehandling.

Rådet bemærker, at evidensen vedr. den kliniske effekt af Optune® er af lav til moderat kvalitet, og at der på nuværende tidspunkt kun er gennemført ét randomiseret klinisk forsøg med teknologien, som repræsenterer evidensgrundlaget for belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed. Rådet vurderer, at evidensgrundlaget vedr. patientperspektivet er sparsomt og usikkert, og at patientpræferencer og -oplevelser potentielt kan være væsentligt forskellige blandt danske patienter med nydiagnosticeret gliom WHO grad 4 set i relation til den dokumentation, der er præsenteret i ansøgningen.

Rådet vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den estimerede kliniske merværdi og omkostningerne til Optune® til behandling af nydiagnosticeret gliom WHO grad 4 sammenlignet med standardbehandling.

Om teknologien	<p>Optune® er en medicinsk teknologi, der kan bruges til behandling af bl.a. nydiagnosticeret gliom WHO grad 4. Teknologien fungerer ved at levere elektriske felter, kendt som <i>tumor-treating fields</i>, til hjernen ved hjælp af en serie elektroder, der er fastgjort til patientens hoved. Disse elektriske felter har til hensigt at forstyrre væksten af tumoren og derved hjælpe med at bremse dens progression.</p> <p>Optune anvendes til supplement til standardbehandling med og efter adjuvant kemoterapi for patienter med gliom WHO grad 4, som har gennemført relevant kirurgi/biopsi og radiokemoterapi. Behandlingen med Optune® anvendes af patienten i eget hjem.</p>
Patientpopulationen	<p>Anbefalingen vedrører behandling af patienter med nydiagnosticeret gliom WHO grad 4, som har gennemført relevant kirurgi/biopsi og radiokemoterapi iht. Stupps behandlingsregime og har en performance status på 0-2*.</p> <p>Optune® anvendes som supplement til og efter den adjuvante kemoterapi.</p> <p><small>*'Performance status' anvendes ved lægens vurdering af en patients generelle helbredsstatus og vurderes blandt andet ved hjælp af <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG)-score. Ved en performance status på 0 til 2 vurderes patienten som minimum at være oppegående mere end halvdelen af dagen og at være selvhjulpne, om end ude af stand til at udføre fysisk arbejde.</small></p>
Anvendelsesområdet	<p>Anbefalingen er gældende for de offentlige danske hospitaler.</p>
Implementering	<p>Ikke relevant</p>
Udbud	<p>Der lægges ikke op til et nationalt udbud.</p>

Fagudvalgets opsummering fra evalueringsrapporten

Om evalueringen

Behandlingsrådets anbefaling er baseret på evalueringsrapporten vedr. Optune® til behandling af nydiagnosticeret gliom grad 4. Evalueringen har til formål at besvare følgende evalueringsspørgsmål:

Bør Optune anvendes til behandling af patienter med nydiagnosticeret grad 4 gliom som supplement til standardbehandling?

Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget vurderer, at behandling med Optune tilsyneladende har en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, positiv effekt på medianoverlevelsen af patienter med gliom grad 4. Dette baseres på en forskel i medianoverlevelsen på 4,9 måneder [95%KI: 2,3-7,9] mellem behandling med Optune og standardbehandling. Denne effektforskel er lavere end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel (MKRF) på seks måneder, om end konfidensintervallet inkluderer den prædefinerede MKRF.

For 1-års overlevelse er der identificeret en overlevelse på 73% [95%KI: 69%-77%] for patienter i behandling med Optune og 65% [95%KI: 59%-72%] for patienter i standardbehandling. Denne absolutte effektforskel er statistisk signifikant: 8% [95%KI: 0%-16%], og klinisk relevant, da punktestimatet er lig den prædefinerede MKRF på 8 %-point, om end konfidensintervallet overskrider MKRF.

For 2-års overlevelse er der identificeret en overlevelse på 43% [95%KI: 39% - 48%] for patienter i behandling med Optune og 31% [95%KI: 25%- 38%] for patienter i standardbehandling. Denne absolutte effektforskel er statistisk signifikant: 12%-point [95%KI: 4%- 18%], og klinisk relevant, da punktestimatet er større end den prædefinerede MKRF på 4 %-point.

Disse resultater indikerer samlet, at behandling med Optune har en positiv effekt på overlevelsen af patienter med gliom grad 4. Grundet den moderate til lave evidenskvalitet, vurderet vha. GRADE, er der dog moderat til begrænset tiltro til resultaterne, og den sande effekt kan være anderledes end den estimerede effekt.

Effektmålet Kognitive evner blev afdækket ved hjælp af studiet af Zhu et al., der er en post hoc analyse af Stupp et al. I studiet er analyserne foretaget per-protokol, og de patienter, der er droppet ud grundet forværring eller død, er ekskluderet. Af denne årsag vurderer fagudvalget, at resultaterne ikke er overførbare til den danske kliniske kontekst, og at det dermed ikke er muligt at vurdere effekten af Optune på de kognitive evner.

I henhold til effektmålet helbredsrelateret livskvalitet vurderer fagudvalget, at det ikke er muligt at evaluere effekten af behandling med Optune og standardbehandling i relation til måleredskabet EQ-5D.

I forbindelse med opgørelsen af helbredsrelateret livskvalitet vha. EORTC QLQ-BN20, der baserer sig på studiet af Taphoorn et al., vurderer fagudvalget, at Optune umiddelbart ikke påvirker den helbredsrelaterede livskvalitet opgjort

vha. EORTC QLQ-BN20, på nær at forårsage forøget kløe på hovedbunden. Grundet afvigelsen fra opgørelsesmetoden og måletidspunkterne, samt den meget lave evidenskvalitet, vurderer fagudvalget dog, at der er risiko for, at den reelle effekt af Optune på helbredsrelateret livskvalitet kan være anderledes end, hvad der fremgår af studiet.

Patientperspektivet tager i ansøgningen udgangspunkt i publiceret litteratur, herunder RCT-studiet af Stupp et al., og metaanalysen af Regev et al., samt brugerundersøgelser foretaget af Novocure. Fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget er meget ringe, i lyset af den kritisk dårlige evidenskvalitetsvurdering af Regev et al., og den manglende tiltro til brugerundersøgelserne, der ikke er peer reviewed.

I henhold til undersøgelsesemnet *Brugeroplevelser og compliance*, rapporterer ansøger en drop-out rate på mellem 12% og 30%. Af de patienter, der fortsætter behandling med Optune, er det rapporteret at mellem 44% og 75% af de patienter, der anvender Optune, anvender den i minimum 18 timer i døgnet, som anbefales af Novocure. Fagudvalget bemærker, at ansøgers besvarelse af dette emne generelt bærer præg af, at den anvendte litteratur inkluderer patienter, der er mindre sygdomspåvirkede, end den forventede danske patientpopulation, hvilket giver et skævt billede af virkeligheden.

I henhold til undersøgelsesemnet vedr. *Uønskede hændelser*, blev det beskrevet, at behandling med Optune kan forårsage hudirritation og varmfølelse på hovedbunden, hovedpine og søvnforstyrrelser. Fagudvalget vurderer, at gennemgangen af uønskede hændelser er gennemsigtig og valid. Dog tager fagudvalget forbehold for den lave evidenskvalitet, så der kan forekomme flere eller andre uønskede hændelser i forbindelse med behandling af Optune end de, der er rapporteret i de inkluderede studier.

Patientperspektiv

Vedrørende emnet *Tilgængelighed* vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse overordnet set er i overensstemmelse med de krav, der vil blive stillet hertil i en dansk kontekst. Dog har fagudvalget følgende opmærksomhedspunkter: Fagudvalget gør opmærksom på, at der kan forekomme sprogbarrierer hos visse patienter, der ikke taler dansk eller engelsk, i og med at Novocure ikke tilbyder tolkebistand. Dette kan betyde, at visse patienter ikke får det samme udbytte af behandlingen, eller decideret bliver udelukket fra behandlingen. Dernæst bemærker fagudvalget, at ansøger beskriver tilstedeværelse af health literacy som "crucial" (altafgørende) for behandlingen, og tilføjer, at en del patienter med gliom grad 4 vil have problemer med dette, set i forhold til den forventede danske population.

Under underafsnittet *Social status og Self-care* bemærker fagudvalget, at ansøger angiver, at en patient, der ikke er i stand til at anvende Optune, heller ikke vil være i stand til at tage Temozolomid (TMZ), og henviser dermed til, at de to behandlinger er lige krævende ift. Tidsforbrug og ressourcer. Fagudvalget er uenigt i denne antagelse. Fagudvalget bemærker derudover, at ansøger angiver, at det er de samme eksklusionskriterier, der gør sig gældende for TMZ, som for Optune. Fagudvalget gør opmærksom på, at patienter med implantater, såsom pacemakere, ikke vil kunne anvende Optune, men stadig vil kunne modtage standardbehandling med TMZ, hvorfor ovenstående sammenligning med standardbehandling ikke vurderes er korrekt.

Fagudvalgets samlede vurdering af patientperspektivet skal ses i lyset af, at fagudvalget vurderer, at ansøgningen bærer præg af et manglende blik på den danske patient set i forhold til teknologien. Dette gør sig gældende i de tilfælde, hvor den beskrevne patientpopulation umiddelbart virker yngre og i bedre stand til at overkomme hverdagen under behandling med Optune, end den gennemsnitlige danske patientpopulation med gliom grad 4, der forventeligt vil skulle modtage behandling med Optune. Med andre ord besvarer ansøger evalueringdesignets patientperspektiv ud fra "den helt rigtige patient på det helt rigtige tidspunkt", hvilket fagudvalget ikke vurderer stemmer overens med virkeligheden.

Ud fra ansøgers besvarelse og beskrivelser af patientperspektivet, er det fagudvalgets samlede vurdering, at behandling med Optune muligvis kan give mening og værdi for en lille patientpopulation, som ligner de patienter, som Novocure præsenterer i ansøgningen med et tilstrækkeligt niveau af *health literacy* og overskud. Fagudvalget vurderer ikke, at den resterende og dominerende patientpopulation, der forventeligt vil være dårligere og mere sygdomspåvirkede end de i ansøgningen beskrevne patienter, er kandidater til Optune.

Det organisatoriske perspektiv tager i ansøgningen udgangspunkt i patienttilfredshedsundersøgelsen af Kinzel et al., interviews med en kliniker og DSS'ere (device support specialist) samt kontraktudkast og brugermanualer. Fagudvalget vurderer, at evidensen bag patienttilfredshedsundersøgelsen og de to interviews er meget lav.

Ift. *Forløbsbeskrivelse* vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse af forløbet omkring anvendelsen af Optune; fra patienten får ordinationen og tager apparatet i brug, til patienten ikke længere anvender Optune, overordnet set er fornuftigt ift. den danske kliniske praksis. Dog har fagudvalget følgende opmærksomhedspunkter hertil:

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget retter en opmærksomhed mod potentiel opgaveglidning mellem de behandlingsansvarlige klinikere og personale (*device support specialists*, DSS'ere) ansat af Novocure. Dette gør sig gældende, når DSS'eren befinder sig i patientens hjem i forbindelse med oplæring og opfølgning ift. Brugen af Optune og i forbindelse med support-funktionen, der også varetages af DSS'eren. Opgaveglidningen kan bestå i, at spørgsmål, der burde være stillet til DSS'eren, i stedet går til det, af patienten, velkendte behandlingsansvarlige personale, eller at spørgsmål, der burde gå til det behandlingsansvarlige personale, i stedet går til DSS'eren fra Novocure, som ikke vil kunne give et kvalificeret svar.

Ift. *Licensering, service- og driftsaftaler*, vurderer fagudvalget overordnet set, at ansøgers beskrivelse er fornuftig. Fagudvalget bemærker dog, at Novocure ikke stiller tolkebistand til rådighed. Dette er også påpeget i Patientperspektivet under afsnittet vedr. *Tilgængelighed*.

Ift. *Implementering, oplæring og kvalifikationer* vurderer fagudvalget overordnet set, at ansøgers besvarelse er fornuftig, men bemærker, at ansøger har forventninger til, hvordan oplæring og certificering af behandlingsansvarligt personale bør foregå og supplerer, at det i praksis vil være modtageren af ydelsen, der bestemmer dette, og ikke leverandøren. Ift. uddannelse af plejepersonale fra primærsektoren i anvendelsen af Optune og skift af transducer arrays, retter

fagudvalget en opmærksomhed mod, at der vil være tale om mange sundhedsprofessionelle, der skal i oplæring til en forventelig meget lille patientpopulation.

Ift. *Informationer og datahåndtering* vurderer fagudvalget ansøgers besvarelse fornuftig. Fagudvalget bemærker dog, at ansøger ikke angiver en fast ramme for, hvor lang tid data opbevares, men at denne er defineret af *regulatory requirements and medical best practices* (myndighedskrav og bedste praksis).

Ift. *Integration i eksisterende offentlige systemer* vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse er fornuftig.

Ift. *Forsyningsikkerhed* udtrykker fagudvalget et opmærksomhedspunkt ift. om Optune bliver produceret i Israel, og i så fald, hvordan den aktuelle situation i landet, hvor der er krig, muligvis kan påvirke forsyningsikkerheden.

Ift. *Systemkrav og integration i eksisterende systemer* vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse er fornuftig.

Ift. *Forventede produktmodifikationer* bemærker fagudvalget, at ansøger ikke har beskrevet, hvorvidt produktmodifikationerne er forbundet med en prisændring i leasingaftalen. Det er dernæst heller ikke beskrevet, om ansøger forventer væsentlige ændringer i effekten af Optune, som følge af disse produktmodifikationer. Ansøger beskriver heller ikke, hvordan det forventes at inddrage behandlingsansvarligt personale i udviklingen af produktmodifikationerne.

Fagudvalget vurderer, ud fra ansøgers samlede besvarelse af evalueringssignets organisatoriske perspektiv, at Optune vil kunne indgå som en del af behandlingen af patienter med nydiagnosticeret gliom grad 4 inden for de nuværende organisatoriske rammer, der er i det danske offentlige sundhedsvæsen.

Fagudvalget bemærker, at ansøgers beskrivelse af alle ovenstående emner inden for afsnittet *Organisatoriske implikationer* er med udgangspunkt i ansøgers udkast til tidligere indgåede kontrakter og forventninger til en eventuel introduktion i det danske sundhedssystem. Fagudvalget understreger, at de endelige Organisatoriske implikationer ved en eventuel positiv anbefaling af Optune fra Behandlingsrådet vil blive betinget af de kontrakter, der måtte indgås med de danske regioner.

Analysen af Sundhedsøkonomi beror på analyser, som er udarbejdet med formålet at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser af behandling med Optune af gliom grad 4 set i forhold til standardbehandling. Behandlingsrådets analyser inkluderer en *cost-utility* analyse og en budgetkonsekvensanalyse. Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser er udarbejdet af Behandlingsrådets sekretariat med udgangspunkt i ansøgers indsendte analyse, justeret iht. fagudvalgets vurderinger.

Sundhedsøkonomi

Med udgangspunkt i evalueringssignet estimeres det, at behandling med Optune over en livstidshorizont giver en QALY-gevinst på 0,85 QALYs relativt til standardbehandling, mens forskellen i omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED]. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på [REDACTED]. Med udgangspunkt i ansøgers forventning til populationsstørrelse og markedsoptag af Optune, estimeres de femårige budgetkonsekvenser for de danske regioner samlet set til ca. [REDACTED] ved en

positiv anbefaling af Optune som supplement til standardbehandling af gliom grad 4. Resultaterne er dog behæftet med usikkerhed.

Resultatet af *cost-utility* analysen drives kraftigt af forskellen i effekt mellem Optune og standardbehandling på 0,85 QALYs, hvor over halvdelen af effekten for analysen uden for den observerede tidshorisont på fem år og for en relativt lille andel af kohorten (ved slutningen af studiet af Stupp et al. [1] var der i interventionsgruppen 12,7% overlevende og 3,4% i PFS (svarende til 59 overlevende, hvoraf 16 personer var i PFS), mens der kontrolgruppen var 4,5% overlevende og 1,5% i PFS (svarende til 10 overlevende, hvoraf tre personer var i PFS)). Fagudvalget vurderer datagrundlaget for ansøgers ekstrapolering for sparsomt og usikkert. Derfor har fagudvalget ringe tiltro til resultaterne af hovedanalysen. I tillæg til hovedanalysen har fagudvalget derfor bl.a. udført en følsomhedsanalyse med en femårig tidshorisont, som reflekterer den observerede tidshorisont i studiet af Stupp et al. [1]. Denne resulterede i en QALY-gevinst på 0,33 QALYs, mens forskellen i omkostninger var ca. [REDACTED]. Resultatet af følsomhedsanalysen er en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på [REDACTED]. Med udgangspunkt i deres kliniske erfaring vedrørende overlevelse blandt patienter med gliom grad 4 i dansk klinisk praksis har fagudvalget større tiltro til resultaterne fra denne følsomhedsanalyse frem for hovedanalysen, om end fagudvalget også anerkender, at følsomhedsanalysen ikke til fulde indfanger al effekt af behandlingen med Optune, da yderligere effekt forventeligt forekommer ud over den observerede tidshorisont.

QALY-gevinsten, der opnås ved behandling med Optune, drives i analysen af udskydelse af progression og død gennem behandlingen med Optune. Estimatene for helbredsrelateret livskvalitet beror på evidens som vedrører helbredsstadierne 'stabil sygdom' og 'progredieret sygdom'. Ansøger anvender EQ-5D-5L data og danske præferencevægte, hvilket er Behandlingsrådets foretrukne tilgang til estimering af helbredsrelateret livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at evidensgrundlaget for estimering af helbredsrelateret livskvalitet for patienter med gliom grad 4 generelt er sparsomt i den videnskabelige litteratur, og at der derfor er usikkerhed forbundet med estimatene.

Fagudvalget bemærker, at omkostninger til leasing af Optune i Behandlingsrådets *cost-utility* analyse ikke er rundet op til afslutningen af den løbende måned, når patienter progredierer eller dør. Leasing og betaling indtil afslutningen af den løbende måned er ansøgers oplæg til, hvordan behandlingen kan varetages i praksis. Den manglende oprunding forårsager en underestimering af omkostningerne til behandling med Optune i den sundhedsøkonomiske analyse. Da budgetkonsekvensanalysen er udarbejdet med en cykluslængde på en måned, ses den samme problematik ikke i denne.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er inkluderet *drop-out* i forhold til behandling med Optune i de sundhedsøkonomiske analyser, dvs. tilfælde hvor patienter aktivt fravælger behandlingen efter denne er igangsat. Hvis der i praksis ses et væsentligt *drop-out* i behandlingen med Optune vil omkostningerne hertil i praksis blive mindre, hvis leasing-aftalen opsiges. Forventeligt vil effekten af Optune dog da også ophøre. Fagudvalget vurderer, at eksklusion af *drop-out* muligvis kan påvirke resultaterne af *cost-utility* analysen.

Fagudvalget bemærker, at de bagvedliggende omkostninger til monitorering og behandling af gliom grad 4 er betydelige; både i forbindelse med 'stabil sygdom' under og efter aktiv behandling med TMZ, men særligt i forbindelse med 'prograderet sygdom'. Resultaterne af *cost-utility* analysen og budgetkonsekvensanalysen drives derfor delvist af inklusion af disse bagvedliggende omkostninger til gliom grad 4. Da behandling med Optune udskyder tid til progression, men samtidig øger overlevelse, er omkostninger til både PFS og prograderet sygdom højere end for standardbehandling. Fagudvalget gør opmærksom på, ansøger ikke har inkluderet ressourcetrækket hos patienter i forbindelse med sygdomsmonitorering og -behandling i de sundhedsøkonomiske analyser, hvilket underestimerer totalomkostningerne forbundet sygdomsmonitorering og -behandling. Derved underestimeres totalomkostningerne forbundet med behandling med Optune i den sundhedsøkonomiske analyse. Selvom behandling med Optune medfører et øget ressourcetræk til sygdomsmonitorering og -behandling, er forskellen i omkostninger mellem behandling med Optune og standardbehandling primært drevet af omkostninger til leasing af udstyr anvendt i behandlingen med Optune.

Om Behandlingsrådets anbefaling

Behandlingsrådets anbefaling er henvendt til regionerne til brug i deres beslutning om anvendelse af en given sundhedsteknologi eller organisering af et behandlingsområde. Evalueringsrapporten indeholder en gennemgang af følgende perspektiver: 1) Klinisk effekt og sikkerhed, 2) Patientperspektivet, 3) Organisatoriske implikationer og 4) Sundhedsøkonomi.

Denne anbefaling er baseret på Behandlingsrådets evalueringsrapport vedr. Optune til behandling af nydiagnosticeret gliom grad 4, som er udarbejdet af fagudvalget og sekretariatet i samarbejde. Evalueringsrapporten er udarbejdet med udgangspunkt i evalueringsdesignet samt Behandlingsrådets proceshåndbog og metodevejledning. Fagudvalgets kommissorium er sammen med de andre dokumenter tilgængeligt på Behandlingsrådets hjemmeside.

Oplysninger om dokumentet		
Godkendt af Rådet:	08.02.2024	
Dokumentnummer:	8180	
Versionsnummer:	1.0	
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	08.02 2024	Godkendt af Behandlingsrådet