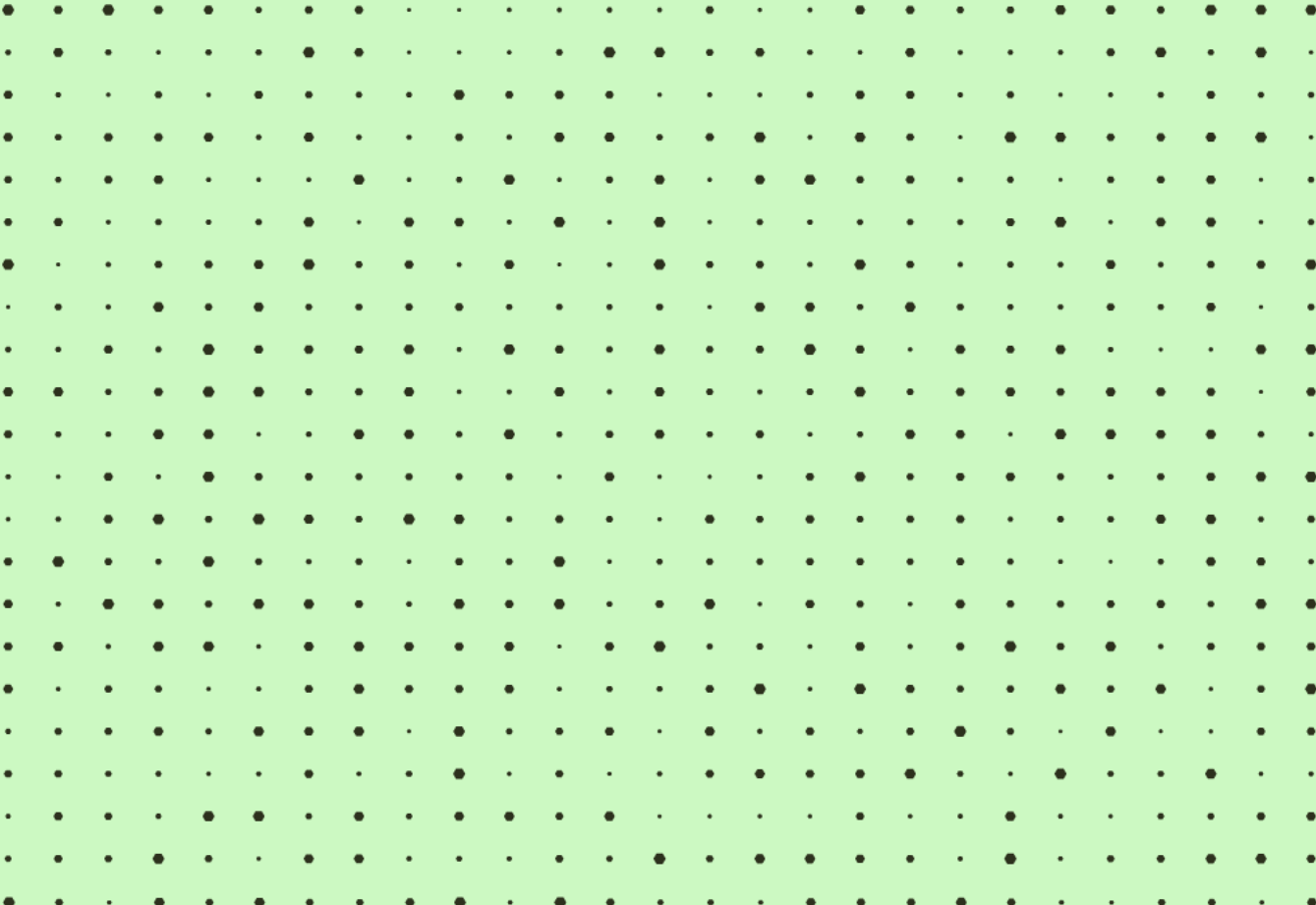


Metodevurdering med innsendt dokumentasjon

Elektrisk feltterapi (Optune) ved behandling av glioblastom

ID2022_119

08.10.2024



Utgitt av Direktoratet for medisinske produkter
Område helseøkonomi og analyse

Tittel Elektrisk felletterapi (Optune) ved behandling av glioblastom: en forenklet metodevurdering med innsendt dokumentasjon

English title Tumor-treating Fields (Optune) for treatment of glioblastoma: a rapid health technology assessment with submitted documentation

Ansvarlig Martin Lerner, enhetsleder

Forfattere Vida Hamidi, prosjektleder

Prosjektnummer ID2022_119

Publikasjonstype Metodevurdering

Antall sider 29 (30 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Glioblastoma; Electric Stimulation Therapy; Temozolomide; Economics; Cost-Benefit Analysis

Sitering Hamidi V. Elektrisk felletterapi (Optune) ved behandling av glioblastom: en forenklet metodevurdering med innsendt dokumentasjon [Tumor-treating Fields (Optune) for treatment of glioblastoma: a rapid health technology assessment with submitted documentation]–2024. Oslo: Direktoratet for medisinske produkter, 2024.

Innhold

Sammendrag	5
Innledning	5
Hensikt.....	5
Resultater	6
Konklusjon	6
Executive summary	7
Introduction.....	7
Objective.....	7
Method.....	7
Results.....	8
Conclusion.....	8
Forord	9
Ordliste og forkortelser.....	10
1. Innledning	11
1.1 Sykdomsbeskrivelse og pasientpopulasjon	11
1.1.1 Forekomst	11
1.2 Beskrivelse av metoden som skal vurderes (tiltaket)	11
1.3 Tidlig metodevurdering av Optune	12
1.4 Mål og problemstilling.....	12
2. Evaluering av klinisk effekt.....	14
2.1 Metode.....	14
2.2 Beskrivelse av inkludert studie	14
2.2.1 Populasjon inkludert i klinisk studie	14
2.2.2 Populasjon, intervensjon, sammenlikning og utfall (PICO) i klinisk studie.....	15
2.2.3 Utfallsmål i kliniske studier	15
2.3 Tiltro til resultatene	16
3. Helseøkonomisk evaluering	17
3.1 Metode.....	17
3.1.1 Modellstruktur for kostnadseffektivitet.....	17
3.1.2 Tidshorisont for analysen	18
3.1.3 Inputparametere	19
3.1.4 Alvorlighet - beregning av absolutt prognosetap.....	21
3.1.5 Budsjettkonsekvenser	21
3.2 Resultater	22
3.2.1 Leverandørens grunnanalyse	22
3.2.2 Direktoratet for medisinske produkters analyse.....	22
3.2.3 Enveis sensitivitetsanalyse	23
3.2.4 Alvorlighet malt som absolutt prognosetap	24
3.2.5 Budsjettkonsekvenser	24
4. Diskusjon og oppsummering	26

4.1 MGMT-Metylerte pasienter.....	26
5. konklusjon	27
6. Referanser	28
Vedlegg 1: Logg.....	30

Sammendrag

Innledning

Glioblastom er den hyppigste formen for primær hjernekreft. Sykdommen kan forekomme i alle aldersgrupper, men insidensen øker med alder og er vanligst hos eldre voksne. Hvert år rammes omkring 300 voksne personer i Norge av glioblastom.

Sykdommen er progredierende og fører til redusert livslengde med sterkt redusert livskvalitet. Behandlingen regnes som palliativ og gir pasienten forlenget liv og minsker sykdomsbyrden. I Norge er median overlevelse for glioblastompasienter 11 måneder.

Optune er en ikke-invasiv teknologi som brukes som vedlikeholdsbehandling av nydiagnostiserte pasienter med glioblastom i kombinasjon med adjuvant temozolomid (TMZ) etter gjennomgått maksimal reseksjon og samtidig kjemoterapi.

O6-Metylguanin-DNA metyltransferase (MGMT)-promotor-metylering er en av de viktigste genetiske forandringene i høygradige gliomer som ser ut til å være assosiert med lenger overlevelse hos pasienter som blir behandlet med standardbehandling.

Det er gjennomført en metodevurdering av Folkehelseinstituttet av Optune for behandling av glioblastompasienter i 2020. På bakgrunn av denne metodevurderingen besluttet Beslutningsforum for nye metoder at prisen var alt for høy, og med daværende tilbudspris var Optune ikke kostnadseffektivt. Metoden ble derfor ikke innført til behandling av glioblastom.

Hensikt

Bestillerforum for nye metoder ønsker en ny vurdering av metoden alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper av glioblastompasienter, basert på genomsekvensering og biomarkører. Etter dialog med leverandøren av teknologien ga de imidlertid beskjed om at de ikke kunne gi bedre klinisk dokumentasjon for en subgruppe basert på biomarkører og genomsekvensering.

I denne rapporten har vi derfor kort oppsummert forholdet mellom helseeffekt og ressursbruk ved bruk av metoden for totalpopulasjonen. I tillegg har vi beregnet sykdommens alvorlighetsgrad. Resultatene av denne forenklete metodevurderingen skal brukes som grunnlag i prisforhandlinger med leverandøren av teknologien.

Metode

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av leverandøren.

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en internasjonal åpen randomisert fase III-studie (EF-14 studie). Studien sammenligner Optune i kombinasjon med temozolomid (TMZ) mot TMZ monoterapi for behandling av nydiagnostiserte pasienter med glioblastom. Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) ble presentert i studien.

Den helseøkonomiske modellen fra innsender er basert en *partitioned survival-model* med tre helsetilstander 'stabil sykdom' (PFS), 'progresjon' (PD), samt 'død'. Kostnader og helseeffekter er beregnet separat for hvert helsestadium, og deretter summeres kostnadene og nytten for både intervensjonsgruppen og kontrollgruppene over den angitte tidshorisonten. Til tross for at det ble vurdert en del begrensninger knyttet til forutsetninger og inputsdataene brukt i modellen, ble modellen akseptert med noen endringer i samsvar

med nasjonale retningslinjer. Analysen ble utført basert på listeprisen på Optune, med en tidshorisont på 20 år. I tillegg har vi utført enveis sensitivitetsanalyse og budsjettkonsekvensanalyser.

Resultater

Forskjellen i OS (HR 0,63, 95% CI 0,53 til 0,76) og PFS (HR 0,63, 95 % CI 0,52-0,76) var statistisk signifikant i favør av intervensjonsgruppen for totalpopulasjonen. I den kliniske studien var det ikke en signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder pasienter som opplevde en eller flere bivirkninger av grad III eller IV.

Den helseøkonomiske analysen er gjennomført for totalpopulasjonen med glioblastom. Så det er usikkert om ressursbruken knyttet til behandling med TTF (Optune) står i et rimelig forhold til helsegevinsten for utvalgte grupper av glioblastompasienter basert på MGMT-promotorregionens metylasjonsstatus. Imidlertid er forskjellen i OS i disse subpopulasjonene ganske lik forskjellen i OS for totalpopulasjonen. Resultater for PFS er ikke presentert.

Resultater fra den helseøkonomiske analysen viste at Optune i kombinasjon med TMZ resulterer i en merkostnad på NOK [REDACTED] fra et utvidet helsetjenesteperspektiv og en helsegevinst på 0,44 QALY, hvilket gir en ICER på NOK [REDACTED] per QALY.

Vi har beregnet at sykdommen for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på 14,15 - 21,85 gode leveår (QALYs) for henholdsvis 65 og 56 år gamle pasienter.

Det er blitt estimert at å behandle aktuelle glioblastompasienter med Optune (ca. 30-50 pasienter årlig) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. NOK [REDACTED]. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon

Merkostnaden per vunnet QALY, knyttet til behandling av glioblastom med Optune i kombinasjon med TMZ sammenlignet med TMZ monoterapi, ligger betydelig høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Modellens tidshorisont og livskvalitetsvektene utgjør de største usikkerhetsmomentene og har begge stor innvirkning på resultatene.

Executive summary

Introduction

Glioblastoma is the most common form of primary brain cancer. The disease can occur in all age groups, but its incidence increases with age and is most common in older adults. Each year, around 300 adults in Norway are diagnosed with glioblastoma.

The disease is progressive and leads to reduced life expectancy, with significantly diminished quality of life. Treatment is considered palliative, aiming to extend the patient's life and reduce the burden of the disease. In Norway, the median survival for glioblastoma patients is 11 months.

Optune is a non-invasive technology used as maintenance therapy for newly diagnosed glioblastoma patients in combination with adjuvant temozolomide (TMZ) following maximal resection and concurrent chemotherapy.

O6-Methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation is one of the most important genetic alterations in high-grade gliomas, and it appears to be associated with longer survival in patients treated with standard therapy.

A health technology assessment of Optune for the treatment of glioblastoma patients was conducted by the Norwegian Institute of Public Health in 2020. Based on this assessment, the Decision Forum for introduction of new methods in the specialist healthcare service in Norway (Nye metoder) concluded that the price was too high, and at the offered price, Optune was not cost-effective. Therefore, the method was not introduced for the treatment of glioblastoma.

Objective

The commissioning forum for introduction of new methods in the specialist health care service in Norway (Nye metoder) has requested a new assessment of the method, either alone or in combination with drugs, for selected groups of glioblastoma patients, based on genome sequencing and biomarkers. However, after discussions with the supplier of the technology, it was confirmed that the supplier is unable to provide better clinical documentation for a subgroup based on the biomarkers and genome sequencing.

In this report, we have therefore briefly summarized the relationship between health benefits and resource use associated with the method when applied to the whole population. Additionally, we have calculated the severity of the disease. The results of this simplified assessment will be used as a basis for price negotiations with the supplier of the technology.

Method

The assessment is based on documentation submitted by the supplier. The evidence comes from an international, open, randomized phase III study (EF-14 study), which compares Optune in combination with temozolomide (TMZ) versus TMZ monotherapy for treating newly diagnosed glioblastoma patients. The study reported results for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

The health economic model submitted by the supplier uses a partitioned survival model with three health states: 'stable disease' (PFS), 'progression' (PD), and 'death'. Costs and health effects are calculated separately for each health state, and then the total costs and benefits for both the intervention and control groups are summed over the specified time horizon. Despite some limitations regarding assumptions and input data, the model was accepted with certain modifications in accordance with national guidelines. The analysis was conducted based on the list price for Optune, with a time horizon of 20 years. In addition, a one-way sensitivity analysis and budget impact analyses were performed.

Results

The difference in overall survival (OS) (HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.76) and progression-free survival (PFS) (HR 0.63, 95% CI 0.52 to 0.76) was statistically significant in favor of the intervention group for the whole population. In the clinical study, there was no significant difference between the groups regarding patients who experienced one or more grade III or IV side effects.

The health economic analysis was conducted for the whole glioblastoma population. Therefore, the relation between the resource use and the health benefit associated with tumor treating fields (TTF, Optune) treatment for selected groups of glioblastoma patients based on MGMT promoter region methylation status is uncertain. The difference in OS in these subpopulations is however quite similar to the difference in OS for the overall population. PFS results were not presented.

Results from the health economic analysis showed that Optune combined with TMZ resulted in an additional cost of NOK [REDACTED] from an extended healthcare perspective, with a health gain of 0.44 quality-adjusted life years (QALYs), leading to a very high incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of NOK [REDACTED] per QALY.

We estimated that the disease for this population, treated with the current standard of care, results in an absolute shortfall of 14.15 - 21.85 QALYs for patients aged 65 and 56, respectively.

It has been estimated that treating relevant glioblastoma patients with Optune (approximately 30-50 patients annually) will result in a total annual budget impact of approximately NOK [REDACTED]. The budget calculations are uncertain and simplified.

Conclusion

The additional cost per QALY gained, associated with treatment of glioblastoma with Optune in combination with TMZ compared to TMZ monotherapy, is significantly higher than what can be considered cost-effective treatment, given the severity of the current patient group and the uncertainties in the analyses. The model's time horizon and quality of life weights constitute the greatest uncertainties and have a significant impact on the results.

Forord

Område helseøkonomi og analyse, Direktoratet for medisinske produkter, fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en metodevurdering av elektrisk feltterapi (Optune, Tumor treating fields) alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper av glioblastompasienter, basert på genomsekvensering og biomarkører (ID2022_119). Metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsgrunnlag for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for nye metoder.

Oppgitte interessekonflikter

Forfatteren oppgir ingen interessekonflikter.

Direktoratet for medisinske produkter har det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Martin Lerner
Enhetsleder

Vida Hamidi
prosjektleder

Ordliste og forkortelser

Begrep/forkortelse	Forklaring
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions-5 Levels
FHI	Folkehelseinstituttet
GBM	Glioblastom (glioblastoma)
HRQoL	Health-related quality of life (Helserelatert livskvalitet)
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (Inkrementell kostnadseffektivitetsratio)
IDH	Isocitrat dehydrogenase
OS	Overall survival
MGMT	Metylguanin-DNA metyltransferase
MRI	Magnetic resonance imaging (magnetisk resonanstomografi)
Mva.	Merverdiavgift
PD	Progression
PFS	Progression free survival
QALY	Quality-adjusted life year (kvalitetsjusterte leveår)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TMZ	Temozolomid
TTF	Tumor treating fields

1. Innledning

1.1 Sykdomsbeskrivelse og pasientpopulasjon

Glioblastom (GBM) er den hyppigste formen for primær hjernekreft hos voksne (1;2). Glioblastom er kjent som astrocytom grad IV og disse utgjør om lag halvparten av de astrocyttiske maligne tumorene. Disse høygradige tumorcellene prolifererer raskt. Tumoren er heterogen med hensyn til genetiske og epigenetiske forandringer. Glioblastom er en av de mest aggressive og vanligste typene av hjernesvulster og infiltrerer omkringliggende hjernevev. Sykdommen kan forekomme i alle aldersgrupper, men insidensen øker med alder og er vanligst hos eldre voksne. Median alder ved diagnose er 65 år og er hyppigst hos menn (1).

Glioblastom kan forekomme i forskjellige deler av hjernen og gir ulike symptomer avhengig av plasseringen, som personlighetsforandringer og kognitive problemer. Sykdommen er progredierende, savner mulighet for kurativ behandling, og leder til redusert livslengde med sterkt redusert livskvalitet (6;7). Behandlingen regnes som palliativ og gir pasienten forlenget liv og minsker sykdomsbyrden. Behandlingsmetodene inkluderer ofte kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi samt symptomlindrende støttebehandling. Imidlertid får pasientene residiv vanligvis innen ni måneder. Med full onkologisk behandling er median overlevelse cirka 15 måneder, og omtrent 7 % overlever i fem år (3;4). I Norge er median overlevelse for glioblastopasienter 11 måneder (2).

De to viktigste genetiske forandringene i høygradige gliomer er mutasjoner i isocitrat dehydrogenase (IDH) 1 eller 2, og O6-Metylguanin-DNA metyltransferase (MGMT)-promotor-metyleringsstatus. Ved glioblastom hos pasienter eldre enn 54 år, uten tidligere kjent diffust gliom og der tumor ikke ligger i midtlinjen, er det tilstrekkelig med negativ immunhistokjemisk undersøkelse for IDH1 (R132H) for å stille diagnosen glioblastom IDH-villtype. Molekylærbiologisk undersøkelse for MGMT-promotor-metylering gjøres på alle glioblastomer. MGMT-promotor-metylering finnes i 45–75 % av glioblastomene (1;2), og ser ut til å være assosiert med lenger overlevelse hos pasienter som blir behandlet med standardbehandling (1;2;5). Molekylærpatologisk undersøkelse for MGMT-promotormetylering gjøres på alle grad 4 tumorer i Norge (1).

1.1.1 Forekomst

Hvert år rammes omkring 300 voksne personer i Norge av glioblastom (1). Hvert år blir rundt 27 000 mennesker i Europa diagnostisert med kreft som utvikler seg fra hjernens stjerneformede gliaceller, kjent som astrocytter (7).

1.2 Beskrivelse av metoden som skal vurderes (tiltaket)

Basert på informasjonen fra leverandøren brukes Optune for behandling av pasienter som har fått sin diagnose histologisk bekreftet. Behandling med Optune er foreslått som et mulig supplement til den nåværende standardbehandlingen av pasienter med glioblastom, etter at de har gjennomgått operasjon/biopsi og radiokjemoterapi. Optune brukes derfor som vedlikeholdsbehandling av nydiagnostiserte pasienter med supratentoriell glioblastom (i storhjernen) sammen med adjuvant temozolomid (TMZ) etter gjennomgått maksimal reseksjon og samtidig kjemoterapi.

Optune er en ikke-invasiv teknologi som produseres og distribueres av selskapet Novocure og er et transportabelt CE-merket medisinsk behandlingsverktøy av risikoklasse 2b. I korthet bygger Optune på teknikken «tumor treating fields» (TTF) som er alternerende elektriske felt

med middels frekvens (100-300 kHz) og lav intensitet (1-3 V/cm). TTF hemmer celledelingen (mitosen) uten å påvirke hvilende, ikke-proliferende celler. Glioblastom behandles med en frekvens på 200 kHz. Optune-teknologien består av en bærbar generator, fire sett med ni strømgivende keramiske plater (de nyere versjoner er «polymerbaserte arrays»), strømfordeler, transformator, oppladbart batteri og etui. Under behandlingen festes de keramiske platene med lim og hydrogel til et barbert og rent hode ved hjelp av plaster. For å oppnå et optimalt elektrisk felt over svulsten plasseres de keramiske platene ved hjelp av resultater fra magnetisk resonanstomografi (MRI) og et støttende programvareprogram (NovoTal™ System). De keramiske platene er engangsprodukter og må skiftes minst hver fjerde dag. Pasienten rådes til å bruke Optune så mye som mulig, helst mer enn 18 timer i døgnet (6).

1.3 Tidlig metodevurdering av Optune

I 2019 ferdigstilte Folkehelseinstituttet (FHI), på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder (ID2018_053), en omtale (6) av metodevurderingen av TTF (Optune) i kombinasjonsbehandling med TMZ til behandling av glioblastom, utarbeidet av TLV i Sverige (7). Den svenske metodevurderingen var basert på en helseøkonomisk modell fra USA. Helseøkonomiske modellen ble derfor tilpasset til norske forhold (8). Resultater av den tilpassede modellen ble brukt som grunnlag i prisforhandlinger med leverandøren av teknologien. I 2020 fikk Sykehusinnkjøp HF et pristilbud fra Novocure. FHI oppdaterte den helseøkonomiske modellen basert på tilbudsprisen. Resultater fra den oppdaterte analysen viste at Optune i kombinasjon med TMZ ikke var et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med TMZ monoterapi (8). På bakgrunn av dette besluttet Bestillerforum for nye metoder at prisen var alt for høy, og med daværende tilbudspris var Optune ikke kostnadseffektivt. Metoden ble derfor ikke innført i behandling av norske pasienter med glioblastom (9).

1.4 Mål og problemstilling

Den foreliggende rapporten er en oppfølging av tidligere oppdrag til FHI om elektrisk feltterapi (Optune, ID2018_053). I 2022 ga Bestillerforum for nye metoder et nytt oppdrag (ID2022_119) til FHI på bakgrunn av et forslag fra hjernesvulstforeningen. Bestillerforum for nye metoder ønsket en ny vurdering av metoden alene eller i kombinasjon med legemidler for utvalgte grupper av glioblastompasienter, basert på genomsekvensering og biomarkører (10).

I februar 2024 mottok Direktoratet for medisinske produkter ¹ en dokumentasjonspakke fra leverandøren av Optune som sammenlignet Optune pluss TMZ med TMZ alene for behandling av totalpopulasjonen med glioblastom, altså ikke som monoterapi og ikke for utvalgte pasienter. Helseeffektene og strukturen til den helseøkonomiske modellen lignet på de som ble brukt i metodevurderingen fra 2020. Den helseøkonomiske analysen for totalpopulasjonen med glioblastom ble gjennomført av leverandøren basert på listepreis.

Direktoratet for medisinske produkter har vært i dialog med leverandøren om de ønsker å sende inn nye analyser for utvalgte grupper av glioblastompasienter. Leverandøren bekreftet at de ikke kan gi bedre klinisk evidens for en subgruppe basert på biomarkører og genomsekvensering, og dermed ønsket de ikke å sende en oppdatert dokumentasjonspakke (11). Leverandøren uttrykket imidlertid interesse for ny prisforhandling med Sykehusinnkjøp HF.

¹ I forbindelse med overføring av ansvar og oppgaver fra Folkehelseinstituttet til Direktoratet for medisinske produkter besluttet Bestillerforum for nye metoder at gjennomføringen av arbeidet med oppdraget overføres fra Folkehelseinstituttet til Direktoratet for medisinske (Bestillerforum for nye metoder 11.12.2023).

I denne rapporten har Direktoratet for medisinske produkter kort oppsummert forholdet mellom helseeffekt og ressursbruk ved bruk av metoden for totalpopulasjonen med glioblastom. I tillegg har vi beregnet sykdommens alvorlighetsgrad. Rapporten skal understøtte forhandlinger fra Sykehusinnkjøp HF's side med leverandøren av teknologien.

2. Evaluering av klinisk effekt

2.1 Metode

Direktoratet for medisinske produkter har gjennomført en forenklet metodevurdering hvor effekt- og sikkerhetsdataene knyttet til bruk av TTF (Optune) i kombinasjon med TMZ i forhold til TMZ monoterapi for behandling av glioblastom ble formidlet basert på den tilgjengelige kliniske studien (12). I tillegg ble kvaliteten på studien og tilliten til resultatene formidlet basert på to nylig publiserte metodevurderinger (13;14).

2.2 Beskrivelse av inkludert studie

2.2.1 Populasjon inkludert i klinisk studie

Dokumentasjonsgrunnlaget for vurdering av Optune er basert på en åpen, multisenter, randomisert fase III-studie (EF-14 studien) som er publisert i 2017 (12). Pasienter med nydiagnostisert glioblastom som var progresjonsfri ved avsluttet kjemoterapi (samtidig stråle- og cytostatika behandling) er inkluderte i denne studien. Baseline-karakteristika for pasientpopulasjonen i EF-14 studien er presentert i Tabell 1.

Tabell 1. Pasientkarakteristikk i EF-14 studien (12)

Pasientkarakteristikk	TTF+TMZ	TMZ monoterapi
Antall pasienter (n)	466	299
Alder, median (range), år	56,0 (19-83)	57,0 (19-80)
KPS, median (range)	90,0 (60-100)	90,0 (70-100)
Kjønn: menn, n (%)	316 (68 %)	157 (69 %)
Etnisitet (%)		
Hvit	89 %	88 %
Afrikansk-amerikansk	1 %	<1 %
Asiatisk	6 %	8 %
Latino/Hispanic	4 %	3 %
Amerikansk indianer	<1 %	<1 %
Region (%)		
US	47 %	52 %
Resten av verden	53 %	48 %
Tumor plassering		
Venstre hjernehalvdel	46 %	43 %
Høyere hjernehalvdel	53 %	55 %
Begge hjernehalvdeler	1 %	1 %
Corpus callosum	3 %	4 %
Missing	<1 %	<1 %
TMZ sykluser, median (range)	6 (0-51)	5 (0-33)
MGMT metyleringsstatus, n (%)		
Vev tilgjengelig og testet	386 (83)	185 (81)
MGMT metylering	137 (36)	77 (42)
Ingen metylering	209 (54)	95 (51)
Ugyldig testresultat	40 (10)	13 (7)
TTF terapi		

Varighet, median (range), måned	8,2 (0-82)
≥18 t/d (første 3 måned av terapi), gj. snitt	347 (75)

TTF: tumor-treating fields; TMZ: temozolomid; n: number; KPS: Karnofsky performance score; MGMT: Metylguanin-DNA metyltransferase

2.2.2 Populasjon, intervensjon, sammenlikning og utfall (PICO) i klinisk studie

Leverandøren har gjennomført metodevurderingen av Optune basert på følgende PICO:

Populasjon	Voksne pasienter (≥18 år) med nydiagnostiserte glioblastom
Intervensjon	Optune i kombinasjon med TMZ
Sammenlikning	TMZ monoterapi
Utfall	Progresjonsfri overlevelse; totaloverlevelse; uønskede hendelser

* Ved performance status henvises til ECOG performance status.

TMZ: temozolomid

2.2.3 Utfallsmål i kliniske studier

Totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse

EF-14 studien rapporterte en median totaloverlevelse (OS) på 20,9 måneder i intervensjonsgruppen og 16,0 måneder i komparatorgruppen, noe som resulterte i en forskjell på 4,9 måneder i favør av behandling med TTF. Forskjellen i OS var statistisk signifikant med en HR som favoriserte behandling med TTF (Optune) i kombinasjon med TMZ (HR 0,63, 95% CI 0,53 til 0,76) sammenlignet med TMZ monoterapi. Forskjellen i progresjonsfri overlevelse (PFS) var også statistisk signifikant i favør av intervensjonsgruppen (HR 0,63, 95% CI 0,52-0,76) (Tabell 2). Median oppfølgingstid var 44 måneder (25-91 måneder) i begge gruppene.

Tabell 2. Oppsummerte resultater av TTF med TMZ versus TMZ (12)

	TTF+ TMZ	TMZ
Progression free survival (PFS)		
Median (måned)	6,7	4,0
95 % CI	6,1-8,1	3,8-4,4
Hazard rate	0,63 (95 % CI 0,52-0,76)	
p-verdi	P<0,001	
Overall survival (OS)		
Median (måned)	20,9	16,0
95 % CI	19,3-22,7	14,0-18,4
Hazard rate	0,63 (95 % CI 0,53-0,76)	
p-verdi	P<0,001	

TTF: tumor-treating fields; TMZ: temozolomid

Studien rapporterte også overlevelsesrater i løpet av fem år (12). 13 % (95 % CI 9 % -18 %) av pasientene i intervensjonsgruppen var i live fem år etter randomisering, mens kun 5 % (95 % CI 2 % - 11 %) av pasientene i TMZ monoterapi gruppen overlevde i denne perioden (Tabell 3).

Tabell 3. Årlig overlevelsesrater (12)

År	TTF+ TMZ % (95 % CI)	TMZ % (95 % CI)	Forskjeller mellom grupper % (95 % CI)
1	73 (69-77)	65 /58-72)	8 (80-16)
2	43 (39-48)	31 (25-38)	12 (4-18)
3	26 (22-31)	16 (12-23)	10 (3-17)
4	20 (16-25)	8 (4-14)	12 (5-19)
5	13 (9-18)	5 (2-11)	8 (2-14)

TTF: tumor-treating fields; TMZ: temozolomid

Uønskede hendelser

I EF-14 studien var det ikke en signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder pasienter som opplevde en eller flere bivirkninger av grad III eller IV (48 % i TTF pluss TMZ-gruppen mot 44 % i de som ble behandlet med TMZ alene; p=0,58) (12). Tabell 4 viser andel av pasienter som har fått grader III-IV bivirkninger i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen (12).

Tabell 4. Bivirkninger inkludert i helseøkonomisk analyse (12)

Bivirkninger	TTF+TMZ Andel av pasienter (95 % CI)	TMZ Andel av pasienter (95 % CI)
Lungeemboli	1,97 % (1,58-2,36)	5,94 % (4,75-7,13)
Anfall	7,39 % (5,91-8,87)	7,92 % (6,34-9,50)
Infeksjoner **	4,93 % (3,94- 5,92)	4,95 % (3,96-5,94)
leukopeni eller lymfopeni	5,42 % (4,34-6,50)	4,95 % (3,96-5,94)
Fatigue	8,37 % (6,70-10,04)	4,95 % (3,96-5,94)
Trombocytopeni	9,36 % (7,49-11,223)	2,97 % (2,38-3,56)

TTF: tumor treating fields; TMZ: temozolomid

2.3 Tiltro til resultatene

I denne forenklede metodevurderingen har vi presenter en kort oppsummering av effekt og sikkert ved bruk av Optune. Vi har derfor ikke vurdert risiko for skjevheter eller tillit til resultatene. Våre vurderinger er basert på to nylig publiserte vurderinger gjennomført av

våre søsterorganisasjoner, CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) i Canada (13) og Behandlingsrådet i Danmark (14).

Behandlingsrådet i Danmark vurderte at EF-14 studien (14) er forbundet med «lav risiko» for skjevhet (bias). Basert på GRADE-vurderingen av hvert utfallsmål har Behandlingsrådet i Danmark vurdert tillit til overlevelsesresultatene som moderat til lav (14).

CADTH har vurdert tillit til overlevelse som lav og andel pasienter uten progresjon som moderat til lav (13).

3. Helseøkonomisk evaluering

3.1 Metode

Metoder for bruk i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: nytte-, ressurs- og alvorlighetskriteriet (15). Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo større nytte et tiltak har og jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere ressursbruk kan aksepteres (15). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til helseeffekten (nytten), og belyse sykdommens alvorlighets-grad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse.

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer kostnader og helseeffekter av helsetiltak. Hensikten er å gi grunnlag for beslutninger som bidrar til mest mulig effektiv bruk av helsesektorens ressurser, i tråd med nasjonale retningslinjer for prioritering (15). Den anbefalte analysen for å informere prioriteringskriteriene på gruppenivå i Norge, er kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY). Resultater av slik analyse presenteres som Inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER):

$$ICER = \frac{Cost_{intervention} - Cost_{comparator}}{Effect_{intervention} - Effect_{comparator}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

En slik analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbart, sammenlignet med alternativet.

3.1.1 Modellstruktur for kostnadseffektivitet

Leverandøren har utarbeidet en modellbasert helseøkonomisk analyse hvor TTF (Optune) i kombinasjon med TMZ for behandling av glioblastom (totalpopulasjonen) er sammenlignet med TMZ alene. Det innsendte helseøkonomiske modellen, både strukturen og de viktige inputdataene (effekttestimatene, overgangssannsynlighetene og nyttevektene), er lik med den som tidligere ble vurdert i 2020 (8). Til tross for at det ble vurdert en del begrensninger knyttet til forutsetninger og inputdataene brukt i modellen, ble modellen akseptert med noen endringer i samsvar med nasjonale retningslinjer (16), slik at den blir tilpasset til norske forhold.

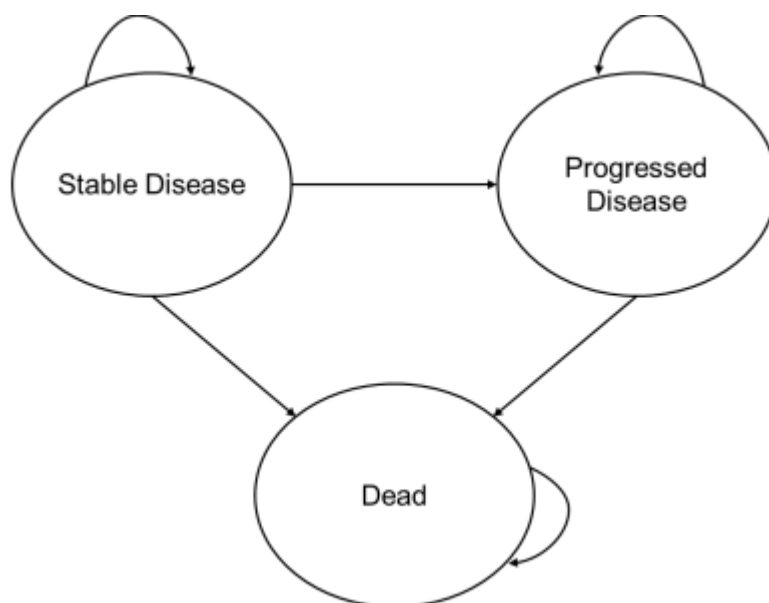
Vi har derfor ikke gjennomgått modellstrukturen på nytt. En kort oppsummering av modellstrukturen og inputparametere, samt vurderingen fra Direktoratet for medisinske produkter presenteres i dette kapitlet.

Analysen er gjennomført fra et begrenset samfunnsperspektiv med en tidshorisont på 40 år. Helseeffekter og kostnader er diskontert med 4% årlig.

De kliniske data som er brukt i de helseøkonomiske analysene, er basert på studien av Stupp et al. (EF-14 studien) (12). Derfor reflekterer den helseøkonomiske analysen i stor grad den samme pasientpopulasjonen som i EF-14 studien, se Tabell 1. Analyseresultatene gjelder dermed for en pasientpopulasjon med en gjennomsnittsalder på 56 år, hvorav 60 % er menn. Det er rapportert at medianalder ved diagnose er 65 år (1). Dette betyr at den innsendte helseøkonomiske analysen er gjennomført for den yngre pasientpopulasjonen.

Leverandøren har sendt inn en *partitioned survival-model* med tre helsetilstander for å reflektere sykdomsforløpet til en kohort av pasienter med nylig diagnostisert glioblastom. Helsetilstandene inkluderer 'stabil sykdom' (PFS), 'progresjon' (PD), samt 'død'. Leverandørens modellstruktur er presentert i Figur 1.

I modellen brukes en syklusvarighet på en uke. Alle pasienter starter i stabil sykdom-stadiet og beveger seg videre til et verre stadium, progresjon eller død (Figur 1). Andelen av pasienter i de forskjellige stadiene til enhver tid er beregnet ved hjelp av data på PFS og OS fra Stupp et al. (12). Kostnader og helseeffekter er beregnet separat for hvert helsestadium, og deretter summeres kostnadene og nytten for både intervensjonsgruppen og kontrollgruppene over den angitte tidshorisonten. For å ta hensyn til at pasienter kan avslutte behandling før progresjon, er behandlingsvarighet modellert uavhengig av PFS.



Figur 1. Modellstrukturen (basert på dokumentasjonen fra Novocure)

3.1.2 Tidshorisont for analysen

Etter 5 års oppfølging i den kliniske studien (12) var 12,7 % av pasientene som ble behandlet med Optune i livet, hvorav 3,4 % var i PFS (tilsvarende 59 overlevende totalt, der 16 av dem var i PFS). I kontrollgruppen var det 4,5 % som overlevde, og 1,5 % var i PFS (tilsvarende 10 overlevende totalt, hvorav tre personer var i PFS).

Direktoratet for medisinske produkter mener at ekstrapolering av effektdata over en 40-års periode for slike relativt små pasientgrupper, kan føre til betydelig usikkerhet. Ifølge kliniske eksperter er også tidshorisonten (40 år) for lang og det er ikke grunnlag for å bruke en

tidshorisont som er lengre enn 20 år i den helseøkonomiske analysen (8). Tidshorisont for analysen er derfor kortet ned til 20 år.

3.1.3 Inputsparemetere

Effektdata

Effektdataene fra EF-14-studien (12) er kun observert for de første fem årene. For å kunne bruke disse dataene i modellen, er de ekstrapolert utover den observerte tidshorisonten i studien.

OS for årene 6-14 er estimert basert på registerdata fra 1985-2005 for pasienter diagnostisert med glioblastom (17). Etter år 14 er dødeligheten estimert basert på generell dødelighet i Norge, hentet fra Statistisk sentralbyrå 2023. Direktoratet for medisinske produkter vurderer at registerdataene som brukes for årene 6-14 i modellen, er basert på gamle data og ikke reflekterer dagens behandling av glioblastom. Videre mener vi at det er usannsynlig at pasienter med glioblastom har en dødelighet som tilsvarer den generelle befolkningens etter år 14. Basert på dette vurderer vi at ekstrapolering av OS-dataene kan føre til en overestimering av de positive effektene knyttet til OS, og dermed også av effekten av Optune.

PFS for de første fem årene i modellen er direkte inkorporert ved hjelp av Kaplan-Meier-estimatet fra EF-14-studien (12). Utover den observerte tidshorisonten er PFS ekstrapolert ved hjelp av Weibull-fordelingen, som ble valgt basert på Akaike Information Criterion (AIC).

Grad III- og IV-bivirkninger basert på dataene fra EF-14 studien (12) er inkludert i modellen (Tabell 4). I modellen ble det antatt at bivirkningene kun forekommer mens pasientene behandles med Optune pluss TMZ eller TMZ monoterapi. Reduksjon i helserelaterte livskvalitet (disutility) som følge av bivirkninger er ikke inkludert i den innsendte modellen. I tillegg er overfladiske sårinfeksjoner som er en vanlig bivirkning ved bruk av Optune ikke inkludert i modellen. Denne bivirkningen kan påvirke pasientenes livskvalitet negativt og potensielt kreve behandling. Direktoratet for medisinske produkter vurderer imidlertid at ekskluderingen av hudirritasjon som bivirkning ved bruk av Optune i liten grad påvirker konklusjonen fra den helseøkonomiske analysen.

Helseelatert livskvalitet (HRQoL)

I den innsendte modellen er det antatt at behandling med Optune i seg selv ikke påvirker pasientenes HRQoL. Nyttan av Optune i kombinasjon med TMZ i forhold til standardbehandling (TMZ monoterapi) oppstår derfor kun som følge av påvirkning på PFS og OS. Direktoratet for medisinske produkter vurderer imidlertid at bruk av Optune over lengre perioder (opptil 18 timer om dagen) potensielt kan påvirke pasientens HRQoL. Samtidig er dette en gruppe alvorlig syke pasienter, hvor man kan anta at livskvaliteten i større grad er knyttet til sykdomsprogresjon enn til selve behandlingen. I tillegg er det ikke gjort noen studier som undersøker livskvaliteten ved bruk av Optune, så det er usikkert hvor mye dette kan endre nyttevektene.

Nyttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen, er basert på en britisk studie fra 2007 (18). I 2021 har Palmer og medarbeidere (19) har vurdert nyttevekter for pasienter med glioblastom fra USA og Europa, basert på det generiske EuroQoL 5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) spørreskjemaet, men resultater av denne studien er ikke brukt i den innsendte modellen.

To nyttevekter er benyttet i modellen; progresjonsfri overlevelse 0,85 og progresjon 0,73. Imidlertid er livskvalitetsvekten som er brukt for pasienter med en gjennomsnittsalder på 56

år og med alvorlig sykdom høyere enn den generelle befolkningen (16). Nyttevekstene ble derfor aldersjustert: progresjonsfri overlevelse 0,81 og progresjon 0,70.

Kostnader

Kostnader knyttet til behandling

Den britiske prisen for TTF (Optune), oppgitt av leverandøren Novocure, var € 21 000 ekskludert mva. Denne ble konvertert til norske kroner basert på valutakursen (11,3133) i september 2023, som tilsvarer ca. NOK 240 000 per måned. Det er imidlertid uklart hvorfor leverandøren valgte å bruke valutakursen fra september 2023. *Device support Specialist*, inkludert teknisk opplæring til pasienter og pårørende, er inkludert i listeprisen.

I den kliniske studien var gjennomsnittlig behandlingstid med Optune i kombinasjon med TMZ 8,2 måneder (12). Kostnaden for Optune ble imidlertid justert til ni måneder, ettersom behandlingen med Optune forskuddsbetales på månedsbasis.

Behandling med Optune utføres hjemme og krever ressurser fra pasienter, pårørende og eventuelt kommunal hjemmesykepleie, henholdsvis på 90 % og 10 % av behandlingsforløpene. Dette er antatt ca. 15 timer per måned (13). Disse kostnadene er imidlertid ikke inkludert i analysene fra leverandøren. Direktoratet for medisinske produkter har antatt følgende kostnader knyttet til behandlingen med Optune hjemme (Tabell 5).

Tabell 5. kostnader knyttet til behandling med Optune hjemme

	Tidsforbruk (t/mnd.)	Fordeling	Kostnad/time (NOK/t)*	Kostnad/måned (NOK/mnd.)
Pasient/pårørende	15	90 %	430	5 805
Kommunal sykepleier		10 %	850	1 275
Totalt				7 080 (1 770/ uke)

Antagelsen om tidsbruk er basert på vurderingen gjort av Behandlingsrådet i Danmark (13).

*Kilde: Enhetskostnader. Direktoratet for medisinske produkter.

Kostnader knyttet til medikamentell behandling med temozolomid (TMZ) er beregnet basert på LIS-AUP uten mva. (Sykehusinnkjøp, 2024) ekskludert mva. Oppdatert pris er NOK [redacted] per mg TMZ, med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 7,2 måneder (12). TMZ administreres peroralt i kapsler med en dose på 150 mg/m² én gang daglig i 5 dager per 28-dagers syklus.

I den innsendte modellen er kostnadene knyttet til TMZ beregnet basert på en gjennomsnittsvekt på 86 kg og en gjennomsnittshøyde på 180 cm for populasjonen. Vi har justert disse tallene til henholdsvis 75 kg og 173 cm, i samsvar med tidligere utførte metodevurderinger.

Andre relevante kostnader

Kostnader knyttet til grad II og IV-bivirkninger (se Tabell 4) inkludert i analysen er beregnet basert på norske kostnadskilder. Direktoratet for medisinske produkter har ikke nøyte validert alle kilder siden disse kostnadene trolig har liten påvirkning på konklusjonen fra den helseøkonomiske analysen.

Kostnader knyttet til helsetilstandene inkludert reisekostnader og kostnader for livets slutfase (palliativ behandling, 3 måneder) er inkludert i den innsendte helseøkonomiske modellen.

Grunnet mangel på data for ressursbruk basert på norsk klinisk praksis er ressursbruk knyttet til behandling og oppfølging av sykdommen er hentet fra en internasjonal studie (20). Det er derfor usikkert om de estimerte ressursbruk er relevant for norske glioblastompasienter.

Selv om kostnadene knyttet til helsetilstandene var høyere enn de som ble vurdert i 2021², godtar Direktoratet for medisinske produkter beskrivelsen av ressursbruk fra leverandøren. Alle kostnadene er beregnet basert på norske kostnadskilder.

3.1.4 Alvorlighet - beregning av absolutt prognosetap

I henhold til alvorlighetskriteriet øker prioriteten med forventet fremtidig helsetap som følge av sykdommen. Alvorlighet måles i metodevurderinger som «absolutt prognosetap». Absolutt prognosetap er antall framtidige gode leveår en gjennomsnittspasient i en pasientgruppe mister på grunn av sykdommen med dagens standardbehandling, sammenlignet med gjennomsnittet i befolkningen med samme alder.

Direktoratet for medisinske produkter benytter en kvantitativ metode for å beregne sykdommens alvorlighetsgrad (16). Absolutt prognosetap (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende gode leveår (QALYs) for den generelle befolkningen ved en gitt alder (A) uten sykdommen ($QALY_{S_A}$), og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (P_A), og er beregnet slik:

$$APT = QALY_{S_A} - P_A$$

3.1.5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen ved innføring, basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene, er beregnet. Direktoratet for medisinske produkter ser derfor på to scenarier: metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene eller metoden blir ikke anbefalt for bruk. Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten i et nasjonalt perspektiv skal beregnes. Den anbefalte tidshorizonten er fem år (16).

Innsender har brukt en horisont på fem år og beregnet budsjettkonsekvenser for et scenario der Optune introduseres i tillegg til standard behandling. I den innsendte dokumentasjonen har leverandøren antatt ca. 200 nye tilfeller av glioblastom årlig hvorav ca. 121 pasienter blir kvalifisert for TTF behandling det første året i Norge. Dette øker gradvis til 190 glioblastompasienter etter fem år.

Hvert år rammes omkring 300 voksne personer i Norge av glioblastom (1). Ifølge kliniske eksperter er antall pasienter som er forventet å bli behandle med TTF i kombinasjon med TMZ antatt å være omtrent 30-50 pasienter årlig i Norge (8). Direktoratet for medisinske produkter har derfor beregnet de årlige budsjettvirkninger ved innføring av Optune basert på fageksperters estimater.

² Reisekostnader og kostnader knyttet til kirurgi etter progresjon var ikke inkludert i modellen som er vurdert i 2021.

Direktoratet for medisinske produkter har valgt å kun inkludere behandlingskostnader for spesialisthelsetjenesten. Dette fordi Direktoratet for medisinske produkter mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på de andre relaterte kostnadene i helse- og omsorgstjenesten og spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor betydning budsjettmessig.

3.2 Resultater

3.2.1 Leverandørens grunnanalyse

Tabellen under viser resultater (kostnad per vunnet QALY, ICER) fra grunnanalyse innsendt fra leverandøren.

Tabell 6. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY), firmaets grunnlaganalyse*

Intervensjon	Total kostnad (NOK)	Inkrementell kostnad (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
TMZ	385 887		1,56		
TTF+TMZ	2 521 055	2 135 168	2,48	0,91	2 335 895

TMZ: temozolomide; TTF: tumor treating fields; QALY, quality-adjusted life-years; ICER, incremental cost-effectiveness ratio

*Tallene er avrundet.

3.2.2 Direktoratet for medisinske produkters analyse

Basert på endringer som ble gjort i modellen (beskrevet i metodekapittelet) har Direktoratet for medisinske produkter utarbeidet en egen analyse. Forutsetningene er som i den innsendte dokumentasjonen, bortsett fra følgende:

- Tidshorisont for analysen er satt til 20 år.
- Nyttevektene ble aldersjustert.
- Oppdaterte legemiddelpriser for TMZ (LIS-AUP uten mva.)
- kostnadene knyttet til TMZ beregnet basert på en gjennomsnittsvekt på 75 kg og en gjennomsnittshøyde på 173 cm for populasjonen.
- Kostnaden for Optune ble justert til ni måneder.
- Kostander knyttet til behandling med Optune hjemme ble inkludert.

Etter disse justeringene gir TTF i kombinasjon med TMZ betydelig økte kostnader (ca. NOK [redacted]), men også en økt helsegevinst (0,44 QALYs), jf. Tabell 7. Merkostnad for TTF i kombinasjon med medikamentell behandling (TMZ) sammenlignet med TMZ monoterapi for totalpopulasjonen med glioblastom, er estimert til ca. NOK [redacted] per vunnet QALY. Analysen er utført basert på listepris (uten mva.) for Optune.

Tabell 7. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY), diskonterte tall*

Intervensjon	Total kostnad (NOK)	Inkrementell kostnad (NOK)	Effekt (QALYs)	Inkrementell effekt (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
TMZ	[redacted]		0,82		
TTF+TMZ	[redacted]	[redacted]	1,26	0,44	[redacted]

TMZ: temozolomide; TTF: tumor treating fields; QALY, quality-adjusted life-years; ICER, incremental cost-effectiveness ratio
Kostnader knyttet til behandling med Optune er basert på listepris uten mva.

* Tallene er avrundet.

Det er endringen av tidshorizonten og nyttevektene som har det største utslaget på ICER i den justerte analysen gjennomført av Direktoratet for medisinske produkter sammenlignet med firmaets resultater. Analysen fra firmaet hadde en tidshorizont på 40 år. Direktoratet for medisinske produkter mener at denne antagelsen er udokumentert og urealistisk. I tillegg er livskvalitetsvektene som er brukt i modellen usikre, og det er urealistisk at livskvalitetsvekten for pasienter med alvorlig sykdom er høyere enn for den generelle befolkningen.

3.2.3 Enveis sensitivetsanalyse

Direktoratet for medisinske produkter har gjort enveis sensitivetsanalyse for å vise kostnader per QALY ved ulike prisnivåer til Optune. Resultater er presenter i Tabell 8 og Figur 2.

Tabell 8. Kostnader per vunnet QALY ved ulike prisnivåer



TTF: tumor treating fields; QALY: quality-adjusted life year



Figur 2. Kostnad per vunnet QALY (ICER) ved forskjellige nivåer

3.2.4 Alvorlighet malt som absolutt prognosetap

Gjennomsnittlig alder hos pasientpopulasjonen inkludert i den kliniske studien og i den helseøkonomiske modellen var 56 år (12). Vi har estimert det gjennomsnittlige antallet forventede gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder til å være 22,82 QALYs (16). Forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens behandling, basert på den helseøkonomiske modellen, er beregnet 0,97 QALYs. Dette gir et absolutt prognosetap på 21,85 QALYs (Tabell 9).

Medianalder ved diagnose er 65 år (1). Vi har derfor gjennomført tilsvare beregningen for pasienter på 65 år. Dette gir et absolutt prognosetap på 14,15 QALYs (Tabell 9).

Tabell 9. Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	56	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	22,82	16,32
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	0,97	2,17
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap, APT)	21,85	14,15

QALY: quality-adjusted life year

3.2.5 Budsjettkonsekvenser

Novocure har antatt at Optune per pasient koster ca. NOK 240 000 (ekskl. mva.) per måned og kostnader knyttet til behandling med Optune er beregnet for ni måneder. Kostnader knyttet til behandling med temozolomid er estimert å være ca. NOK [redacted] per måned (inkl. mva.) med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 7,2 måneder. Årlig kostnader per pasient for ulike behandlingsalternativene er presentert i Tabell 10. Analysen er utført basert på listepriis (inkl. mva.) for Optune.

Tabell 10. Årlig kostnad per pasient (kun kostnader knyttet til intervensjonene)

Årlige kostnader per pasient (NOK)	
TTF*+TMZ**	
TMZ**	

TT: tumor treating fields; TMZ: temozolomid

* Beregnet for ni måneder (inkl. mva.)

** LIS-AUP inkl. mva. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 8,2 måneder i intervensjonsarmen og 7,2 måneder i kontrollarmen.

Ifølge kliniske eksperter er antall pasienter som er forventet å bli behandle med TTF i kombinasjon med TMZ antatt å være omtrent 30-50 pasienter årlig i Norge (8). Analysen er utført basert på listepris (inkl. mva.) for Optune. De årlige budsjettvirkninger ved innføring av metoden presenter i Tabell 11. Budsjettberegningene er imidlertid usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som mottar behandlingen.

Tabell 11. Forventet budsjettvirkning av produkt (30-50 pasienter per år)

Årlige totale kostnader for aktuelle pasienter (NOK)	
TTF+TMZ	
TMZ	
Budsjettvirkning per år	

TT: tumor treating fields; TMZ: temozolomid

4. Diskusjon og oppsummering

Leverandøren av Optune ønsket ikke å levere dokumentasjonsgrunnlag ved bruk av TTF for behandling av utvalgte grupper av glioblastopasienter. Direktoratet for medisinske produkter har derfor gjennomført en forenklet metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon fra leverandøren for totalpopulasjonen. Resultatene av denne forenklete metodevurderingen skal brukes som grunnlag i prisforhandlinger med leverandøren av Optune.

Sykdommen er progredierende og fører til redusert livslengde med sterkt redusert livskvalitet. Behandlingen regnes som palliativ og gir pasienten forlenget liv og minsker sykdomsbyrden. Medianalder ved diagnose er 65 år.

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en internasjonal åpen randomisert fase III-studie. Gjennomsnittlig alder hos pasientpopulasjonen inkludert i den kliniske studien var 56 år. Resultater fra den kliniske studien viste at forskjellen i OS (HR 0,63, 95% CI 0,53 til 0,76) og PFS (HR 0,63, 95% CI 0,52 til 0,76) var statistisk signifikant i favør av intervensjonsgruppen (TTF+TMZ) sammenlignet med gruppen behandlet med TMZ monoterapi. I den kliniske studien var det ikke en signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder pasienter som opplevde en eller flere bivirkninger av grad III eller IV.

Basert på vurderinger gjennomført av våre søsterorganisasjoner, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health og Behandlingsrådet i Danmark, er den kliniske studien forbundet med «lav risiko» for skjevhet, og tillit til PFS- og overlevelsesresultatene ble vurdert som moderat til lav.

Resultater fra en helseøkonomisk modellbasert analyse viste at behandling med Optune i kombinasjon med TMZ er betydelig dyrere enn behandling med TMZ monoterapi, men øker helsegevinstene også, hvilket gir en svært høy ICER på NOK [redacted] per QALY. Modellens tidshorisont og livskvalitetsvektene utgjør de største usikkerhetsmomentene og har begge stor innvirkning på resultatene.

Sykdommens alvorlighetsgrad er beregnet til 14,15 - 21,85 gode leveår (QALYs) for henholdsvis 65 og 56 år gamle pasienter.

Det er blitt estimert at ca. 30-50 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med Optune, noe som gir en total årlig budsjettkonsekvens på ca. NOK [redacted]. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

4.1 MGMT-Metylerte pasienter

Den helseøkonomiske analysen er gjennomført for totalpopulasjonen med glioblastom. Det er derfor usikkert om ressursbruken knyttet til behandling med TTF (Optune) står i et rimelig forhold til nytten for utvalgte grupper av glioblastopasienter basert på MGMT-promotorregionens metylasjonsstatus.

Imidlertid, basert på en post hoc-analyse inkludert i den kliniske studien, hadde pasienter med tumorer uten MGMT-promotor-metylering kortere overlevelse enn pasienter med MGMT-metylerte tumorer, selv om bruk av TTF i kombinasjon med TMZ var assosiert med lengre overlevelse (HR 0,66; 95 % CI, 0,49-0,85) både hos pasienter med MGMT-metylerte og ikke-metylerte tumorer. Samtidig er forskjellen i OS i disse subpopulasjonene ganske lik forskjellen i OS for totalpopulasjonen. Resultater for PFS er ikke presentert i studien.

5. konklusjon

Leverandøren av Optune ønsket ikke å levere dokumentasjonsgrunnlag ved bruk av TTF for behandling av utvalgte grupper av glioblastompasienter eller Optune monoterapi. Det er derfor usikker om ressursbruken knyttet til behandling med TTF (Optune) står i et rimelig forhold til nytten for utvalgte grupper av glioblastompasienter.

Merkostnaden per vunnet QALY, knyttet til behandling av glioblastom med Optune i kombinasjon med TMZ sammenlignet med TMZ monoterapi for behandling av totalpopulasjonen med glioblastom, ligger betydelig høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

6. Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje-Hjernesvulster generelt (hos voksne) – handlingsprogram. 2020. Siste faglige endring: 17. april 2024. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjernesvulster-generelt-hos-voksne-handlingsprogram>
2. Schipmann-Miletic S, Sivakanesan S, Rath DS, Brandal P, Vik-Mo E, Bjørås M et al. Glioblastom hos voksne [Glioblastoma in adults]. Tidsskr Nor Laegeforen 2023; 30:143(2).
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987–96.
4. Wen PY, Weller M, Lee EQ et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro-oncol 2020; 22: 1073–113.
5. Wen PY, Weller M, Lee EQ et al. [Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology \(SNO\) and European Society of Neuro-Oncology \(EANO\) consensus review on current management and future directions.](#) Neuro-oncol 2020; 22: 1073–113.
6. Håheim L, Juvet L. Optune – et medisinsk teknisk produkt som generer «tumor treating fields» ved behandling av glioblastom-Formidlingssak. Folkehelseinstituttet. 2018.
7. Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket. Optune – mediceinteknisk produkt som genererer «tumor treating fields» för behandling av glioblastom. Underlag för beslut i landstingen. 2017. https://www.tlv.se/download/18.3d5ca496161de47811d12d84/1519898132284/halso_ekonomisk_utverdering_optune.pdf
8. Hamidi V. Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treatment Fields, TTF)»- Notat: Tilpasning av helseøkonomiske modellen til norske forhold. Folkehelseinstituttet. 2020 (upublisert notat)
9. Protokoll Beslutningsforum for nye metoder. Optune i kombinasjon med temozolomid (TMZ) 27. april 2020. <https://www.nyemetoder.no/49ea6a/siteassets/documents/beslutninger/protokoll-27april2020.pdf>
10. Bestillerforum for nye metoder. Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treating Fields) til behandling av glioblastom- Indikasjon II. 21. november.2022 <https://www.nyemetoder.no/metoder/elektrisk-feltterapi-optune-tumor-treating-fields-indikasjon-ii/>
11. Kommunikasjon med Novocure. 21. mai 2024.
12. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(23):2306–2316.
13. Evalueringsrapport. Optune® til behandling af nydiagnosticeret gliom grad 4. Behandlingsrådet. 2024. https://behandlingsraadet-classic.azureedge.net/media/2kpelvnd/2400503-evalueringsrapport-optune_bortredigeret.pdf

14. Health technology review. Optune (NovoTTF-200A). CADTH. 2024 <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/ou-tr/OP0554%20Optune%20-%20CADTH%20Summary%20Report.pdf>
15. Meld. St. 34 (2015–2016). Verdier i pasientens helsetjeneste—Melding om prioritering. Helse- og omsorgsdepartementet. <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>
16. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018. <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-april2024.pdf>
17. Porter KR, Mccarthy BJ, Berbaum ML, Davis FG. Conditional Survival of All Primary Brain Tumor Patients by Age, Behavior, and Histology. *Neuroepidemiology* 2011;36:230–9.
18. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11, iii-iv; ix-221.
19. Palmer JD, Chavez G, Furnback W, Chuang P, Wang B, Proescholdt C, et al. Health-Related Quality of Life for Patients Receiving Tumor Treating Fields for Glioblastoma. *Front Oncol* 2021; 2;11.
20. Kovic B, Xie F. Economic Evaluation of Bevacizumab for the First-Line Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 2015;10;33(20):2296-302.

Vedlegg 1: Logg

Date	Milestone
22.11.2022	Metodevurdering bestilt av Bestillerforum for nye metoder hos Folkehelseinstituttet (FHI)
25.01.2023	Første møte mellom FHI og leverandøren
11.12.2023	Overføring av ansvar og oppgaver fra FHI til Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
26.02.2024	Dokumentasjon mottatt hos DMP
12.03.2024	Firmaet ble kontakt siden den innsendte dokumentasjonen og helseøkonomiske analysen ikke var i henhold til bestilling fra Bestillerforum
22.03.2024	Møte mellom DMP og leverandøren
21.05.2024	Tilbakemelding fra leverandøren om at de ikke kan levere tilstrekkelig dokumentasjon for subpopulasjonen eller monoterapi med Optune
03.06.2024	Sykehusinnkjøp ble informert at firmaet ønsker en prisforhandling for totalpopulasjon
08.10.2024	Rapport sendt til Sykehusinnkjøp og leverandøren
25.10.2024	Innsendt rapport til Nye metoder