



Evalueringsrapport vedrørende

**Optune® til behandling af  
nydiagnosticeret gliom grad 4**

**Behandlingsrådet**

# Om evalueringsrapporten

## Formål

Denne evalueringsrapport har til formål at danne grundlag for Behandlingsrådets anbefaling vedr. Optune® til behandling af nydiagnosticeret gliom grad 4.

## Proces

Rådet besluttede d. 8.2.2023 at igangsætte evalueringen af Optune til behandling af nydiagnosticeret gliom grad 4 på baggrund af det indsendte evalueringsforslag fra firmaet Novocure. Novocure modtog herefter evalueringsdesignet som protokol for ansøgningen. Nærværende evalueringsrapport tager udgangspunkt i ansøgningen fra Novocure, som blev modtaget d. 10.11.2023. Evalueringsrapporten har været i høring hos Novocure, som har haft mulighed for at fremsende et høringssvar, inden Rådet træffer beslutning vedr. anbefaling.

Denne evalueringsrapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Fagudvalget vedrørende evaluering af Optune og Behandlingsrådets sekretariat. Fagudvalget består af læger, to patientrepræsentanter, en indkøbsrepræsentant og en sygeplejerske, som har bidraget med afgørende viden om sygdom og behandling indenfor området. Fagudvalgets sammensætning kan ses på side 119. Fagudvalget har vurderet og analyseret sagens datagrundlag med fokus på at afdække de fire perspektiver. Sekretariatet har understøttet fagudvalget som proces- og metodeansvarlig og har herudover bidraget med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer. Kommissoriet for fagudvalget kan, sammen med de øvrige dokumenter, findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

## Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Belysning af perspektiverne er baseret på en gennemgang samt faglig vurdering af den nuværende tilgængelige evidens.

## Fortrolighed

Eventuelle fortrolige oplysninger, givet af ansøger eller andre relevante parter, er i evalueringsrapporten blevet behandlet som fortrolige oplysninger af væsentlig betydning jf. Behandlingsrådets fortrolighedspolitik. Disse oplysninger er overstreget i den offentlige version af indeværende evalueringsrapport.

## Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
16.5.2024	9622	2.0
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
2.0	02.04.2024	Godkendt af Behandlingsrådet

## Sagsbehandling

Igangsættelse af evaluering	08.02.2023
-----------------------------	------------

---

**Sagsbehandling**

---

---

Fyldestgørende ansøgning modtaget 10.11.2023

---

Rådets anbefaling 16.5.2024

---

Ansøger Novocure

---

Fagudvalg Fagudvalget vedr. evalueringen af Optune til behandling af gliom grad 4

---

# Indhold

<b>1</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Rapportresumé .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Baggrund.....</b>	<b>12</b>
3.1	Gliom grad 4 og nuværende behandling heraf.....	12
3.2	Optune® .....	13
<b>4</b>	<b>Rammer for evalueringen .....</b>	<b>15</b>
4.1	Evalueringsspørgsmål og PICO .....	15
<b>5</b>	<b>Litteratursøgning.....</b>	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>Klinisk effekt og sikkerhed.....</b>	<b>21</b>
6.1	Datagrundlag og analyse.....	21
6.2	Resultatgennemgang.....	24
6.3	Opsummering og fagudvalgets samlede vurdering.....	35
<b>7</b>	<b>Patientperspektivet .....</b>	<b>37</b>
7.1	Datagrundlag og analyse.....	37
7.2	Resultatgennemgang.....	41
7.3	Opsummering og fagudvalgets samlede vurdering.....	62
<b>8</b>	<b>Organisatoriske implikationer.....</b>	<b>64</b>
8.1	Datagrundlag og analyse.....	64
8.2	Resultatgennemgang.....	67
8.3	Opsummering og fagudvalgets samlede vurdering.....	86
<b>9</b>	<b>Sundhedsøkonomi .....</b>	<b>88</b>
9.1	Analyseperspektiv.....	88
9.2	Population.....	88
9.3	Intervention og komparator.....	89
9.4	Model og tidshorisont.....	89
9.5	Effekt.....	95
9.6	Omkostningselementer.....	96
9.7	Følsomhedsanalyser .....	102
9.8	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Behandlingsrådets hovedanalyse .....	104
9.9	Resultater .....	104
9.10	Budgetkonsekvensanalyse og model.....	111
9.11	Fagudvalgets samlede opsummering og vurdering .....	118
<b>10</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>120</b>
<b>11</b>	<b>Fagudvalgets sammensætning.....</b>	<b>123</b>

# 1

## Begreber og forkortelser

I nedenstående tabel ses en forklarende oversigt over forkortelser og begreber anvendt i rapporten.

<b>CEA</b>	Omkostningseffektivitetsanalyse ( <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>CEAC</b>	<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>
<b>CUA</b>	<i>Cost-utility analyse</i>
<b>DNOG</b>	Dansk Neuro-Onkologisk Gruppe
<b>DNOR</b>	Dansk Neuro-Onkologisk Register
<b>DSS</b>	<i>Device support specialist</i>
<b>EORTC QLQ- BN-20</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Brain Neoplasm 20
<b>EQ-5D</b>	EuroQol-5Dimensions
<b>Gliom grad 4</b>	Gliom WHO grad 4
<b>MKRF</b>	Mindste kliniske relevante forskel
<b>MMSE</b>	<i>Mini-Mental Status Exam</i>
<b>Optune</b>	Igennem dokumentet referer Optune til behandling med Optune som supplement til standardbehandling iht. Stupps behandlingsregime efter initial kirurgi/biopsi og efterfølgende radiokemoterapi med temozolomid
<b>PSA</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>QALY</b>	Kvalitetsjusterede leveår ( <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>TTFields</b>	<i>Tumor treating fields</i>
<b>TMZ</b>	Temozolomid
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>DSS</b>	<i>Device Support Specialists</i> (ansat af Novocure til varetagelse af patientoplæring samt løbende kontrol og support)

# 2 Rapportresumé

Rapportresumeeet indeholder en præsentation af de væsentligste resultater fra evalueringsrapporten vedrørende Optune til behandling af gliom grad 4. Disse resultater er fordelt på fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, og de udgør tilsammen beslutningsgrundlaget for besvarelse af evalueringsspørgsmålet, som fremgår herunder.

## Evalueringsspørgsmål

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

Tabel 1 – Oversigt over resultater.

### 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 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 punkttestimatet 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 punkttestimatet 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.

Effektområdet *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. [15], 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.

---

**Patient-  
perspektivet**

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* (afsnit 7.2.1), 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* (afsnit 7.2.2), 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.

Vedrørende emnet *Tilgængelighed* (Afsnit 7.2.3) 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, og henviser dermed til, at de to behandlinger er lige krævende ift. Tidsforbrug og ressourcer. Fagudvalget er uenig i denne antagelse. Fagudvalget bemærker derudover, at ansøger angiver, at det er de samme eksklusionskriterier, der gør sig gældende for Temozolomid, 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 Temozolomid, 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 evalueringens designets 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.

---

**Organisatoriske implikationer**

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* (afsnit 8.2.1) 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:

Fagudvalget retter en opmærksomhed mod potentiel opgaveglidning mellem de behandlingsansvarlige klinikere og personale (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.



---

lft. *Licensering, service- og driftsaftaler* (afsnit 8.2.2), 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 afsnit 7.2.3 *Tilgængelighed*.

lft. *Implementering, oplæring og kvalifikationer* (afsnit 8.2.3) 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. lft. 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.

lft. *Informationer og datahåndtering* (afsnit 8.2.4) 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).

lft. *Integration i eksisterende offentlige systemer* (afsnit 8.2.5) vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse er fornuftig.

lft. *Forsyningsikkerhed* (afsnit 8.2.6) udtrykker fagudvalget et opmærksomhedspunkt lft. om Optune bliver produceret i Israel, og i så fald, hvordan den aktuelle situation i landet, hvor der er krig, muligvis kan påvirke forsyningssikkerheden.

lft. *Systemkrav og integration i eksisterende systemer* (afsnit 8.2.7) vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse er fornuftig.

lft. *Forventede produktmodifikationer* (afsnit 8.2.8) 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 evalueringsdesignets 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.

---

**Sundheds-  
økonomi**

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.

Med udgangspunkt i evalueringsdesignet estimeres det, at behandling med Optune over en livstidshorisont 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]/QALY. 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 (uddybte i afsnit 9.4.2). 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. DKK 1,3 mio. Resultatet af følsomhedsanalysen er en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på [REDACTED]/QALY. 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, (beskrevet i afsnit 7.2.1.3 ). 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 'progredieret sygdom' (se Tabel 16). 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 progredieret 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.

---

# 3

## Baggrund

### 3.1 Gliom grad 4 og nuværende behandling heraf

Astrocytomer er en betegnelse for tumorer, der opstår i hjernens stjerneformede gliaceller. Astrocytomer kan gradueres ved hjælp af WHO 2021-klassifikation af hjernetumorer, efter deres sandsynlige væksthastighed fra grad 1, som er den langsomst voksende type tumor til grad 4, som er den hurtigst voksende tumor [2]. Tumorer af grad 1 og 2 betragtes som 'lavgradstumorer'. Grad 3 og 4 tumorer er kendt som 'højgradstumorer' og har en dårligere prognose. Astrocytomer WHO grad 4 er den mest aggressive type af hjernekræft og kaldes også glioblastomer (ligeledes kendt som glioblastoma multiforme) [2]. På baggrund af WHO's 2021 klassificeringssystem af gliomer er der etableret yderligere subkategoriseringer, der indbefatter molekylære karakteristika af de respektive typer af astrocytomer. Indeværende rapport anvender 'gliom grad 4' som paraplybetegnelse for de forskellige typer af astrocytomer grad 4 fremadrettet, som for nuværende inkluderer glioblastom, IDH1 wildtype og WHO grad 4 og astrocytom, IDH1 muteret, WHO grad 4.

Gliom grad 4 er den hyppigst forekommende hjernetumor i Danmark med omkring 300 nydiagnosticerede patienter årligt; i 2020 blev således 315 patienter diagnosticeret med gliom grad 4 i Danmark. Gliom grad 4 kan forekomme i alle aldre, men diagnosticeres cirka fem gange hyppigere hos ældre patienter over 65 år end hos patienter mellem 20 og 65 år, og ca. 90% af patienterne, der bliver diagnosticeret med gliom grad 4, er over 50 år gamle. Medianalderen for diagnosen af gliom grad 4 er 66 år [3]. Medianoverlevelsen er ca. 15 måneder fra diagnosen er stillet, og færre end fem procent overlever i mere end fem år [4]. Gliom grad 4 er mere almindelig i den kaukasiske befolkning end i andre etniske grupper og er halvanden gang hyppigere hos mænd end hos kvinder [5–8]. Ætiologien for gliomer grad 4 er stort set uklar, men øget forekomst er rapporteret blandt landbrugsarbejdere og personer, der arbejder i den petrokemiske industri, samt blandt personer, der er udsat for blandt andet ioniserende stråling, pesticider, vinylchlorid og rygning [9].

Gliom grad 4 dannes normalt i storhjernen og sjældnere i lillehjernen og rygmarven. Afhængigt af hvor i hjernen tumoren sidder, kan den give anledning til forskellige symptomer som personlighedsforandringer, kognitive problemer, kvalme, hovedpine og epileptiske anfald. Gliom grad 4 er som udgangspunkt uhelbredeligt, og på trods af behandling med kirurgi, stråleterapi og kemoterapi, vender gliomet normalt tilbage inden for ni måneder efter den første behandling [4,10–12].

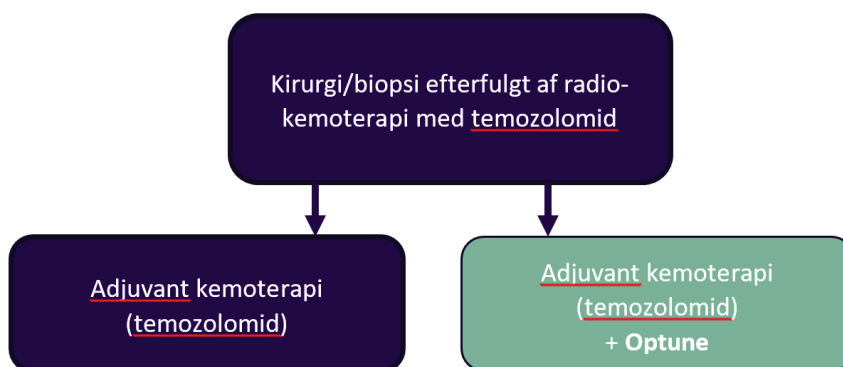
Den nuværende standardbehandling af gliom grad 4 tager udgangspunkt i den kliniske retningslinje for behandling af gliomer hos voksne fra 2020, udgivet af Dansk Neuroonkologisk Gruppe (DNOG) [13]. Standardbehandlingen af grad 4 gliom inkluderer et behandlingsregime af kirurgisk fjernelse af tumoren, hvis det er klinisk meningsfuldt, alternativt foretages en biopsi af tumoren, hvis den ikke kan fjernes. Efter operationen/biopsi tilbydes radiokemoterapi, hvilket indebærer fem ugentlige strålebehandlinger i kombination med syv ugentlige kemoterapibehandlinger med temozolomid (TMZ), i en periode på seks uger. Efter radiokemoterapien følger en fire-ugers pause, hvorefter behandling med TMZ-kemoterapi genetableres og gives fem dage i træk, hver fjerde uge, i seks serier i alt. I praksis refereres der til denne standardbehandling som Stupps behandlingsregime [4].

De fleste patienter med grad 4 gliom med performance status 0-21 vil blive tilbudt en operation [13,14], men det er estimeret, at kun omkring halvdelen af patienter, der diagnosticeres med grad 4 gliom, er egnede til at modtage operation/biopsi og radiokemoterapi. I 2020 gennemførte således 161 patienter ud af de 315 diagnosticerede med grad 4 gliom hele forløbet med operation og efterfølgende radiokemoterapi og kunne påbegynde adjuvant TMZ-kemoterapi [2,6].

## 3.2 Optune®

I nærværende evalueringsrapport evalueres Optune, med baggrund i Novocures ansøgning. Behandling med Optune er, af ansøger foreslået, som et muligt supplement til den nuværende standardbehandling af patienter med grad 4 gliom, efter de har gennemgået operation/biopsi og radiokemoterapi. Evalueringen af Optune angår derfor anvendelsen af Optune som supplement til den adjuvante TMZ-kemoterapi iht. Stupps behandlingsregime af patienter med grad 4 gliom, som visualiseret i Figur 1.

Figur 1 – Visualisering af hvornår i behandlingsforløbet, Optune anvendes (markeret med grønt) set i forhold til standard-behandlingsforløbet.



Optune produceres og distribueres af virksomheden Novocure og er et transportabel CE-mærket medicinsk behandlingsredskab af risikoklasse 2b, der kan anvendes som supplement til standardbehandling af gliom grad 4. Optune er en noninvasiv teknologi, der producerer elektriske felter af lavintens vekselsstrøm, også kaldet Tumor Treating Fields (TTFields), som formodes at være kræfthæmmende. TTFields har til hensigt at hæmme celledelingen i kræftvævet og derved bremse tumorens vækst og spredning [14].

Optune-teknologien består af en bærbar generator (electric field generator), fire sæt med hver ni strømgivende keramiske plader (transducer arrays), strømfordeler, transformer, genopladeligt batteri og etui. Under behandlingen fastgøres de keramiske plader med lim og hydrogel til et barberet og rent hoved ved hjælp af plastre. For at opnå et optimalt elektrisk felt over tumoren bliver de keramiske plader placeret ved hjælp af resultaterne fra en magnetisk resonans billedfremstilling (MRI) og et understøttende softwareprogram (NovoTal™ System). De keramiske plader er et engangsprodukt og skal udskiftes mindst hver fjerde dag. Patienten rådes til at anvende Optune så meget som muligt og helst i mere end 18 timer i døgnet.

<sup>1</sup> 'Performance status' anvendes ved lægens vurdering af en patients generelle helbredsstatus og vurderes blandt andet ved hjælp af Eastern Cooperative Oncology Group (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

I 2011 blev Optune (tidligere NovoTTF™-100A System) godkendt af U.S. Food and Drug Administration (FDA) som monoterapi til behandling af recidiverende og fremskredet glioblastom i USA. I 2015 godkendte FDA, at patienter med grad 4 gliom kan behandles med Optune sammen med TMZ efter fuldendt operation og forløb med radiokemoterapi. I 2016 godkendte FDA den lettere (1,2 kg), anden generation af Optune. I Europa blev anden generation Optune CE-mærket i 2015. Optune anvendes som behandling af grad 4 gliom i flere europæiske lande, men har fået negativ anbefaling i andre.

I Danmark er anvendelsen af TTFields nævnt i de kliniske retningslinjer fra DNOG fra 2020, hvor blandt andet fortolkning af resultaterne fra de kliniske studier vedrørende TTFields berøres [13].

# 4 Rammer for evalueringen

Rammerne for evalueringen har til formål at afgrænse evalueringen vedrørende Optune® og er udarbejdet på baggrund af det godkendte evalueringsforslag. I nedenstående afsnit fremgår evalueringsspørgsmålet og den tilhørende PICO samt en uddybning af de til- og fravalg, der er taget i forbindelse med afgrænsningen af evalueringen.

## 4.1 Evalueringsspørgsmål og PICO

For at fokusere evalueringen vedrørende Optune®, har fagudvalget opstillet nedenstående evalueringsspørgsmål, som Rådet skal træffe en anbefaling på baggrund af.

### Evalueringsspørgsmål 1

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

Besvarelsen af evalueringsspørgsmålet tager udgangspunkt i specifikationen af *population*, *intervention*, *comparator* og *outcome* (PICO), som angivet i Tabel 2. PICO er rammesættende for alle fire perspektiver. Af Tabel 2 fremgår endvidere de effektmål, som fagudvalget vurderer, er de væsentligste for patientgruppen, der er omfattet af evalueringen. For hvert effektmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat en mindste klinisk relevante forskel (MKRF). MKRF er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, der vurderes at have en klinisk betydning for patientgruppen, og som er afgørende for tolkningen af effektforskelle mellem Optune® og standardbehandling.

Tabel 2 - Specifikationer for PICO.

PICO	Specifikation	
<b>Population:</b>	Voksne patienter ( $\geq 18$ år) med nydiagnosticeret grad 4 gliom og performance status 0-2 <sup>2</sup>	
<b>Intervention:</b>	Optune som supplement til den adjuvante kemoterapi i henhold til Stupps behandlingsregime	
<b>Komparator:</b>	Standardbehandling i henhold til Stupps behandlingsregime	
<b>Effekt mål (vigtighed)</b>	<b>Måleenhed</b>	<b>Mindste klinisk relevante forskel</b>
Overlevelse (kritisk)	Median overlevelse (antal måneder)	6 måneder
	12 måneders overlevelse (andel af patienter der overlever i 12 måneder)	8 procentpoint
	24 måneders overlevelser (andel af patienter der overlever i 24 måneder)	4 procentpoint
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	Forskel i indeksscore målt med EORTC QLQ-BN-20	10 point (0-100) i hver kategori
	Forskel i indeksscore målt med EQ-5D spørgeskemaet	Ændring i indeksscore på 0,13 [15]
Kognitive evner (vigtig)	Forskel i indeksscore målt med Mini-Mental State Examination (MMSE)	3 point

<sup>2</sup> Ved performance status henvises til ECOG performance status.



# 5

## Litteratursøgning

Novocure har foretaget litteratursøgningen i tre trin med henblik på at identificere relevant litteratur. De har foretaget systematiske søgninger efter litteratur til alle fire perspektiver og skriver følgende om deres søgeproces:

*Based on the DHTC's method guidelines, a search has been carried out for published HTA reports, which can be used in whole or in part in answering the analysis question. The search was carried out in various databases (see Appendix 11.1) with the search term: Optune, Novocure, Tumor Treating Fields, Tumor Treating Fields, and TTFields. Based on the search for HTA reports, ten reports were identified. Out of these, primarily the HTA reports from Canada, France, the US, and Sweden were used to elucidate the research question formulated in the DHTC's evaluation design. However, an update of the systematic literature search was also performed to ensure an up-to-date evidence base in this rapidly developing field of research.*

*In addition to the search for HTA reports, a literature search was carried out based on synonyms for the parameter Intervention (I) from the PICO specification, which consists of the keywords "Optune" and "Tumor treating fields". The systematic literature search was therefore carried out to identify primary and secondary literature as a knowledge base for the application. The literature search was carried out following DHTC's search strategy, and the search was restricted to literature published from 2003 to 2023 and selected languages, including English, Danish, Norwegian, and Swedish. The literature search was carried out on PubMed, Embase, Cochrane, and Scopus, which are search engines that jointly form the basis of the existing health and biomedical scientific literature. The search was carried out on 11.05.2023 with the search string described in Appendix 11.1. The systematic literature search was divided into primary and secondary literature, of which RCTs have been assessed for inclusion in the present analysis. No additional study was identified by a manual search.*

*With the defined search terms, no systematic reviews were identified. Table 4.1 shows the databases, number of search results, and date of the searches for the third step in the search strategy after primary studies. 569 primary studies were identified after duplicate handling in EndNote. All studies are then reviewed in Covidence (76) and assessed for relevance.*

Novocure ansøgning s. 19-20

**Tabel 3 – Oversigt over ansøgers fund af systematiske reviews og randomiserede kliniske studier i forskellige databaser.** Kopieret fra ansøgningen, s. 20.

Database	Results	SR	RCT	Date
PubMed	PubMed.gov	24	72	11.05.2023
Embase	Embase.com	22	155	11.05.2023
Cochrane Library	Wiley	2	292	11.05.2023
Scopus	Scopus.com	40	313	11.05.2023
<b>Total</b>		<b>88</b>	<b>832</b>	
Minus duplicates via EndNote		50	569	

*Table 4.1 Search results for relevant studies.  
SR, search results; RCT, randomized control trial.*

### 5.1.1 Litteraturudvælgelse

Som følge af den systematiske litteratursøgning-og screening beskriver Novocure, at følgende litteratur er inkluderet i ansøgningen:

*As a head-to-head study with the relevant comparator for the patient population with the relevant outcomes has been carried out, the literature search has been omitted. The identified HTA reports were screened independently by two Nordic Institute of Health Economics employees to sort out irrelevant reports. Disagreements were resolved by discussion until an agreement was reached. Based on this screening, four HTA reports were deemed relevant as shown in Table 4.2*

**Tabel 4 – Oversigt over ansøgers inkluderede studier og hvilke perspektiver, de anvendes til at belyse i ansøgningen de anvendes.** Kopieret fra ansøgningen, s. 21.

	Clinical effectiveness and safety	Patient perspective	Organisational implications	Health economics
Studies	Ballo (2022) (77)	Kessler (2020) (78)	Gentilal (2022) (79)	Bernard-Arnoux (2016) (80)
	Garside (2007) (12)	Kinzel (2019) (63)	Kinzel (2019) (63)	Brodgelt (2018) (81)
	Kirson (2009) (82)	Kumthekar (2021) (83)	Stupp (2017) (2)	Connock (2019) (84)
	Ma (2022) (85)	Lacouture (2015) (69)		Garside (2007) (12)
	Magouliotis (2018) (86)	Lacouture (2020) (70)		Guzaukas (2018) (87)
	Osoba (1997) (88)	Miller (2022) (89)		Korshoej (2016) (90)
	Palmer (2021) (68)	Mittal (2018) (91)		Kovic (2015) (92)
	Regev (2021) (10)	Mrugala (2014) (93)		Lamers (2008) (94)
	Shah (2020) (95)	Olubajo (2022) (96)		Martikainen (2005) (97)
	Stupp (2017) (2)	Onken (2018) (98)		Messali (2013) (99)
	Taphoorn (2018) (11)	Onken (2019) (100)		Polley (2011) (101)
	Vymazal (2023) (102)	Pandey (2016) (103)		Porter (2011) (104)
	Zhu (2017a) (105)	Regev (2021) (10)		Stupp (2015) (106)
	Zhu (2017b) (107)	Taphoorn (2018) (11)		Stupp (2017) (2)
Zhu (2022) (48)			Wu (2012) (108)	
Other data		NVC trend analysis (2022) (109)	Clinical guidelines (41,42)	CADTH HTA report (2018) (14)
		NVC survey (2022) (110)	NVC user manuals, global value dossier, company procedures	ACE HTA report (2023) (17)
		NVC survey (2023) (111)	CADTH HTA report (2018) (14)	WA HTA report (2018) (16)
			ACE HTA report (2023) (17)	TLV HTA report (2017) (15)
			WA HTA report (2018) (16)	Drummond (2015) (112)
			TLV HTA report (2017) (15)	Statistics Denmark (113)

Table 4.2 List of studies and other data.

ACE, Agency for Care Effectiveness; CADTH, Canada's Drug and Health Technology Agency; EANO, European Association for Neuro-Oncology; HTA, Health Technology Assessment; NVC, Novocure; TLV, Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket; WA, Washington State Health Care Authority.

Primary literature identified in the systematic search was also screened by two Nordic Institute of Health Economics employees using Covidence systematic review software (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia, [www.covidence.org](http://www.covidence.org)). Two employees reviewed the studies at the title/abstract level and, subsequently, full-text level (see Table 4.2). Before the literature selection, inclusion, and exclusion criteria were drawn up, these are listed in Appendix 11.1. If there were discrepancies between the reviewers' inclusion or exclusion of a study, the study was discussed until an agreement was reached. Studies where only an abstract is available have been excluded and categorized as "not available".

The result of the systematic search is presented in Chapter 5, while the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) diagram appears in Figures 4.1a and 4.1b.

Prismadiagrammer af søgeprocessen og litteraturudvælgelsen er beskrevet i ansøgningen s. 23-24.

---

**Fagudvalgets vurdering af ansøgers litteraturscreening og inkluderede studier**

Fagudvalget vurderer, at Optune har foretaget en litteraturscreening i overensstemmelse med Behandlingsrådets metoder.

Fagudvalget har ikke identificeret yderligere litteratur, der bør inkluderes til at belyse perspektiverne.

---

# 6

## Klinisk effekt og sikkerhed

### 6.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed er baseret på den litteratursøgning, som præsenteres i det følgende afsnit. I afsnittet præsenteres ansøgers inkluderede studier, samt hvordan data er behandlet og analyseret.

#### 6.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Novocure beskriver i deres ansøgning følgende vedrørende litteratursøgning af primær-og sekundærlitteratur til besvarelse af klinisk effekt og sikkerhed:

*The following section presents the results concerning clinical effectiveness and safety regarding the use of Optune for adult patients with newly diagnosed grade IV glioma. The outcome measures relevant to the use of Optune plus TMZ compared to TMZ alone as determined by the DHTC is the following:*

- Survival, including median OS, 12-month survival, and 24-month survival.
- HRQoL, including difference in index score measured with EORTC QLQ-BN-20 and EQ-5D questionnaire.
- Cognitive functions, including difference in index score measured with mini-mental state examination (MMSE).

**Tabel 5 – Liste over primærstudier som ansøger har anvendt i sin analyse af Klinisk effekt og sikkerhed.** Kopieret fra ansøgningen, s. 25.

Reference (first author, year)	Identification no. (NCT, EudraCT or similar)	Intervention	Comparator	Used for clinical question
Stupp, 2017 (2)	NCT00916409	Optune plus TMZ	SOC	1
Vymazal, 2023 (102)	DOI:10.3389/fonc.2022.1014455	Optune plus TMZ	SOC	1
Ballo, 2022 (114)	DOI: 10.1007/s11060-023-04348-w	Optune plus TMZ	SOC	1
Pandey 2022 (115)	DOI: 10.1093/ncjnl/vdac096	Optune plus TMZ	SOC	1
Kirson, 2009 (82)	DOI:10.1186/1756-6649-9-1	Optune plus TMZ	SOC	1
Taphoorn, 2018 (11)	NCT00916409	Optune plus TMZ	SOC	1
Regev, 2021 (10)	DOI: 10.1093/nop/npab026	Optune plus TMZ	SOC	1

*Table 5.1 List of primary studies used in the analysis of clinical effectiveness and safety. N/A, not applicable; TMZ, temozolomide, SOC, Standard of care.*

Novocure ansøgning s. 25

Angående de udvalgte studier beskriver Novocure:

*From the systematic literature search, 15 articles relevant to the analysis of clinical effectiveness and safety were found (see Table 4.2). Appendix 11.2 show important study and baseline characteristics for the included studies. The studies are distributed as follows in relation to outcome measures determined by the DHTC:*

- Five studies address overall survival (OS).
- Four studies address progression free survival (PFS).

- Two studies address health related quality of life (HRQoL).
- One study addresses HRQoL measured with EORTC QLQ-BN-20
- One study addresses HRQoL measured with EQ-5D-5L.
- Three studies address safety and adverse events (AE).

*The studies that address OS and PFS include one RCT (2), one single-arm study (82), three retrospective cohort studies (102,114,115), and one systematic review (10). The systematic review was included with various limitations. The specific details regarding these limitations will be provided in sections 5.1.5, and 5.2.2 of the application.*

*The most prominent of the included studies is the Stupp et al. (2017) (2). This study represents the best current evidence for evaluating the efficacy of TTFIELDS in ndGBM and reports outcome measures for both PFS, OS, HRQoL, and AEs including skin irritation. Study and population characteristics for the included studies are available in Appendix 11.2 and will be described in the following sections.*

*Novocure ansøgning s. 25*

Novocure inkluderer i ansøgningen en beskrivelse af hvert af de inkluderede studier i form af studie-design, patientpopulation, effektmål, statistiske metoder og resultater. Disse kan læses i ansøgningen fra s. 25-34. Desuden diskuteres det på s. 34-37 i ansøgningen- konsekvenserne af diversiteten af de inkluderede studier ift. forskelle i inklusionskriterier og studie design.

---

### **Fagudvalgets vurdering af ansøgers inkluderede studier til belysning af Klinisk effekt og sikkerhed**

Novocure har foretaget en litteraturscreening, der stemmer overens med Behandlingsrådets metode. Optune har besluttet at inkludere både RCT-studier og studier med andre typer studiedesigns; herunder et *single-arm* studie, tre retrospektive kohortestudier og et systematisk review.

Fagudvalget vurderer, at RCT-studiet af Stupp et al. [1] bør anvendes som det primære evidensgrundlag til besvarelsen af undersøgelsesspørgsmålet. De respektive kohortestudier og *single-arm* studiet er, af ansøger, medsendt som supplerende litteratur til fundene fra Stupp et al. [1]. Fagudvalget vurderer, at kohortestudierne og *single-arm* studiet, der ikke indeholder kontrolarme, ikke er informative for effekten af Optune, så de vil ikke medtages i vurderingen. Resultaterne fra den supplerende litteratur fremgår i resultatafsnittet i ansøgningen, men vil ikke gengives i indeværende rapport. Som følge af dette vil resultaterne fra Stupp et al. [1] anvendes som det eneste evidensgrundlag til effektmålene overlevelse og kognitive evner. Helbredsrelateret livskvalitet belyses ved hjælp af Stupp et al. [1] og Taphoorn et al. [15]. Effektmålet sikkerhed og bivirkninger belyses af Stupp et al. [1] og Kirson et al. [16]

Fagudvalget har ikke identificeret yderligere litteratur, der bør inkluderes til at belyse Klinisk effekt og sikkerhed.

---

## 6.1.2 Databehandling og analyse

Novocure har både præsenteret resultaterne for hvert effektmål individuelt for hvert af de inkluderede studier, og har foretaget en metaanalyse, der samler resultaterne af den supplerende litteratur til effektmålene.

Baselinekarakteristika for patientpopulationen i Stupp et al. [1], som fagudvalget anskuer som det vigtigste evidensgrundlag, er præsenteret i Tabel 6.

**Tabel 6 – Baselinekarakteristika for patienter, der indgik i studiet af Stupp et al. [1].** Kopieret fra ansøgningen, bilag 2, s. 11.

Baseline Characteristics	TTFIELDS plus TMZ (n = 466)	TMZ Alone (n=229)
Sex, n (%)		
Men	316 (68)	157 (69)
Women	150 (32)	72 (31)
Age, median (range)	56.0 (19-83)	57.0 (19-80)
KPS, median (range)	90.0 (60-100)	90.0 (70-100)
Ethnicity, n (%)		
White	416 (89)	201 (88)
African American	3 (1)	1 (<1)
Asian	27 (6)	19 (8)
Hispanic	18 (4)	7 (3)
American Indian	1 (<1)	1 (<1)
Tumor location, n. (%)		
Left hemisphere	214 (46)	99 (43)
Right hemisphere	249 (53)	127 (55)
Both hemispheres	4 (1)	2 (1)
Corpus callosum	15 (3)	9 (4)
Missing	1(<1)	1 (<1)
Region, n. (%)		
US	221 (47)	118 (52)
Rest of world	245 (53)	111 (48)
TMZ cycles, median (range)	6 (0-51)	5 (0-33)
MGMT methylation status, n. (%)		
Tissue available and tested	386 (83)	185 (81)
MGMT methylation	137 (36)	77 (42)
No methylation	209 (54)	95 (51)
Invalid test result	40 (10)	13 (7)

---

### **Behandlingsrådets vurdering af ansøgers databehandling og analyse**

Fagudvalget vurderer, at ansøger skaber et godt og transparent overblik ved, at resultaterne for effektmålene både bliver præsenteret på studieniveau.

---

## 6.2 Resultatgennemgang

### 6.2.1 Overlevelse <Kritisk>

Fagudvalget ønskede effektmålet overlevelse opgjort som tiden fra randomisering til død uanset årsag. Effektmålet blev ønsket opgjort som medianoverlevelse samt overlevelsesserater ved 12 og 24 måneder. Den mindste kliniske relevante forskel (MKRF) for medianoverlevelsen er seks måneder. MKRF for overlevelsesserater ved 12 og 24 måneder er hhv. 8% og 4% jf. designet. Ud over 12 og 24 måneders overlevelsesseraterne har Novocure også inkluderet 5-års overlevelsesserater.

Novocure rapporterede følgende til at belyse af effektmålet overlevelse på baggrund af Stupp et al. [1].

#### 6.2.1.1 Median overlevelse

*The study reported a median OS of 20.9 months and 16.0 months in the intervention and comparator groups, respectively, resulting in a difference of 4.9 months, favoring treatment with TTFIELDS. The difference in OS was statistically significant with a HR favoring treatment with TTFIELDS and maintenance TMZ (HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.76) compared with TMZ alone.*

*Novocure ansøgning s.38*

#### 6.2.1.2 1-års overlevelsesserate

*In Stupp et al., the 1-year survival rate was 73% (95% CI 69% to 77%) for patients in the TTFIELDS plus TMZ group, while it was 65% (95% CI 59% to 72%;  $p<0.001$ ) for patients in the TMZ alone group. This indicates a difference of 8% (95% CI: 0% to 16%) between the two groups, with the difference favoring treatment with TTFIELDS.*

*Novocure ansøgning s. 40*

#### 6.2.1.3 2-års overlevelsesserate

*In Stupp et al., the OS rate 2 years after randomization was 43% (95% CI 39% to 48%) for patients in the TTFIELDS plus TMZ group, while it was 31% (95% CI 25% to 38%;  $p<0.001$ ) for patients in the TMZ alone group. This indicates a difference of 12% (95% CI 4% to 18%) between the two groups, and the Stupp et al. study thus shows a significantly higher 2-year survival rate in the TTFIELDS plus TMZ group.*

*Novocure ansøgning s.40*

#### 6.2.1.4 5-års overlevelsesserate

*In the study by Stupp et al., 13% (95% CI 9% to 18%) of patients in the TTFIELDS plus TMZ group were alive 5 years after randomization, whereas only 5% (95% CI 2% to 11%;  $p=0.004$ ) of patients in the TMZ alone group survived to the 5-year mark. This is a significant difference of 8% (95% CI 2% to 14%) between the two groups.*

*Novocure ansøgning s.40*



---

## **Fagudvalgets vurdering af overlevelse**

I evalueringsrapporten præsenterer fagudvalget evidens vedr. effektmålet overlevelse udelukkende på baggrund af studiet af Stupp et al. [1].

For median overlevelse afrapporterer Novocure en forskel på 4,9 måneder [95%KI: 2,3-7,9] mellem behandling med Optune og standardbehandling. Denne absolutte effektforskel er statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant, da punkttestimatet er lavere end den prædefinerede MKRF på seks måneder, om end konfidensintervallet inkluderer den prædefinerede MKRF.

For 1-års overlevelse afrapporterer Novocure 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 punkttestimatet er lig den prædefinerede MKRF på 8 %-point.

For 2-års overlevelse afrapporterer Novocure 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, og klinisk relevant, da punkttestimatet er større end den prædefinerede MKRF på 4 %-point.

Novocure præsenterer også 5-års overlevelse. Denne opfølgningstid var ikke beskrevet i designet og der er dermed ikke opgivet en MKRF. Fagudvalget har dermed ikke forholdt sig til dette resultat.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for overlevelse med rimelighed er overførbare til, hvad der må forventes at ses i en dansk klinisk kontekst, dog med det forbehold, at evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen moderat til lav, og tiltroen til resultaterne dermed er moderat til begrænset.

---

## **6.2.2 Progressionsfri overlevelse**

Udover medianoverlevelse, samt overlevelseshastigheden har Novocure også beskrevet resultater fra Stupp et al. [1] vedrørende progressionsfri overlevelse (PFS), da de beskriver følgende:

*PFS is a primary outcome measure in several studies on the effectiveness of TTFIELDS, including Stupp et al. (2017). Disease progression and the stage of the disease directly impact a patient's quality of life, making longer PFS of great importance for the patient's well-being. Moreover, PFS will also be utilized in the health economics chapter.*

*PFS is defined as the length of time during and after the treatment of grade IV glioma, that a patient lives with the disease, but where it does not get worse.*

*Novocure ansøgning s.41*

---

## **Fagudvalgets vurdering af progressionsfri overlevelse**

Data på PFS var ikke efterspurgt i evalueringsdesignet. Dette skyldes, at fagudvalget vurderer, at PFS ikke er et relevant effektmål, da der ikke er en beviselig sammenhæng mellem PFS og hverken overlevelse eller livskvalitet, og dermed ikke er patientrelevant.

---

### **6.2.3 Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)**

Helbredsrelateret livskvalitet blev ønsket opgjort via to spørgeskemaundersøgelser. Henholdsvis EuroQoL-5Dimensions spørgeskema (EQ-5D) og *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30.

#### **6.2.3.1 EQ-5D**

Fagudvalget ønsker, at helbredsrelateret livskvalitet opgøres ved det generiske EuroQoL-5Dimensions spørgeskema (EQ-5D). MKRF for EQ-5D er fastlagt til en ændring på 0,13 i indeksscore og ønsker effektmålet opgjort efter længst mulig opfølgningstid [18]. Novocure beskriver i ansøgningen, at et studie er identificeret til at belyse dette effektmål; Garside et al. [19]. Novocure beskriver til dette effektmål følgende:

*UK-utility values for health states involving TMZ were estimated as the weighted average of “stable disease” plus “TMZ” equal to 0.8474. Patients with progressed disease have a UK-utility value of 0.7314. Please note, these utility values from UK are similar to (a little higher than) the utility values for DK that we use in this application.*

*Novocure ansøgning, s.44*

#### **6.2.3.2 EORTC QLQ-BN-20**

Fagudvalget ønsker, at helbredsrelateret livskvalitet også opgøres via det sygdomsspecifikke spørgeskema QLQ-BN20, der er designet til at vurdere livskvaliteten hos patienter med hjernetumorer. Jf. evalueringsdesignet er spørgeskemaet opdelt i to hovedkategorier: Symptomer og funktionsevne. Fagudvalget ønsker at se en opgørelse af subskalaerne i de to hovedkategorier ved hhv. en, to og tre måneder. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 point (0-100) udgør MKRF på hver kategori i QLQ-BN-20.

Novocure beskriver i deres ansøgning, at de har identificeret ét studie, der rapporterer helbredsrelateret livskvalitet vha. EORTC QLQ-BN-20; Taphoorn et al. [15], men at dette studier opgør effektmålet ved 3, 6, 9 og 12 måneder, og at der derfor ikke er resultater på dette effektmål ved 1 og 2 måneder. Taphoorn et al. [15] er en supplerende artikel baseret på Stupp et al. [1], og de to studier har dermed samme patientpopulation og design. I Taphoorn et al. [15] er helbredsrelateret livskvalitetsdata analyseret per protokol, og dermed er patienter, der ikke har gennemført deres allokerede behandling ekskluderet.

Novocure beskriver følgende resultater fra hhv. Stupp et al. [1] og Taphoorn et al. [15]:

*In Stupp et al., HRQoL were self-reported by patients. In analyses among patients with baseline HRQoL data (n=639; 92% of randomized), the percentage of patients with stable or improved HRQoL was significantly higher in the intervention group than the comparator group for global health status (54% versus 38%); physical functioning (54% versus 38%); cognitive functioning (50% versus 39%); emotional functioning (55% versus 44%); pain (57% versus 36%); and weakness of legs (59% versus 42%),*

all  $p \leq 0.001$ , but not role functioning (48% versus 41%), social functioning (48% versus 41%), or itchy skin (42% versus 47%).

*Taphoorn et al. estimated Deterioration-free survival, which was defined as the time to a greater than ten-point deterioration in scores from baseline without a subsequent ten point or more improvement in scores compared with baseline. TTFIELDS plus TMZ resulted in significantly longer deterioration-free survival in global health status, physical and emotional functioning, pain, and weakness of legs, as can be seen in Table 5.4.*

*Ansøgningen, s. 42-43*

**Tabel 7 – Oversigt over forværringsfri overlevelse for patienter i behandling med Optune og standardbehandling.**  
Kopieret fra ansøgningen, s. 43.

	Median, months		
	TTFIELDS plus TMZ	TMZ alone	HR (95% CI)
PFS	6.7	4.0	0.69 (0.57-0.83)
Deterioration free survival			
Global health status	4.8	3.3	0.73 (0.60-0.88)
Physical functioning	5.1	3.7	0.73 (0.60-0.88)
Cognitive functioning	4.4	3.6	0.78 (0.64-0.94)
Role functioning	4.3	3.8	0.86 (0.71-1.02)
Social functioning	4.5	3.9	0.84 (0.70-1.06)
Emotional functioning	5.3	3.9	0.75 (0.62-0.91)
Pain	5.6	3.6	0.67 (0.56-0.81)
Itchy skin	3.9	4.0	1.03 (0.85-1.25)
Weakness of leg	5.6	3.9	0.74 (0.61-0.89)

*Table 5.4 Deterioration free survival for HRQoL domains for patients (11).*

*CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HRQoL, health-related quality of life; PFS, progression-free survival; TMZ, temozolomide.*

*The only HRQoL scale which deteriorated significantly for TTFIELDS plus TMZ was itchy skin. At three months, the mean (SD) increase was 10.4 (30.1) in the TTFIELDS plus TMZ arm vs an improvement of 2.3 (24.4) in the TMZ alone arm ( $p=0.005$ ). This trend continued with patients in the TTFIELDS plus TMZ arm experiencing significantly itchier skin at six months ( $p=0.008$ ) and nine months ( $p=0.04$ ), but not at 12 months ( $p=0.66$ ).*

*HRQoL initially improved in patients in the TTFIELDS plus TMZ arm at three and six months by 24% and 13% vs -7% and -17% in the TMZ alone arm, respectively; however, at nine months the change from baseline in the TTFIELDS plus TMZ arm slowed to 2.9% and was 7.8% in the TMZ alone arm. There were no significant changes from baseline in any HRQoL scales and no significant differences in any of the EORTC QLQ-30 functional scales.*

*Novocure ansøgning s. 43*

---

### Fagudvalgets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Fagudvalget vurderer, at det ikke er muligt at evaluere effekten af behandling med Optune og standardbehandling i relation til måleredskabet EQ-5D. Dette skyldes, at Garside et al. [1] ikke præsenterer komparative data for EQ-5D for behandling med Optune over for standardbehandling, men for den estimerede helbredsrelaterede livskvalitet for patienter før og efter progression af sygdom.

Helbredsrelateret livskvalitet opgjort vha. EORTC QLQ-BN20 blev i evalueringsdesignet efterspurgt opgjort ved hjælp af en indeksscore på subskalaerne i de to hovedkategorier ved hhv. en, to og tre måneder. Ansøger har ikke kunne levere data på de angivne måletidspunkter, men præsenterer i stedet for, for tre, seks, ni og 12 måneder. Desuden er data opgjort på anden vis, end hvad, der blev efterspurgt i evalueringsdesignet. På baggrund af Taphoorn et al. [15] præsenteres andelen af patienter, der oplever stabil eller forbedret helbredsrelateret livskvalitet i relation til subskalaerne, herunder for behandling med Optune vs. Standardbehandling (\*-markeret for statistisk signifikante resultater:

- *Global health status* (54% vs. 38%)\*
- *Physical functioning* (54% vs. 38%)\*
- *Cognitive functioning* (50% vs. 39%)\*
- *Emotional functioning* (55% vs. 44%)\*
- *Pain* (57% vs. 36%)\*
- *Weakness of legs* (59% vs. 42%)\*
- *Role functioning* (48% vs. 41%)
- *Social functioning* (48% vs. 41%)
- *Itchy skin* (42% vs. 47%)

Da ansøger ikke har opgjort resultaterne i overensstemmelse med evalueringsdesignet, er det ikke muligt at sammenholde resultaterne med de fastsatte MKRF.

Fagudvalget vurderer, 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, er der dog risiko for, at den reelle effekt af Optune på helbredsrelateret livskvalitet kan være anderledes end, hvad der fremgår af studiet.

---

### 6.2.4 Kognitive evner (Vigtig)

Patientens kognitive evner forværres typisk som følge af, at et glioblastom/astrocytom progredierer [6]. Ligeledes er det uklart, hvorvidt den vedvarende hjernestimulation fra Optune kan påvirke de kognitive evner. Jf. designet ønskes det, at en eventuel påvirkning af de kognitive evner opgøres ved hjælp af instrumentet Mini-Mental Status Exam (MMSE). MMSE scores fra 0-30 og en score under 24 indikerer ofte kognitivt svigt [20]. Fagudvalget vurderer, at MKRF på MMSE er en ændring tre point, og at effektmålet er vigtigt.

Novocure har identificeret ét studie til at belyse dette effektmål; Zhu et al., der bygger på Stupp et al.[1]. På baggrund af dette studie beskrives ansøger følgende:

*Mean cognitive status within either treatment group in Stupp et al. did not decline below the MMSE score of 27 out of 30 and no differences in MMSE (Mini-Mental State Examination) scores were documented between the groups. Mean percentage change in MMSE scores ranged from -2.4 (month 1) to 4.8 (month 8) in the TTFIELDS plus TMZ arm, and from -0.5 (month 2) to 3.8 (month 8) in the TMZ alone group.*

*Novocure ansøgning, s. 44*

#### 6.2.4.1 Supplerende data til effektmålet kognitive evner

Ud over at opgøre effektmålet kognitive evner ved hjælp af en point-score MMSE, beskriver ansøger også, hvor lang tid der går før patienten oplever et betydeligt fald i kognitive evner, defineret ved et fald på 6 point i MMSE score. Med udgangspunkt i Stupp et al. [1] beskriver ansøger følgende i denne alternative måde at opgøre effektmålet:

*...the study also revealed that the time it took for a sustained 6-point decline in the MMSE score, as measured in the intention-to-treat analysis, was significantly longer in the group receiving TTFIELDS plus TMZ compared to the group receiving TMZ alone. Time to a sustained 6-point decline in MMSE score was 16.7 months (95% CI 14.7 to 19.0) in the TTFIELDS plus TMZ group and 14.2 months (95% CI 12.7 to 17.0) in the TMZ alone group (HR 0.79, 95% CI 0.66 to 0.95; p=0.01).*

*Based on these results, it can be concluded that there is no negative adverse effect on cognitive status, as measured by MMSE, for GBM patients receiving treatment with TTFIELDS. On the contrary, the study indicates that the time to a sustained 6-point decline in MMSE score is significantly longer in the group receiving TTFIELDS plus TMZ compared to TMZ alone.*

*Novocure ansøgning, s.44*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af kognitive evner**

Fagudvalget vurderer, at der ikke er litteratur, der understøtter at effektmålet rapporteres på den ønskede måde. Zhu et al., analyserer desuden data per-protokol, og ekskluderer dermed de patienter, der droppet ud af studiet, enten grundet forværring af sygdommen eller død. Fagudvalget vurderer derfor, at studiepopulationen ikke er overførbart til den danske kliniske kontekst. Af disse årsager er det ikke muligt at vurdere effekten af Optune på de kognitive evner.

---

#### 6.2.5 Sikkerhed/Bivirkninger (Kritisk)

Novocure beskriver i ansøgningen en opgørelse af de bivirkninger, patienter kan risikere at opleve som følge af behandling med Optune og standardbehandling, samt hyppigheden heraf. Det beskrives i denne kontekst, at bivirkninger inddeles i fem niveauer:

- Grad I – Mild bivirkning
- Grad II – Moderat bivirkning
- Grad III – Alvorlig bivirkning
- Grad IV – Livtruende eller handikappende bivirkning
- Grad V – Død relateret til bivirkning

Grad III-V bivirkninger omtales i rapporten samlet som 'seriøse bivirkninger'.

På baggrund af Stupp et al. [1] og Kirson et al. [16] rapporterer Novocure, at ingen patienter i Kirson et al. [16] oplevede seriøse bivirkning, samt følgende:

*In the study by Stupp et al., adding TTFIELDS to TMZ treatment was not associated with a significant difference between groups with respect to participants experiencing one or more grade III or IV, with 48% in the TTFIELDS plus TMZ group experiencing one or more grade III-IV AE vs 44% in the TMZ alone group (p=0.58) (2). The overall incidence, distribution, and severity of Aes between groups were similar with no significant differences in all reported Aes as can be seen in Table 5.5.*

**Tabel 8 – Oversigt over rapporterede bivirkninger for patienter i behandling med Optune og standardbehandling.**  
Kopieret fra ansøgningen, s. 45.

	<b>TTFIELDS plus TMZ (n = 456)</b>	<b>TMZ alone (n = 216)</b>
<b>≥1 AE</b>	<b>218 (48)</b>	<b>94 (44)</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>59 (13)</b>	<b>23 (11)</b>
Thrombocytopenia	39 (9)	11 (5)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>23 (5)</b>	<b>8 (4)</b>
Asthenia, fatigue, and gait disturbance	42 (9)	13 (6)
<b>Infections</b>	<b>32 (7)</b>	<b>10 (5)</b>
<b>Injuries, poisonings, and procedural complications (falls and medical device site reactions)</b>	<b>24 (5)</b>	<b>7 (3)</b>
<b>Metabolism and nutrition disorders (anorexia, dehydration, and hyperglycemia)</b>	<b>16 (4)</b>	<b>10 (5)</b>
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>21 (5)</b>	<b>9 (4)</b>
<b>Nervous system disorders</b>	<b>109 (24)</b>	<b>43 (20)</b>
Seizures	26 (6)	13 (6)
<b>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders (pulmonary embolism, dyspnea, and aspiration pneumonia)</b>	<b>24 (5)</b>	<b>11 (5)</b>

*Table 5.5 Overview of reported AEs in the TTFIELDS plus TMZ group vs the TMZ alone group (2). AE, adverse event; TMZ, temozolomide.*

*Novocure ansøgning, s. 42-43*

Ansøger beskriver, at den type af bivirkninger, patienter hyppigst oplever er dermatologiske bivirkninger, og at to studier samt en metaanalyse har belyst denne type. Dette gælder Stupp et al. [1], Kirson et al. [16] og Regev et al. [21]. Til dette beskriver ansøger følgende:

*Among the 456 patients in the TTFIELDS group in Stupp et al., approximately 52% of patients experienced mild to moderate dermatological AE (grade I-II), and approximately 2% of patients experienced more severe dermatological AE (grade III-IV) (2). All ten patients in the cohort study by Kirson et al. reported grade I or II dermatological AE and none reported grade III or IV (82).*

*Regev et al. includes twelve studies that report the frequency of Aes among patients treated with TTFIELDS, summing 11,558 patients, most of which are from the global post-marketing safety surveillance of TTFIELDS in clinical practice (10). It should therefore be noted that the studies in Regev et al. include both patients with ndGBM and rGBM, as well as different interventions. However, all interventions share the commonality of including treatment with TTFIELDS. Only two studies by Regev et al. reported severe dermatological Aes (≥ grade III AE). These include Stupp et al. with 2% of TTFIELDS patients reporting a grade III-IV dermatological AE (2) and the global post-marketing safety surveillance, where less than 1% of TTFIELDS patients experienced severe dermatological Aes (10).*



All twelve studies included in the meta-analysis in Regev et al. (2021) can be seen in Figure 5.1. Most dermatological AEs were mild to moderate, with a pooled prevalence of 38.4% (95% CI 32.3 to 44.9) among TTFIELDS patients, with both ndGBM and rGBM.

Figur 2 – Puljet forekomst af milde til moderate bivirkninger. Kopieret fra ansøgningen, s. 46.

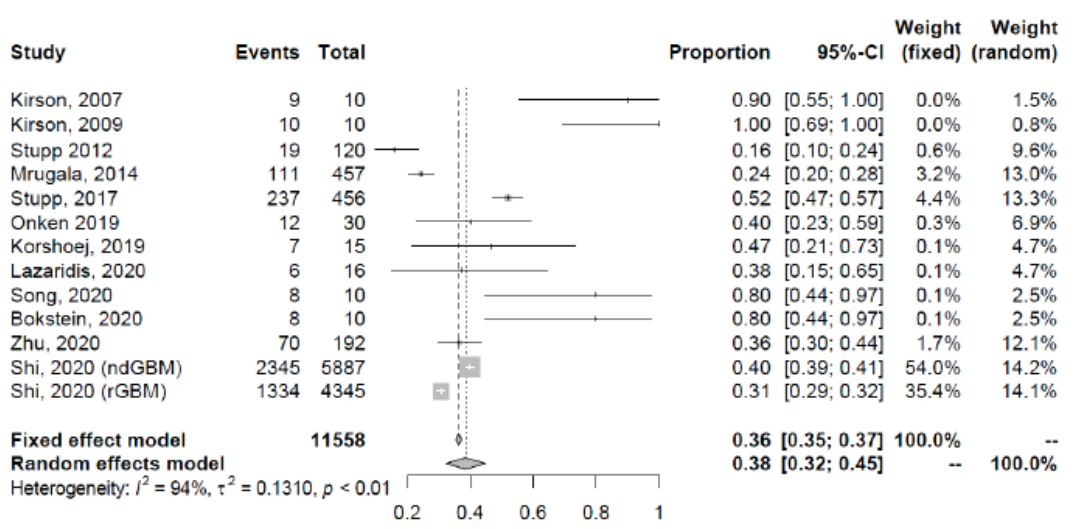


Figure 5.1 Pooled frequency of Mild to Moderate dermatological AEs. I2 was 92%  $p < 0.01$ , thus the random-effect model used (10). CI, confidence interval.

Novocure ansøgning, s. 45-46

## Fagudvalgets vurdering af bivirkninger

Fagudvalget anerkender ansøgers beskrivelse af forekomst og vurdering af bivirkninger ved behandling med Optune og standardbehandling.

Fagudvalget bemærker, at afrapporteringer af bivirkninger ikke var efterspurgt i evalueringsdesignet, og at informationer om bivirkninger derfor er ansøgers tillægsanalyse. Fagudvalget bemærker i tillæg, at ansøger i beskrivelsen ikke eksplicit forholder sig til den utilsigtede hændelse, der kan forekomme ved behandling med Optune, hvor patienterne oplever ubehagelig strømpåvirkning.

## 6.2.6 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Jf. Behandlingsrådets metodevejledning er der foretaget formel evidenskvalitetsvurdering af den inkluderede litteratur, der er anvendt til at belyse Klinisk effekt og sikkerhed. Da fagudvalget udelukkende har baseret sin vurdering af Klinisk effekt og Sikkerhed på studiet af Stupp et al. [1], er der kun foretaget formel evidenskvalitetsvurdering af dette studie. Evidenskvalitetsvurderingen er foretaget vha. Cochrane's Risk of Bias tool (version 2), og GRADE.

I Behandlingsrådets metodehåndbog for evalueringer er der henvisninger til nærmere beskrivelser af de anvendte evidenskvalitetsværktøjer.

### 6.2.6.1 RoB-II vurdering af Stupp et al.

Med udgangspunkt i RoB-II har sekretariatet foretaget en vurdering af risiko for bias i studiet af Stupp et al. (2017). RoB-II vurderingen indebærer en samlet vurdering af bias på tværs af domænerne (1) bias grundet randomiseringsprocessen, 2) afvigelse fra de intendede interventioner, 3)

manglende information om effektmål, 4) målingen af effektmål, 5) selektionen af de rapporterede resultater) henholdsvis 'Lav risiko for bias', 'Nogle bekymringer' og 'Høj risiko for bias'.

I relation hertil har fagudvalget vurderet Stupp et al. [1] som være forbundet med 'Lav' risiko for bias (se Tabel 9). Taphoorn et al. er vurderet at have 'Høj' risiko for bias da en andel af patientpopulationen blev ekskluderet og ikke medtaget i de statistiske analyser.

**Tabel 9 – Oversigt over studier vurderet med Cochranes Risk of Bias tool (version 2) samt vurdering.**

<b>Studie ID</b>	<b>Forfatter, årstal</b>	<b>Bias grundet randomisering</b>	<b>Bias grundet afvigelser fra interventioner</b>	<b>Bias grundet manglende data om effektmål</b>	<b>Bias i målingen af effektmål</b>	<b>Bias i afrapporteringen</b>	<b>Samlet vurdering</b>
Stupp et al. [1]	Stupp et al. [1]	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Taphoorn et al. [15]	Taphoorn et al. [15]	Lav	Nogle bekymringer	Høj	Lav	Lav	Høj



### 6.2.6.2 GRADE-vurdering af evidenskvaliteten per effektmål

Evidensens kvalitet for hvert effektmål på tværs af primærstudierne vurderet vha. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Årsagen til nedgradering af de respektive domæner er beskrevet i fodnoter.

#### GRADE-evidensprofil

Effekt-mål (vigtig-hed)	Kvalitetsvurdering						Antal pati- enter og events		Relativ (95%CI)	Effekt		Tillid
	Studie- design (antal studier)	Risiko for bias	Inkon- si- stens	Indirekte evidens	Unøj- agtig- hed	Pub- lika- ti- ons- bias	In- ter- ven- tion	Kom- para- tor		Absolut (95%CI)		
Median overle- velse	Rando- miseret kontrol- leret studie (1)	Ikke alvor- lig <sup>3</sup>	Alvor- lig <sup>4</sup>	Ikke alvor- lig	Al- vor- lig <sup>5</sup>	In- gen	466	229	HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.76	4.9%-point 95% CI 2.3%-point to 7.9%-point	⊕⊕○○ Lav	
Overle- velses- rate 12 måne- der	Rando- miseret kontrol- leret studie (1)	Ikke alvorlig <sup>3</sup>	Alvor- lig	Ikke alvor- lig	Ikke alvor- lig	In- gen	466	229	HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.76	18%-point 95% CI 10%-point to 25%-point	⊕⊕⊕○ Moderat	

<sup>3</sup> Nedgraderet jf. RoB-II

<sup>4</sup> Nedgraderet grundet ét studie

<sup>5</sup> Konfidensintervallet overskrider MKRF

Overlevelsesrate 24 måneder	Randomiseret kontrolstudie (1)	Ikke alvorlig <sup>3</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	466	229	HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.76	12%-point 95% CI 4%-point to 18%-point	⊕⊕⊕○ Moderat
Overlevelsesrate 60 måneder	Randomiseret kontrolstudie (1)	Ikke alvorlig <sup>3</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>5</sup>	Ingen	466	229	HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.76	8%-point 95% CI 2%-point to 14%-point	⊕⊕○○ Lav
EORTC QLQ-BN-20 (Global health status)	Randomiseret kontrolstudie (1)	Meget alvorlig <sup>3</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	466	229	-	-0.2 95% CI -1.9 to 1.7	⊕○○○ Meget lav

---

### **Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet**

Fagudvalget vurderer at Stupp et al. [1] er forbundet med 'Lav risiko' for bias (se Tabel 9). Kvalitetsvurderingen af studiet er præsenteret i Tabel 9.

På baggrund af GRADE-vurderingen af hvert effektmål er evidenskvaliteten for overlevelsesresultaterne blevet vurderet moderat lav, hvilket betyder, at der er moderat til begrænset tiltro til evidensen. Der er ikke foretaget GRADE-vurdering af effektmålene helbredsrelateret livskvalitet og kognitive evner, da fagudvalget indstiller til, at der bør ses bort fra disse resultater grundet alvorlige problemer med evidensgrundlaget.

---

## **6.3 Opsummering og fagudvalgets samlede vurdering**

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 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 absolute effektforskel er statistisk signifikant: 8% [95%KI: 0%-16%], og klinisk relevant da punkttestimatet 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 absolute effektforskel er statistisk signifikant: 12%-point [95%KI: 4%- 18%], og klinisk relevant, da punkttestimatet 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. [15], 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.

# 7 Patientperspektivet

## 7.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for ansøgers besvarelse af Patientperspektivet er baseret på litteratursøgning, spørgeskemaundersøgelser og primær dataindsamling, som præsenteres separat i de følgende afsnit. Nedenstående Tabel 10 illustrerer ansøgers samlede datagrundlag, som er anvendt til besvarelse af Patientperspektivet.

**Tabel 10 – Ansøgers inkluderede litteratur, anvendt til belysning af patientperspektivet**

Reference (author, (year), country)	Objectives	Method	Population	Intervention	Comparator
Stupp (2017), global (2)	To investigate whether TFields improve PFS and OS of patients with glioblastoma, a fatal disease that commonly recurs at the initial tumor site or in the central nervous system.	Open-label, phase three RCT.	ndGBM	Optune	TMZ alone
Taphoom (2018), global (11)	To examine the association of TFields therapy with progression-free survival and HRQoL among patients with glioblastoma.	Secondary analysis of Stupp et al., a phase three RCT.	ndGBM	Optune	TMZ alone
Regev (2021), global (10)	To establish an objective understanding of TFields' mechanism of action, safety, efficacy, and economic implications	Systematic literature review and meta-analysis.	Patients with ndGBM and rGBM	Optune plus additional treatment	N/A
Onken (2019), Germany (100)	The objective is to assess patient-reported outcome	A two-center, observational study.	Newly diagnosed high-grade glioma	Optune	N/A
Novocure, Trend analyses (2022), Germany, Austria, and Switzerland (109)	Collecting data on satisfaction with the orientation and handling of Optune, and desired improvements in information and therapy materials	Written postal survey in combination with an online survey using a fully structured questionnaire. The mailing was done by Novocure.	All current users of Optune therapy in Germany, Austria, and Switzerland	Optune	N/A
Novocure, Survey (2022), Germany,	Collecting data on satisfaction with the orientation and handling of Optune, and desired	Written postal survey in combination with an online survey using a	All current users of Optune therapy in	Optune	N/A

Austria, and Switzerland (110)	improvements in information and therapy materials	fully structured questionnaire. The mailing was done by Novocure.	Germany, Austria, and Switzerland		
Novocure, Survey (2023), Germany, Austria, and Switzerland (111)	Collecting data on satisfaction with the orientation and handling of Optune, and desired improvements in information and therapy materials	Written postal survey in combination with an online survey using a fully structured questionnaire. The mailing was done by Novocure.	All current users of Optune therapy in Germany, Austria, and Switzerland	Optune	N/A
Onken (2018), Germany (98)	The objective is to investigate the acceptance of TTFields among high-grade glioma patients and factors contributing to therapy compliance	Retrospective study	high-grade glioma patients	Optune	N/A
Olubaju (2022), England (96)	To assess the feasibility of integrating TTFields into a standard UK neuro-oncology service with a focus on patient tolerability, compliance, and treatment delivery.	Prospective study	UK patients with IDH 1 Wild Type, MGMT Unmethylated GBM	Optune	N/A
Pandey (2016), US (103)	To study social, economic, medical conditions, therapy-related and patient behaviors in relation to compliance with Optune	Retrospective study	Patients that were prescribed Optune. TTFields at the West Cancer Center on/after November 2015.	Optune	N/A
Kumthekar (2021), US (83)	Understanding factors that influence the decision of accepting Optune	A qualitative prospective study. Interviewed GBM patients	Adult GBM patients who were offered TTFields	Optune	N/A

Table 6.1 Studies and other data used to describe the patient perspective.

GBM, glioblastoma multiforme; HRQoL, health-related quality of life; IDH, isocitrate dehydrogenase; MGMT, methylguanine- deoxyribonucleic-acid-methyltransferase; N/A, not applicable; ndGBM, newly diagnosed glioblastoma multiforme; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomized control trial; rGBM, recurrent glioblastoma multiforme; TTFields, tumor-treating fields; TMZ, temozolomide; UK, United Kingdom; US, United States.

### 7.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Foruden studiet af Stupp et al. [1], som tidligere er præsenteret under Klinisk effekt og sikkerhed, anvender ansøger også supplerende litteratur af Taphoorn et al. [15] og Regev et al. [21] samt et observationsstudie, tre spørgeskemaundersøgelser, to retrospektive studier og to prospektive studier, som fremgår af Tabel 10.

#### **Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier**

Fagudvalget vurderer, at ansøgers litteraturgennemgang til besvarelse af *Patientperspektivet* lever op til det efterspurte i evalueringsdesignet.

Fagudvalget er dog opmærksom på, at der kan være relevant litteratur, der ikke er inkluderet i denne besvarelse.

Fagudvalget bemærker, at de inkluderede studier muligvis ikke er helt repræsentative for de danske patienter, idet der kan forekomme væsentlige forskelle vedrørende patienternes reaktionsmønstre mv. De dårligste patienter kan derudover være underrapporteret i undersøgelserne.

### 7.1.2 Spørgeskemaundersøgelser

For at kunne besvare evalueringsdesignets patientperspektiv, har ansøger inddraget spørgeskemaundersøgelser, som firmaet selv har udført. Disse spørgeskemaundersøgelser er i ansøgers citater

noteret med kildehenvisning 109, 110 og 111. Om dataindsamlingsmetoden for disse spørgeskemandersøgelser beskriver ansøger:

### ***Optune user survey***

*Novocure has conducted several surveys from 2021 to 2023, with the objective of collecting data on satisfaction with the orientation and handling of Optune, and desired improvements in information and therapy materials (110,111). The surveys were administered to all users of Optune in Germany, Austria, and Switzerland. Optune therapy users were surveyed immediately after starting the therapy (therapy starters), after two months with the therapy (short-term users), and after at least six months of therapy (long-term users). Surveys are conducted for every yearly quarter (Q1, Q2, Q3, Q4), meaning data is obtained four times per year.*

*The three surveys differ in some of the questions and the purposes of the surveys. The purpose of the first survey given to therapy starters is to learn how the user became aware of Optune and about their personal experience at the start of the treatment. The purpose of the second survey given to short-term users is to learn about how things have gone for the user with Optune in daily life in the first months. The purpose of the third survey given to long-term users is to learn what the user would recommend to future users. All responses are anonymized and treated confidentially.*

*Written postal surveys in combination with online surveys were administered using fully structured questionnaires. Mindline created three cover letters, three paper editions, and three online questionnaires. Mindline is an independent institute, conducting anonymous surveys among all users of treatment with Optune. The mailing was then performed by Novocure. The collection of all written answers and merging with online data was finally done by Mindline.*

*Three reports on the results from the surveys will be included in this report. This includes detailed survey results from 2022 (110), including data from Q1 to Q4 of 2022. Survey results from 2022 Q1 to 2023 Q1 (111), and trend analysis of selected questions using data from Q1 of 2021 to Q4 of 2022 (109).*

*Survey results from Novocure's trend analysis will be given priority as it includes the largest patient population. However, the trend analysis only includes selected questions, which is why Survey 2023, incorporating the latest results, will be used for topics not covered in the trend analysis. Lastly, Survey 2022 will also be included as it incorporates specific questions and quotes that are not included in other surveys.*

*The response rate is high, with a participation of 44% of users on surveys conducted between 01.01.2022 to 31.03.2023. Out of these users, 82% responded by post and 18% responded to the survey online.*

*The amount of survey respondents varies between the different reports (109–111), as it is possible with every report version that the bases for the quarterly results will increase. It depends on the participation date of the users. For example, a few*

therapy starters from Q2 in 2022 answered the questions of the first survey three months later and the questionnaires were therefore received at the beginning of Q4.

Survey	Survey 2022	Survey 2023
1 <sup>st</sup> (n)	235	317
2 <sup>st</sup> (n)	196	257
3 <sup>st</sup> (n)	114	140

Table 6.2 Sample sizes, survey 2022 and survey 2023 (110,111).

Trend analysis								
Survey	2021				2022			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
1 <sup>st</sup> (n)	109	78	74	67	69	48!	66	27
2 <sup>st</sup> (n)	75	70	53	34!	82	47!	31!	34!
3 <sup>st</sup> (n)	22!	10!	23!	19!	30!	28!	31!	14!

Table 6.3 Trend analysis quarterly (Q) sample sizes (109).

! small population sizes.

Note that small population sizes may occur. This will always be pointed out with an exclamation mark, to inform the reader that the results of the survey questionnaire should only be considered a tendency due to the small population base.

It should be noted that the questionnaire surveys are Novocure's internal investigation, and the mentioned results are therefore not publicly available and have subsequently not been peer-reviewed. The questionnaires also include open-ended questions, and the answering of the expert committee's questions will therefore be supported by quotes. It should be noted that the applicant does not have access to the raw quotes, and the selected quotes have been chosen from among the quotes selected by Mindline that the applicant has deemed relevant.

Novocure ansøgning s. 52-53

### **Fagudvalgets vurdering af Spørgeskemaer**

Fagudvalget noterer, at der i de inddragede spørgeskemaundersøgelser er en svarprocent på 44% og bemærker, at da Optune-brugerne selv er ansvarlige for at indsende svar, vil det formodentligt primært være de ressourcestærke brugere, der har haft overskud til at svare, hvilket kan have en væsentlig betydning for undersøgelsens udfald. Der er ingen beskrivelse af personkarakteristika for respondenterne, eksempelvis ift. alder, køn, funktionsniveau mv.

#### **7.1.2.1 Databehandling og analyse i spørgeskemaundersøgelserne**

Af ansøgers ovenstående beskrivelse af dataindsamling via de tre spørgeskemaundersøgelser fremgår det, at firmaet Mindline har stået for udarbejdelsen af spørgeskemaerne, samt indhentning og analysering af data herfra. Der fremgår ingen beskrivelse af, hvordan Mindline har analyseret data fra spørgeskemaundersøgelserne.



---

## **Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse i spørgeskemaundersøgelserne**

Ansøger beskriver, at firmaet Mindline har udført spørgeskemaundersøgelserne, og udvalgt citater herfra, til besvarelse af evalueringsdesignet. Fagudvalget bemærker, at der ikke foreligger en beskrivelse af dataindsamlingen og analysen af spørgeskemaerne, herunder hvordan disse citater er udvalgt, om der var særligt fokus på forskellige svar, eller om citater fra undersøgelsen har været ekskluderet i ansøgningen. Med andre ord har ansøger ikke tydeliggjort hvordan dataindhentning og -behandling har fundet sted.

De dårligste patienter kan derudover være underrapporteret, idet informanterne selv er ansvarlige for at indsende de besvarede spørgeskemaer.

Fagudvalget noterer sig, at spørgeskemaundersøgelsen formentlig ikke er udarbejdet udelukkende med henblik på belysning af Patientperspektivet i denne ansøgning, hvilket kan have betydning for karakteren af undersøgelsesspørgsmålene.

---

## **7.2 Resultatgennemgang**

I nedenstående afsnit præsenteres de væsentlige resultater fra ansøgers besvarelse på emnerne fra evalueringsdesignets Patientperspektiv. Der er medtaget udsnit fra ansøgningen. Efter hvert underemne, præsenteres fagudvalgets vurdering heraf.

### **7.2.1 Brugeroplevelser og compliance**

Jf. evalueringsdesignet, skal ansøger belyse brugeroplevelser i forbindelse med anvendelsen af Optune, herunder brugervenlighed mv. Ansøger skal beskrive compliance, herunder gennemsnitlig anvendelsestid pr. dag, hvor mange patienter der fravælger tilbudt behandling med Optune samt andelen af patienter, der dropper ud af behandlingen undervejs. Dernæst beskrives patienternes oplevelse af synlighed af sygdom under anvendelse af Optune, samt hvordan brugen af Optune påvirker patienternes hverdag, herunder patienternes oplevelse af skift af transducer arrays.

Jf. evalueringsdesignet, bedes ansøger for så vidt muligt anvende real world data til besvarelse af emnet. Belysningen kan suppleres med videnskabelig litteratur, narrativer samt udtalelser fra brugere af Optune. Ansøgers besvarelse ses herunder.

#### **7.2.1.1 Compliance**

Det anbefales, at Optune anvendes minimum 18 timer i døgnnet, da andelen af tid, hvor teknologien anvendes har betydning for effekten heraf. Af denne grund skal ansøger, jf. evalueringsdesignet, belyse patienternes compliance ift. anvendelsen af Optune, hvilket ses i det følgende.

*Satisfaction with Optune treatment has a considerable impact on patient compliance. Treatment compliance of  $\geq 75\%$  or 18 hours per day has been shown to significantly impact the survival of GBM patients. A trend in favor of longer PFS and OS was seen in groups with progressively higher usage rates starting at  $\geq 50\%$  average monthly usage time with Optune, indicating that patients using Optune at least 12 hours/day will receive treatment benefits (10).*

#### **Compliance in clinical trials**

*In Stupp et al. (2017), 75% of the included patients had a compliance of  $\geq 18$  hours per day for the first three months of treatment (2). This level of compliance is comparable to other prospective studies on the use of TTFields for glioma grade IV (10).*

*In the EF-11 trial, out of 116 patients with rGBM who initiated TTFields treatment, 78% completed at least one four-week cycle (134). The average compliance with treatment was 86% (an average of 20.6 hours per day). 27 patients discontinued TTFields treatment prematurely, either due to not using the system for the recommended hours per day or because of difficulties managing the device.*

*Compliance data from the PriDe register were available for approximately two-thirds of the patients (n=287) with recurrent GBM (93). Approximately 44% of the patients (n=127) used TTFields therapy for 18 or more hours per day. Patients with more functional impairment demonstrated lower compliance with TTFields treatment (93).*

*However, it is problematic to rely solely on compliance data from clinical trials, as patients knowingly participating in a clinical trial are in a different treatment setting than general practice. Therefore, other sources of compliance data are needed to better indicate expected compliance with Optune treatment in a Danish setting, for which reason compliance information from real-world evidence is included in the following.*

### **Compliance in real-world evidence**

*Furthermore, a retrospective analysis of 65 patients between 2015 and 2019 assessed patient, tumor, and treatment-related factors of TTFields use and its association with overall survival. All patients underwent maximal surgical debulking, completed external beam radiotherapy with concurrent TMZ chemotherapy, and initiated adjuvant TMZ. The study reported a median compliance for TTFields use of 67.2% (range, 9.4 to 96%) (135).*

*Another retrospective study reported data from 41 patients with primary GBM or recurrent high-grade glioma who were treated with TTFields at a clinic in Berlin. Compliance reports were generated during the monthly routine check of the device. The study found a mean treatment compliance of 87% in the total population, irrespective of age, sex, and stage of disease (98). Additionally, the study observed that compliance was not negatively correlated with the duration of treatment.*

*Real-world evidence was collected from 16 patients prescribed Optune at the West Cancer Center from November 2015 to June 2016. Treatment adherence data were collected by the Optune device, which recorded average daily use (hours per day). This study showed that among TTFields users during this period, average compliance was 69.73%, with a range of 7.4-94.93%. Seven patients had compliance below 75%, and data was not available for three patients (103).*

*A retrospective study by Kessler et al. (2018) identified thirty-four patients diagnosed with glioma grade IV, who were treated with TTFields at University Hospital Würzburg in Germany (78). 28 of the patients were newly diagnosed and the remainder had recurrences. By evaluating monthly compliance reports, the study found that patients with ndGBM were on TTFields therapy for a median of 6.5 months with median treatment compliance of 86.4%. No significant difference regarding compliance was*

observed between females (87.1%) and males (81.7%). A comparison of patients with ndGBM and rGBM showed no significant difference in therapy adherence with a median compliance of 80.0%.

Additionally, Regev et al. (2021) summed compliance for nine studies included in the review, where treatment included TTFIELDS and TMZ for both patients with ndGBM and rGBM. The average daily compliance in these studies which included both randomized, progressive, and retrospective studies ranged from 70% to 90% (10).

In summary, TTFIELDS therapy seems to be well accepted by glioma grade IV patients treated with high median compliance to the therapy, which is confirmed by Mittal et al. (2018) claiming that most patients are able to comply with adequate education and support (10,91,124). As mentioned previously, the results from Stupp et al. also revealed a notable trend favoring longer PFS and OS in groups with higher usage rates of Optune. This trend became apparent in patients who utilized Optune for at least 50% of the average monthly time, suggesting that individuals using Optune for at least 12 hours per day can expect to receive significant treatment benefits (2).

Novocure ansøgning s. 62-63

---

### **Fagudvalgets vurdering af Compliance**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af patienternes compliance i forhold til brugen af Optune.

Fagudvalget er opmærksom på, at der i ansøgningen anvendes mange meget små studier til at understøtte Stupp et al. Dette kan give et forvrænget billede, der giver indtryk af, at patienterne er mere compliant, end de reelt er.

---

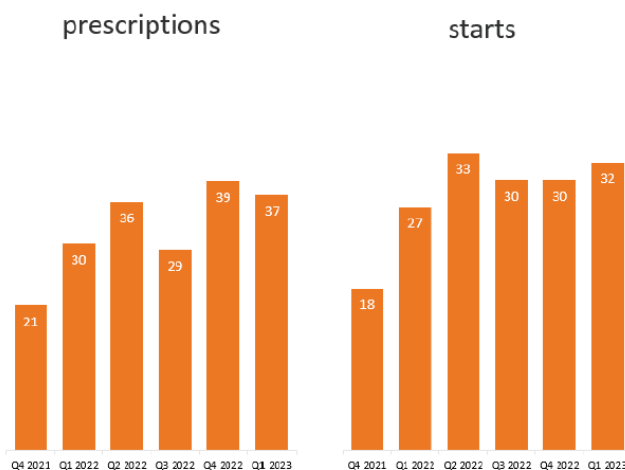
#### **7.2.1.2 Fravalg af behandling med Optune**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvor stor en andel af patienter, der tilbydes behandling med Optune, som forud for behandlingen vælger at takke nej.

*An abstract for a study conducted by Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, US, investigates factors that can influence the decision of accepting Optune treatment. 40 patients were asked about factors shaping their decision to use or not use TTFIELDS. Of the 33 (82.5%) participants who accepted TTFIELDS, 23 (69.7%) reported their physician recommending TTFIELDS, eight (24.2%) reported physician neutrality toward TTFIELDS, and two (6.1%) said their physician advised against TTFIELDS. Among the seven (17.5%) participants who did not choose TTFIELDS, four (57.1%) reported physician neutrality, two (28.6%) reported that their physician advised against TTFIELDS, and one (14.3%) reported that their physician recommended TTFIELDS. Participants who decided against TTFIELDS stated that head shaving, appearing sick, and the inconvenience of wearing/carrying the device most influenced their decision. For those choosing to use TTFIELDS, the most influential factors were extending their life and following their doctor's opinion; other factors included the level of familial support and the clinical evidence supporting TTFIELDS (83).*

*It should be noted that there are several differences between the Danish and American healthcare systems, and the abstract does not mention whether financial considerations may have also influenced the study population's choices.*

*The DHTC's Scientific Committee estimates that around 30% of eligible patients will opt out of treatment with Optune before it could potentially be initiated, whereby the relevant patient population includes approximately 113 incident patients with grade IV glioma annually.*



*Figure 6.1 Sweden volume trends from Q4 2021 to Q1 2023 (75).*

*Experiences from Sweden, however, suggest that the number of patients that decline treatment with Optune is significantly lower (see Figure 6.1). Data from one and a half years show that a total of 192 patients with ndGBM in Sweden received a prescription for Optune between Q4 of 2021 and Q1 of 2023. Out of the 192 patients who received a prescription for Optune, 170 initiated the therapy. This results in a treatment decline of only 11.5%.*

*Novocure ansøgning, s. 54-55*

I ovenstående beskrivelse af fravalg af behandling bemærkes det, at ansøgers kildehenvisning på figur 6.1, som angiveligt skulle være et svensk studie, ikke er yderligere beskrevet i ansøgningen. Det er derfor ikke muligt at vurdere evidens og validitet af dette studie.

---

### **Fagudvalgets vurdering af Fravalg af behandling med Optune**

Fagudvalget accepterer ansøgers besvarelse af, hvor mange patienter, der fravælger behandling med Optune.

I forbindelse med ovenstående figur 6.1 gør fagudvalget opmærksom på, at figuren kun inkluderer en opgørelse over, hvor mange patienter, der tildeles en ordination og derefter takker nej behandling med Optune. Både i Danmark og Sverige er der informeret samtykke, det vil sige, at der vil være patienter, der vil takke nej, inden der laves en ordination, hvorfor ovenstående figur ikke giver et reelt billede af, hvor mange patienter, der får tilbudt behandlingen og takker nej.

---

### 7.2.1.3 Drop out

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvor stor en andel af patienter undlader at anvende Optune efter påbegyndt behandling (drop out), samt hvilke årsager der er hertil.

*Real-world evidence was collected from patients prescribed Optune at the West Cancer Center on/after November 2015. A retrospective chart review was conducted till June 2016 collecting data on patient characteristics, tumor, and treatment. Treatment adherence data is collected by the Optune device that records average daily use (hours/day), and information is reviewed monthly. The study shows that from November 2015 to June 2016, 33 prescriptions for Optune were written, 23 patients were due to start therapy but 7 did not start due to tumor progression (3 pts), patient refusal (1 pt), other (3 pts; 1 pt herpes simplex virus meningitis, 2 pts social/financial). The patient reported reasons for not using Optune were intolerance of side effects (4 pts), lack of caregiver support (2 pts), interference with lifestyle (2 pts), and others (3 pts) (103).*

*Novocure ansøgning, s. 55*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Drop out**

Fagudvalget bemærker, at der er inkongruens i ansøgers beskrivelse af, hvor mange der dropper ud af behandlingen. Antallet af angivne patienter stemmer ikke overens. Fagudvalget kan derfor ikke, med udgangspunkt i de præsenterede data, kommentere på data vedr. drop out.

---

### 7.2.1.4 Synlighed af sygdom under anvendelse

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvordan patienterne i behandling med Optune oplever deres fysiske fremtoning og sygdomssynlighed.

*There is a concern that the need to shave the head and wear noticeable arrays and wires may be experienced as a stigma of cancer, as with hair loss in chemotherapy (14,132). Although no studies have specifically investigated the experience of stigmatization among Optune users, the 2023 survey gathered insights from long-term respondents regarding the challenges they face during Optune therapy:*

*“My appearance and public perception, as well as the weight of the machine have been major challenges.” (Anonymous long-term Optune user, survey 2023 (111))*

*“(...) I enjoy a good social life and I’m in regular contact with my friends. I am self-conscious about wearing Optune in public, but I have discovered ways of making it less visible and wearing interesting headwear to cover the patches.” (Anonymous long-term Optune user, survey 2023 (111))*

*These quotes are excerpts from long-term Optune users’ statements regarding challenges encountered during Optune treatment. These quotes support the assumption that Optune users may experience stigmatization in certain social contexts. However, it should be noted that only 4% of the long-term users in the 2023 survey (total n=140) identified social aspects as a major challenge in response to the question, “Have there been major challenges for you since starting therapy with Optune?” (111).*

A study conducted by Onken et al. (2019) using a device-specific questionnaire completed two months after TTFIELDS initiation addressed device-specific complaints (100). This study, which included responses from 30 Optune users with GBM in 2019, reports that 12% of the Optune users experienced the visibility of the arrays as a severe restriction, while 64% view the visibility of the arrays as a mild or moderate restriction.

Additionally, the 2022 survey indicates that short-term Optune users generally do not experience significant issues regarding reactions from their social circle (friends, acquaintances, and colleagues) (110).

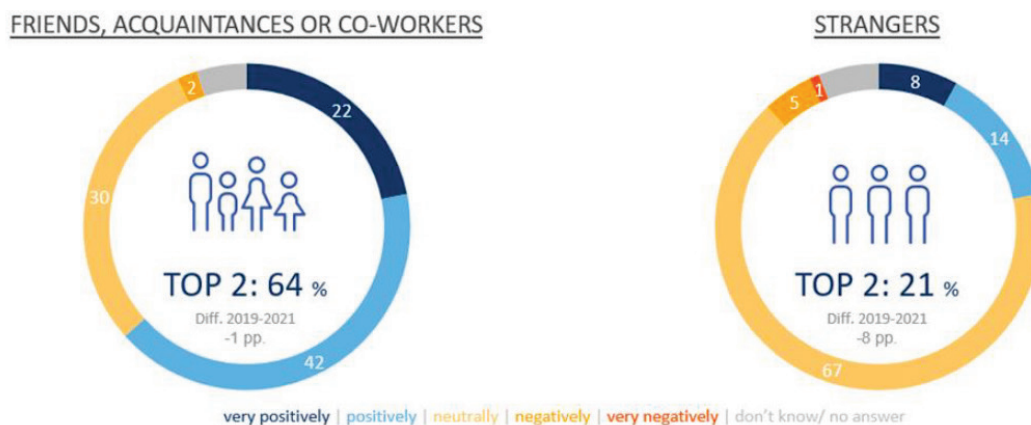


Figure 6.2 Survey results from "Survey 2022" (110). Second survey: Short-term users' reaction to a social setting. Answers to the question: How does your social context react to Optune? (n = 196)

Figure 6.2 Survey results from "Survey 2022" (110). Second survey: Short-term users' reaction to a social setting. Answers to the question: How does your social context react to Optune? (n = 196)

Figure 6.2 illustrates the response to the question "How does your social context react to Optune?". Optune users report that the overall reactions are mostly either positive or neutral. However, they do experience more neutral and somewhat negative reactions from strangers.

When examining the data by gender, it is interesting to note that women seem to find the reactions from their social context predominantly positive. 30% of female respondents indicated that they perceive the reactions from their friends, acquaintances, and coworkers as "very positive," compared to 17% of male respondents (see Figure 6.3). This finding is noteworthy, as one might have expected women to feel a greater sense of loss and visible stigmatization when shaving their hair compared to men.

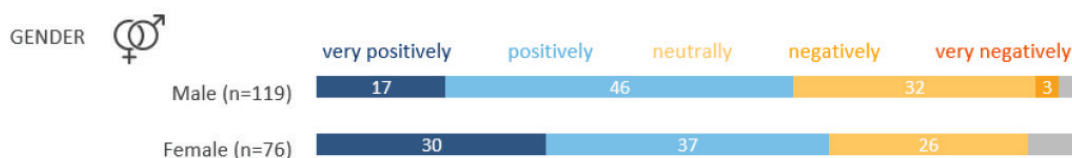


Figure 6.3 Survey results from "Survey 2022" (110). Second survey: Short-term users' reaction to the social setting. Answers to the question split by gender: How does your social context react to Optune?

Taphoorn et al. (2018) hypothesized that the addition of TTFIELDS would result in worse social functioning, due to the visibility of the device, however, this was not



confirmed, showing no significant difference in social functioning between TTFIELDS plus TMZ and TMZ alone (11).

Overall, it is observed that Optune can influence patients' perception of their physical appearance and the visibility of their disease. This outcome was anticipated due to the requirements of Optune treatment, which involves patients shaving their heads and wearing noticeable arrays and wires. However, the available literature does not specifically identify the experience of stigmatization and disease visibility as a significant problem among Optune users.

Novocure ansøgning, s. 56

---

### **Fagudvalgets vurdering af Synlighed af sygdom under anvendelse**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af patienternes oplevelse af synlighed af sygdom under anvendelse, men bemærker, at ansøgers citatudvælgelse kan have været selektiv.

Fagudvalget bemærker, at i ansøgers beskrivelse af patientens oplevelse af synlighed af sygdom under anvendelse af Optune, har ansøger besvaret evalueringsdesignet ud fra en spørgeskemaundersøgelse, hvor data er indsamlet i Tyskland, Østrig og Schweiz. Der kan forekomme forskelle i reaktionsmønstre hos personer, der møder en Optunebruger, mellem disse lande og Danmark, hvorfor besvarelsen ikke er fuldstændig generaliserbar til danske forhold. Fagudvalget vurderer, at inddragelse af eksempelvis svenske patientdata have givet et mere generaliserbart billede.

Fagudvalgets patientrepræsentant tilføjer, at vedkommendes oplevelse er, at fremmede i Danmark ikke vil kommentere på, hvad man har på hovedet, dette vil kun ske med personer, der kender patienten.

---

#### **7.2.1.5 Påvirkning af hverdagen**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvordan behandlingen med Optune påvirker patienternes hverdag ift. planlægningen af denne, samt om der er patientrapporterede elementer, der ikke kan lade sig gøre, grundet teknologien.

*In the trend analysis using real-world data from Optune users in Germany, Austria, and Switzerland, short-term users were asked, "How long did it take you to make the therapy part of your daily life?" (109). Figure 6.4 illustrates that over 80% of Optune users reported being able to integrate Optune into their daily lives within the first four weeks of treatment, with approximately 50% stating that it only took them two weeks. However, between 4% and 11% still reported not having integrated Optune into their daily lives by the time of the survey at two months.*

*In the same survey, both long-term and short-term users were asked the following question: "Overall, how well does Optune fit in with your daily life, i.e., how well can you do house and garden work and leisure activities while using Optune?". The same pattern emerges for both short-term and long-term users. Figure 6.4 illustrates the responses from short-term users (highlighted due to a larger number of respondents). On average, 42% of respondents answered, "very well" or "well," 37% responded "mixed," and 17% indicated "not very well" or "not at all." Similar trends are observed for long-term users, where 40% found that Optune fits very well or well, 39% responded with mixed, and 17% reported not fitting well (at all).*

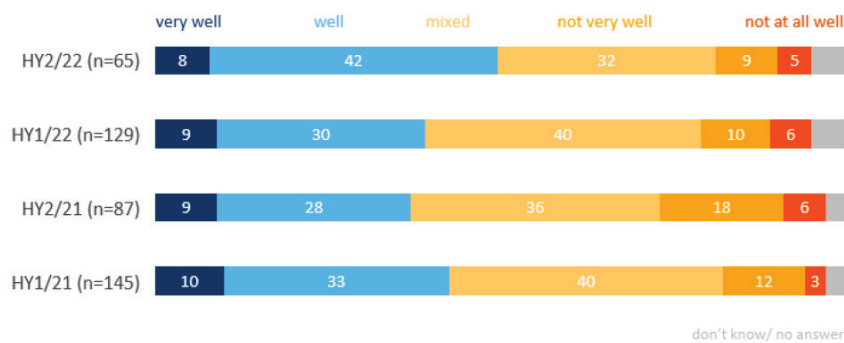


Figure 6.4 Trend analysis (109). Base: All short-term users in percentage. Overall, how well do you cope with Optune in daily life, for example, how well can you do household, garden, or leisure activities with Optune?  
HY, half a year.

### Elements of everyday life that are challenging while wearing Optune

The 2022 survey sheds light on various aspects of Optune users' everyday life, where Optune users may experience hindrances in various activities (110). In the survey, long-term users mentioned negative aspects related to gardening (6%), sports (5%), household work (4%), restricted movements due to the device (9%), restrictions in summer due to heat sensitivity (7%), and the weight of the device (6%). This overview of negative mentions is based on an open-ended question. (110)

A smaller tolerability questionnaire was additionally conducted in a small prospective study involving UK patients (n=9, with a median age of 47 years) with isocitrate dehydrogenase 1 wild type, MGMT unmethylated GBM who were treated with TTFIELDS in combination with conventional therapy. The study collected patient compliance data specific to the device. This investigation revealed that the most reported activity hindered by using the device was "showering/bathing" (reported 12 times). This was followed by "exercise/sports" (reported seven times), as well as "no activities affected," "cooking," and "cleaning" (each reported six times respectively) (96).

This indicates that some Optune users feel restricted when it comes to specific physical movements, especially in sports activities. Optune users expressed the following sentiments in the 2022 and 2023 surveys:

"During sport you sweat and then the adhesive comes off. When you bend down, the cable falls forward." (Anonymous short-term Optune user, survey 2023 (111))

"There are many leisure activities I can't do, especially in the summer. For example, swimming and hiking, because either I would have to take the arrays off, or the arrays get hot, or the backpack is too heavy." (Anonymous long-term Optune user, survey 2022 (110))

Some respondents mentioned not being able to swim or engage in high-intensity sports due to issues with the transducer arrays when they become wet. Taphoorn et al. (2018), however, show that the burden of carrying the device is not detrimental to patients' physical functioning, favoring TTFIELDS over TMZ alone (11).

Generally, Optune users perceive themselves to live a relatively normal life, whereas Optune does not hinder their daily life substantially. This is, illustrated in the following quote:



*"I lead a relatively normal life. I don't work at the moment, but I am busy managing my home and looking after my two children. As well as being able to exercise, I cook, clean, and work in the garden. I enjoy a good social life and I'm in regular contact with my friends..." (Anonymous long-term Optune user, survey 2023 (111))*

*As the above quote illustrates, generally Optune users do not experience substantial changes in their daily lives and do not feel restricted by Optune in their everyday activities. Long-term Optune users express that Optune does not prevent them from performing daily activities but rather makes them more time-consuming, and managing Optune takes time out of their daily routines:*

*"Changes in daily life: Make time for array changing, and activity during rain or summer heat causes alarms. Everything is difficult to begin with. Don't give up!" (Anonymous long-term Optune user, survey 2022 (110))*

*"Integration of the treatment in daily life (dressing and undressing, driving, doing hobbies). It takes more time and is often a little more complicated. You need to have patience." (Anonymous long-term Optune user, survey 2022 (110))*

*The above quotes illustrate that some Optune users find that integrating Optune into their daily lives may require time and planning. This is highlighted in relation to hot weather, rain, bathing, dressing, and changing arrays.*

*Novocure ansøgning, s. 55-58*

Ansøger understreger i sin ansøgning, at Optune kan have en positiv indvirkning på patientens oplevelse af, selv at tage ansvar og deltage aktivt i sin behandling:

*As treatment is being shifted to the patient's own homes, this can have implications for their sense of security, convenience, and empowerment. WHO defines empowerment as a process in which individuals gain increased control over decisions and actions that affect their health. The experience of empowerment is described in Schwatz et al. (2016), where an Optune user provided the following quote:*

*"Out of the very few things I can control during treatment, Optune is fully in my control." (Optune user (Lisa, 63) (133))*

*This suggests that the Optune device gives the user a sense of agency and control in their treatment journey. Despite facing various challenges and uncertainties, the user, Lisa, feels empowered by having control over the Optune device. It implies that Optune provides a sense of ownership and autonomy for the user, allowing them to actively participate in their treatment process.*

*One investigator with the EF-14 trial (Stupp et al. (2017)) noted that patients:*

*"...became psychologically dependent on the TTFields device and saw it as a tangible way to treat their own disease. They were responsible for wearing the device, taking it with them throughout the day, and recharging the batteries. They also had to change their transducer arrays every few days..." (2)*

*This is in contrast to other cancer treatments where patients are more passive recipients of care. As one US patient who has used the system for two years said: "I wear it and wear it proudly... It's an incredible machine and I'm fine not having hair" (14).*

Novocure ansøgning, s. 58

### **Fagudvalgets vurdering af Påvirkning af hverdagen**

Fagudvalget vurderer, at ansøger præsenterer en kraftigt selekteret patientgruppe.

Fagudvalget bemærker, at ansøgers inddagede citater kan indikere, at respondenterne er i en yngre patientgruppe end den, der vil repræsentere den gennemsnitlige danske patient med gliom grad 4. Dette indikeres ved, at der er tale om ressourcestærke og potentielt yngre patientpopulation, idet der i citaterne bliver nævnt aktiviteter såsom sport, hiking, passe børn, hus og have. Den gennemsnitlige danske patient med gliom grad 4 vil ikke kunne varetage disse aktiviteter.

Fagudvalget har en opmærksomhed på, at de ovennævnte patienter selv har aktivt tilvalgt behandlingen, og derfor vil have en indirekte positiv opfattelse af behandlingen og dennes påvirkning af hverdagen.

I besvarelsen lægges der op til, at Optune ikke har en omvæltende indvirkning på patientens hverdag, idet patienten i mange tilfælde kan planlægge sig ud af hverdagen med Optune. Fagudvalget retter en opmærksomhed mod, at mange patienter med gliom grad 4 har vanskeligt ved planlægning af deres hverdag generelt, og dermed ikke vil formå at kunne planlægge sig ud af en ny hverdag med Optune. Dernæst er mange patienter afhængige af kommunal hjælp til skift af transducer arrays, hvilket igen vanskeliggør planlægning i en betydelig grad.

### 7.2.1.6 Brugervenlighed og skift af transducer arrays

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvordan patienter oplever setuppet omkring skift af transducer arrays mv. Herunder, hvorvidt der vil være gentagne behov for at fortælle nye hjælpere (f.eks. fra kommunen), hvad det er, og hvordan det skal sættes på. Ansøger supplerer afsnittet med resultater fra en spørgeskemaundersøgelse, hvor Optune-brugere svarer på, hvordan de oplever brugervenligheden af Optune.

*Novocure's Optune User Survey includes questions for both short-term and long-term users regarding how they rate the handling of the different parts of the Optune*

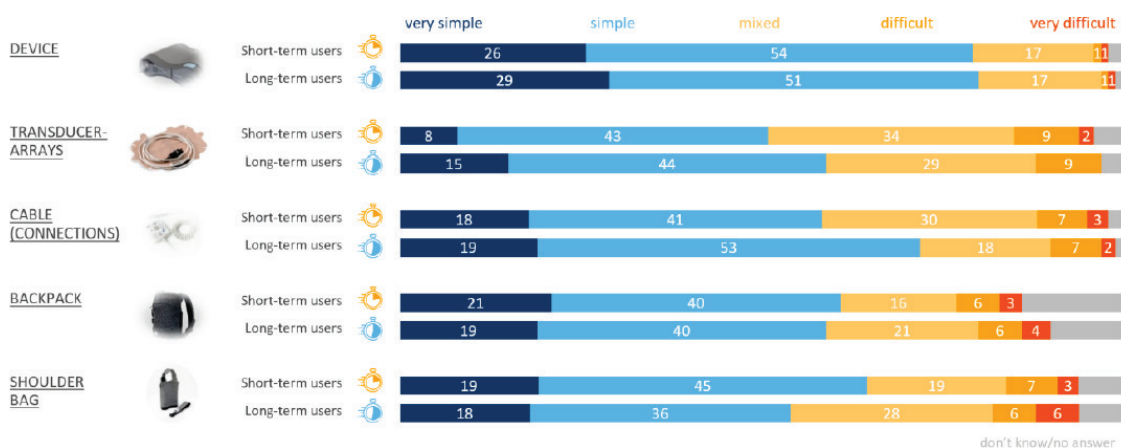


Figure 6.5 Survey 2023 (111). Base: S2 (n=257), S3 (n=140) in percentage. Response to the question "How do you rate the handling of the device, the arrays, and the accessories in daily life?"

treatment kit (111). The most detailed reporting of this question is presented in Survey 2023, which is illustrated in Figure 6.5 below.

As shown in Figure 6.5, both short-term and long-term users perceive the Optune device as the most straightforward component, while the Transducer arrays are considered the least simple part of the Optune treatment kit. Generally, there is a trend indicating that long-term users find the handling of the Optune treatment kit to be simpler than short-term users. However, this trend does not apply to users' perceptions of the backpack and shoulder bag.

### **Carrying materials**

As depicted in Figure 6.5, the majority of both long-term and short-term users find both the backpack and shoulder bag to be simple to handle. However, patients also express some criticism of the bags. Some patients find the shoulder bag impractical as it tends to slide down and can cause shoulder problems after some time due to excessive weight in one place. Novocure aims to address these issues through the new generation convertible bag, which offers variation in weight distribution as it can be converted into both a shoulder bag and a belt bag. [...]

### **Therapy materials**

The therapy materials in the Optune kit consist of the so-called device, the transducer arrays, and the cable. As depicted in Figure 6.5, both long-term and short-term users find the device and cable connections to be straightforward to handle. The most common concern among users appears to be that the device is sometimes perceived as heavy.

### **Changing of the transducer arrays**

Changing the transducer arrays is considered less simple and more cumbersome compared to handling the device and cables. Transducer arrays are particularly challenging for patients to handle on their own due to the difficulty of changing the patches. Patients may therefore require assistance from a caregiver, as one user stated, "You're always dependent on outside assistance" (111). Optune users rely on assistance to ensure proper placement of the arrays on the scalp during regular changes. The dependence on caregivers and the necessary education and training of caregivers will be discussed in a later section.

In most cases, assistance with array changing and Optune maintenance will primarily come from caregivers, such as partners, friends, or relatives. However, if this is not possible or the patient prefers not to rely on caregivers for array changes, the patient may receive assistance from private nurses or publicly assigned home care aides. In such cases, the patient would not be responsible for training and assisting the home care aides in array changes and general handling of the Optune treatment kit. Instead, Novocure offers training sessions conducted by DSSs with home nurses and helpers, ensuring that the burden of training does not fall on the patient. [...]

## Overall satisfaction with Optune

Satisfaction with the Optune therapy itself is relatively high, with 82% of therapy starters, 74% of short-term users, and 68% of long-term users being satisfied or very satisfied. The number of satisfied patients does however decline as the therapy continues as can be seen illustrated in Figure 6.7 (111).



Figure 6.7 Survey 2023 (111). Base: Therapy starters (n=226), Short-term users (n=170), long-term users (n=99). Q: How satisfied in general are you with Optune?

When survey respondents were asked to elaborate on reasons for dissatisfaction with Optune therapy, AEs on the scalp and worsening of the disease were the most frequent single mentions as to why short-term and long-term users are not satisfied (Q: why are you not satisfied with the therapy with Optune?) (111).

Novocure ansøgning s. 59-61

---

### Fagudvalgets vurdering af *Brugervenlighed og skift af transducer arrays*

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af brugervenlighed og skift af transducer arrays.

---

## 7.2.2 Uønskede hændelser

Jf. evalueringsdesignet, behandles emnet *Uønskede hændelser* både under perspektivet for klinisk effekt og sikkerhed (afsnit 6.2.6) og her under Patientperspektivet. De seriøse bivirkninger og uønskede hændelser, jf. definitionen i afsnit 6.2.6, er rapporteret i afsnittet under klinisk effekt og sikkerhed, da de i højere grad vedkommer sikkerheden af interventionen. De milde bivirkninger, der kan forekomme, og som påvirker patienterne, behandles i indeværende afsnit. De bivirkninger, der betegnes som milde og kan forekomme som følge af behandling med Optune er; ubehag, kvalme, varme og søvnforstyrrelser. De uønskede hændelser, der kan forekomme i forbindelse med anvendelse af Optune belyses primært vha. det systematiske review af Regev et al. (2021) i ansøgningen. Af dette review fremgår følgende resultater:

Source	Diagnosis	Patients, No.	Mild-Moderate dAEs	Severe dAEs	Headache	Heat Sensation	Electric Sensation
Kirson et al. 2007	rGBM	10	90%				
Kirson et al. 2009	ndGBM	10	100%		20%		
Stupp et al. 2012 (EF-11)	rGBM	120	16%				
Mrugala et al. 2014 (PRiDe)	rGBM	457	24.30%		5.70%	11.30%	7.70%
Stupp et al. 2017 (EF-14)	ndGBM	456	52%	2%			
Onken et al. 2019	ndGBM + rGBM	30	40%				3%
Korshoej et al. 2019	rGBM	15	47%		60%		
Lazaridis et al. 2020	ndGBM	16	37%				
Song et al. 2020	ndGBM	10	80%		30%		
Bokstein et al. 2020	ndGBM	10	80%				
Zhu et al. 2020 (EF-19)	rGBM	192	36%				
Shi et al. 2020	ndGBM	5887	40%	<1%	8%	11%	11%
	rGBM	4345	31%		7%	10%	9%

Figure 6.9 TTFIELDS-Related Local AEs (10).  
dAEs, dermatologic adverse events; rGBM, recurrent glioblastoma; ndGBM, newly diagnosed glioblastoma.

Novocure ansøgning s. 63

### 7.2.2.1 Hudirritation

Den hyppigst forekommende bivirkning, der forekommer i forbindelse med anvendelse af Optune, er milde til moderate dermatologiske bivirkninger, herunder hudirritation. Novocure skriver følgende fund for bivirkningen hudirritation:

*The pooled prevalence of mild to moderate skin irritations is 38.4% (95% CI = 32.3-44.9) among TTFIELDS patients, with both ndGBM and rGBM. Severe dermatological AEs (≥ grade III AE) are however much less common, with the PRiDe study reporting incidence in <1% and Stupp et al. reporting an incidence of 2% in patients with ndGBM (2,10,93).*

*The nature of the AE skin irritation refers to a localized reaction or inflammatory response of the skin that manifests as discomfort, redness, itching, or rash. The occurrence of these dermatological AEs is most probably related to chronic skin exposure to irritants in transducer arrays, shaving of the scalp, and application and removal of the transducer arrays.*

Novocure ansøgning s. 64

Novocure har selv foretaget en brugerundersøgelse, hvor de afdækker respondenters oplevelser med behandlingen. På baggrund af denne undersøgelse beskrives:

*When asked about challenges during Optune treatment, 18% of long-term users (n=140) mention inflamed/itching scalp/sores as a challenge (Q: Have there been major challenges for you since starting therapy with Optune? If so, what were they?). Scalp problems were by far the biggest challenge for long-term Optune users.*

Novocure ansøgning s. 64

Ydermere beskriver Novocure, at studiet fra Taphoorn et al. (2018) kan anvendes til at afdække forekomsten af hudirritation i patienter komparativt, med personer der modtager vanlig behandling i henhold til Stupp-regimet:

*For differences between treatment arms, patients treated with TTFields plus significantly worse itchy skin at three, six, and nine months than patients treated with TMZ alone, but not at 12 months (11).*

Novocure ansøgning s. 64

---

### **Fagudvalgets vurdering af Hudirritation**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan hudirritationer kan forekomme under brugen af Optune.

---

#### 7.2.2.2 Varmefølelse

Novocure beskriver følgende i forbindelse med bivirkningen varmfølelse:

*Heat sensations are a possible dermatological AE, which refers to the experience of a heat sensation reported by patients during Optune treatment. Two studies included in the Regev et al. (2021) review measure the incidence of patient-reported heat sensations (10). The incidences in the two studies are very similar ranging from 10% to 11.5%.*

*The AE heat sensation involves the perception of a noticeable heat by patients at the location where the transducer arrays contact the scalp. Patients have reported feeling a warm or hot sensation in the area of application, which is bothersome to some patients who complain that the patches heat up too much causing the head to sweat.*

Novocure ansøgning s. 64

---

### **Fagudvalgets vurdering af varmfølelse**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan varmfølelse kan forekomme under brugen af Optune.

---

#### 7.2.2.3 Hovedpine

Bivirkningen hovedpine bliver belyst i meta-reviewet af Regev et al. (2021). Novocure skriver følgende om forekomsten af denne bivirkning:

*The available literature indicates that the reported incidence varies significantly, ranging from 5.7% to 60% across different studies. Notably, the study reported an incidence of 60% must be interpreted with caution due to its small population size (n=15).*

*The incidence in the two largest studies is respectively 5.7% in the PRiDe study (n=457), 7% for rGBM (n=4,345), and 8% for patients with ndGBM (n=5,887) in Shi et al. (2020) (67,93).*

*The AE headache refers to the experience of pain or discomfort localized to the head region reported by patients during Optune treatment. The nature of headaches associated with Optune usage can vary in intensity, duration, and accompanying symptoms. It should also be noted that the mentioned studies do not compare the*

incidence of headaches in glioma grade IV patients using Optune with patients not using Optune. This is important since headaches are a common symptom of glioma grade IV.

Novocure ansøgning s. 65

---

### **Fagudvalgets vurdering af Hovedpine**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan hovedpine kan forekomme under brugen af Optune.

Fagudvalget bemærker, at forekomsten af hovedpine præsenteres væsentligt forskelligt i evidensen, og at dette muligvis kan tilskrives forskellige studiedesigns.

---

#### **7.2.2.4 Søvnforstyrrelser**

Novocure beskriver i ansøgningen, at den mest fyldestgørende undersøgelse af behandlingens effekt på søvnen, er Novocures egen brugerundersøgelse fra 2023. På baggrund af denne brugerundersøgelse beskrives følgende fund:

*Patients generally tolerate Optune well while sleeping, both for short-term and long-term users. A significant majority of Optune users, with 72% of short-term users and 74% of long-term users, report sleeping well or very well while using the device.*

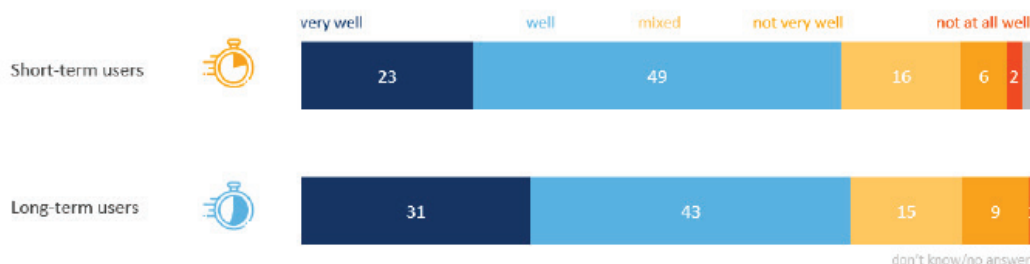


Figure 6.10 Survey 2023 (111). Base: short-term users (n=257), long-term users (n=140). B15, C9: How well can you sleep while wearing Optune?

The negative experiences of some Optune users regarding sleeping while using the device and the potential impact on sleep quality have been highlighted in the following quotes:

*"Messages in the middle of the night interfere with sleep. For example when it gets too hot." (Anonymous long-term Optune user, survey 2023)*

*"They overheat and disturb my sleep." (Anonymous short-term Optune user, survey 2022)*

*This statement suggests that Optune users may experience interruptions during their sleep due to messages or notifications received from the device. These messages could be related to device functioning, maintenance, or other alerts. Such interruptions may disrupt the continuity of sleep and potentially affect the overall sleep quality of Optune users. These users express that they experience excessive heat, which may contribute to difficulties falling asleep or disrupted sleep patterns.*

*It is worth noting that individual experiences vary, and not all Optune users encounter sleep-related challenges, as some users state that they have found ways to manage the device while sleeping. One long-term user in the 2023 survey states that they can sleep relatively well with a thick, soft pad on the pillow, and another describes how they will put the cable and the device directly over their head between the mattress and bedstead, so they can move freely.*

*Additionally, the specific impact on sleep quality may depend on various factors, including individual sensitivity to disturbances and comfort levels, as exemplified in the following quote from a user whose husband is a light sleeper.*

*"(...) Sleeping can also be difficult as I prefer to sleep on my side and the arrays dig into the scalp and are very uncomfortable. Because the machine makes a humming noise at night, my husband, who is a very light sleeper, has to sleep in the spare room." (Anonymous long-term Optune user, survey 2023)*

*This quote suggests that some Optune users may feel that Optune limits their sleep options. Furthermore, the device itself may emit a humming noise during nighttime operation, which can disturb sleep partners who are sensitive to sound, necessitating adjustments in sleeping arrangements.*

*Novocure ansøgning s. 65-66*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Søvnforstyrrelser**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan brugen af Optune påvirker søvnkvaliteten.

---

### **7.2.3 Tilgængelighed**

Jf. designet ønskes en redegørelse for, hvorvidt patienter kan opleve udfordringer i forbindelse med tilgængeligheden af Optune. Herunder, hvorvidt behandling med Optune forudsætter, at patienten har særlige kompetencer, hvorvidt der er særlige patientgrupper, der ikke kan anvende eller opnå gavn af behandlingen, eller om der er andre ydre forhold, der kan forårsage, at patienten ikke kan tilbydes behandling. I henhold til dette beskriver Novocure følgende:

*Not all patients diagnosed with glioma grade IV will have an equal likelihood of being able to use Optune. This may depend on factors such as the presence of other medical conditions, the patient's proficiency in the Danish language, as well as their health literacy and technological literacy to effectively manage Optune. In addition to the patient's own abilities, the assistance provided by caregivers in applying the patches and other aspects of Optune usage is also important. Potential limitations to the use of Optune will be considered and described in the following.*

*Novocure ansøgning s. 66*

Novocure opdeler faktorerne, der kan påvirke tilgængeligheden af behandling med Novocure i følgende temaer; sprogbarrierer, sundhedskompetencer (*health literacy*), teknologiske kompetencer (*technological literacy*), geografiske begrænsninger, assistance fra omsorgspersoner (*care-givers*), social status og *self-care* og sidst sekundære diagnoser.



---

### **Fagudvalgets vurdering af Tilgængelighed**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af tilgængelighed ifm. Optune.

---

#### **7.2.3.1 Sprogbarrierer**

I forhold til, hvordan sprogbarrierer kan påvirke tilgængeligheden af behandling med Optune beskriver Novocure følgende:

*Lack of proficiency in Danish can pose a barrier to the optimal use of Optune. Effective communication and understanding of the instructions are crucial for patients to properly operate and manage Optune. Language barriers may hinder patients' ability to comprehend important information regarding handling and adverse events amongst others. Users who do not have sufficient Danish abilities may therefore want an interpreter. There are, however, currently no specific agreements in place for providing interpretation services, for example in the consultation with the DSS. Patient materials, however, are available in different languages, and in cases where patients have relatives who can communicate in English or Danish, they can assist in facilitating communication between the patient and the DSS team.*

*Novocure ansøgning s. 67*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Sprogbarrierer**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af mulige sprogbarrierer. Fagudvalget gør opmærksom på, at i og med at Novocure ikke yder tolkebistand, kan kommunikation og sprog have betydning for, at ikke alle patienter kan komme i behandling med Optune, eller ikke kan få det samme udbytte af behandlingen, hvilket vil give ulighed i behandlingen.

---

#### **7.2.3.2 Sundhedskompetencer**

*To enable patients to use Optune, it is important to consider the health literacy of the patient population. Health literacy refers to an individual's ability to access, understand, and effectively use health information and services to make informed decisions about their health. It involves the capacity to read, comprehend, and apply health-related information, as well as the skills to navigate healthcare systems and communicate with healthcare providers. Health literacy is crucial for individuals to be actively engaged in managing their health, making informed decisions, and advocating for their healthcare needs.*

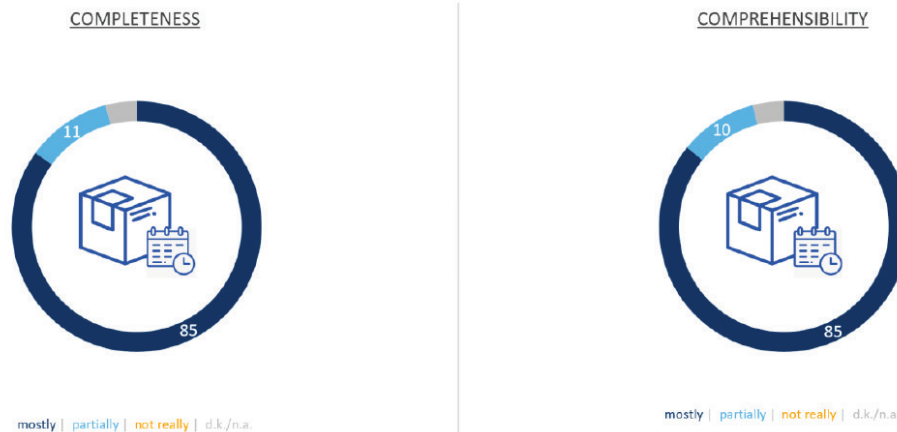


Figure 6.11 Survey 2023 (111). Therapy starters. Base: S1 (n=317). Q: For the therapy, you received a Start-Up Kit from Novocure with various information materials. Was the information in it detailed enough?

The 2023 survey addresses therapy starters' experience with the provided informational material at the beginning of treatment (111). It is not explicitly stated which specific material is being referred to, but it is assumed that patients receive Novocure's patient information and operation manual (62) and instructions for use (47), among other materials.

In Novocure's survey, it is further indicated that 85% of respondents considered the provided information to be mostly comprehensible, while 10% described the information at the beginning of the treatment as partly comprehensible. It is worth noting that despite a large number of respondents, none of them reported experiencing information that was not comprehensible, as can be seen in Figure 6.11. Satisfaction with the informational material given at the beginning of the therapy does not vary significantly with age or gender.

Novocure ansøgning s. 67

---

### **Fagudvalgets vurdering af Sundhedskompetencer**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af sundhedskompetencer.

Fagudvalget bemærker, 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.

---

#### **7.2.3.3 Teknologiske kompetencer**

I forbindelse med besvarelse af, hvorvidt patienter oplever behovet for teknologiske kompetencer, er en barriere, henviser Novocure til følgende figur:

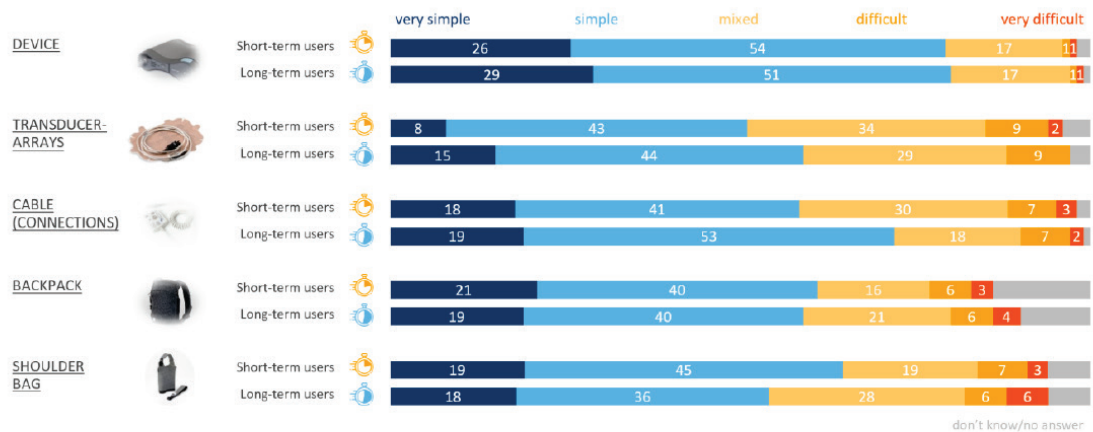


Figure 6.5 Survey 2023 (111). Base: S2 (n=257), S3 (n=140) in percentage. Response to the question “How do you rate the handling of the device, the arrays, and the accessories in daily life?”

Novocure ansøgning s. 59

Af figuren fremgår det, at mellem 18%–45% af de adspurgte patienter oplever, at anvendelsen af det udstyr, der er del af behandlingen med Optune, er udfordrende. I forhold til dette beskriver Novocure i ansøgningen følgende:

*the majority of short-term and long-term users find the handling of therapy materials to be simple, with the arrays being the least simple to handle. Interestingly, long-term users consider the handling of cables and cable connections to be simpler compared to short-term users.*

Novocure ansøgning s. 68

Desuden beskrives det i ansøgning, at Novocure forsøger at imødekomme teknologiske udfordringer på følgende måder:

*Novocure strives to address any challenges users may have with handling therapy materials through close contact between Optune users and the DSS team. The DSS team is well-equipped to handle various technical issues with Optune and can often provide remote assistance via phone or computer-based communication. However, it is important to note that the patient population predominantly consists of elderly patients. In this context, Survey 2022 indicates a general tendency among individuals over the age of 65 to prefer in-person consultations rather than consultations conducted over the phone or computer. Recognizing this need, the DSS team is prepared to accommodate it and will promptly arrange a visit to the patient's location to provide hands-on support as required.*

Novocure ansøgning s. 68

### **Fagudvalgets vurdering af Teknologiske kompetencer**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af behovet for teknologiske kompetencer i forbindelse med brugen af Optune.

#### 7.2.3.4 Geografiske begrænsninger

Vedrørende, hvorvidt behandling med Optune kan begrænses af geografiske faktorer skriver Novocure følgende:

*The geographical location of Optune users does not limit their access to Optune or support from the DSS team. The DSS team supplies 24-hour technical support, is well-equipped to handle various technical challenges, and can often provide remote assistance through phone or computer-based communication. In cases where remote resolution is not possible, the DSS promptly arranges visits to the patient's location to provide hands-on support. Novocure ensures that an adequate number of DSS members are available based on patient volume and geographical distribution, ensuring that patients receive timely assistance regardless of their location. Therefore, geographical barriers do not hinder patients' ability to access Optune treatment and receive the necessary support from the DSS team. Some users may, however, need to wait longer for in-person assistance from the DSS. This could be the case for patients situated on low-populated and hard to get to islands.*

*Novocure ansøgning s. 68*

#### 7.2.3.5 Assistance fra omsorgspersoner (care-givers)

Det beskrives i ansøgningen, at patienterne typisk har behov for assistance til at klargøre og påsætte udstyret, der er nødvendigt for behandling med Optune. I denne henseende skriver Novocure følgende:

*Most patients will need help to prepare their scalps and apply the arrays, and for caregivers (such as relatives, neighbors, friends, etc..) support will likely be needed (14). Patients and their caregivers therefore need training in using the device, scalp preparation, and ensuring the correct placement of the transducer arrays. It is essential to ensure that therapists, caregivers, and patients possess the necessary knowledge and abilities to use Optune appropriately (14,62).*

*Patients and their caregivers will receive comprehensive training and education on the proper use of Optune. Caregivers will participate in training programs along with the patient. The training programs should provide clear instructions on how to use Optune correctly and safely, including guidance on transducer array placement. The simultaneous use of TTFields therapy and chemoradiotherapy can increase dermatological AEs, for which reason patients and caregivers will be educated on dermatological AEs risk, management, and prevention (138). Patients and their caregivers should also receive education on recognizing and managing potential challenges and AEs. These programs can involve one-on-one training sessions, educational materials, interactive workshops, or online resources. The training duration should be sufficient to ensure that both patients and their caregivers have a thorough understanding of Optune usage and feel confident in managing Optune. Patient and caregiver education will be elaborated on further in Chapter 8.*

*Generally, a caregiver is required to effectively manage the device with shaving, application, etc., and not all patients are able to manage the logistics associated (139). In cases where patients do not have available caregivers, additional support may be required. Home nurses and assistants can be involved, although there may be challenges related to their consistent availability, particularly during the initial phase when*

*more patients are starting the treatment. Training sessions conducted by DSSs with home nurses and helpers have proven effective in addressing this issue. If the patient does not have a caregiver who can support them, it will be possible to train a homecare nurse.*

*Novocure ansøgning s. 68-69*

Novocure italesætter, at der kan være udfordringer forbundet med, at patienter har behov for assistance fra andre for at kunne anvende udstyret, men at de forsøger at imødekomme dette behov ved at tilbyde uddannelse til de involverede omsorgspersoner.

---

### **Fagudvalgets vurdering af Geografiske begrænsninger**

Fagudvalget bemærker, at hvis patienter har behov for assistance fra den kommunale hjemmepleje, vil der være et opmærksomhedspunkt i forhold til at kommunerne skal kunne yde den rette understøttelse af patienterne i denne forbindelse.

---

#### **7.2.3.6 Social status og *self-care***

Novocure anerkender i deres ansøgning, at social status og evnen til *self-care* eller egenbehandling typisk kan udgøre en barriere for behandling. Ansøger skriver følgende, når behandlingen med Optune anskues komparativt med standardbehandling med Stupp-regimet:

*However, there does not appear to be any reason to suggest that poor self-care would be a greater barrier to the treatment of glioma grade IV with Optune compared to TMZ alone. Therefore, patients who are unable to manage treatment with Optune may also be unable to manage the current standard treatment.*

*The literature search has not identified any evidence addressing the significance of social status and poor self-care in relation to patients' likelihood of using and benefiting from Optune treatment.*

*Novocure ansøgning s. 69*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Social status og *self-care***

Fagudvalget bemærker, 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, og henviser dermed til, at de to behandlinger er lige krævende ift. tidsforbrug og ressourcer. Fagudvalget er uenig i denne antagelse.

---

#### **7.2.3.7 Sekundære diagnoser**

Novocure beskriver i ansøgningen, at såfremt patienten lider af sekundære diagnose kan det udgøre en udfordring for tilgængeligheden af behandling med Optune. I denne henseende beskriver Novocure følgende:

*There are secondary diagnoses that often exclude patients from receiving Optune treatment. In Stupp et al., patients were excluded from TTFIELDS treatment if they had significant comorbidities that prevented them from receiving maintenance TMZ treatment, such as thrombocytopenia, liver function impairment, significant renal impairment, implanted pacemaker, defibrillator, deep brain stimulator, or documented*

*clinically significant arrhythmia, infratentorial tumor, among others. It should be noted that there are no additional exclusion criteria for TTFIELDS compared to TMZ alone treatment, and TTFIELDS do not increase health inequality due to secondary diagnoses (2).*

Novocure ansøgning s. 69

Ansøger beskriver i ovenstående, at der gælder de samme eksklusionskriterier til behandling med Optune, som der allerede eksisterer ved standard behandling i henhold til Stupp-regimet, så det forventes ikke, at Optune vil forøge uligheden i adgang til behandling som resultat af sekundære diagnoser.

---

#### **Fagudvalgets vurdering af sekundære diagnoser**

Fagudvalget bemærker i ovenstående beskrivelse, at ansøger angiver, at det er de samme eksklusionskriterier, der gør sig gældende for Temozolomid 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 Temozolomid, hvorfor ovenstående sammenligning med standardbehandling ikke er korrekt.

---

### 7.2.4 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Patientperspektivet bliver hovedsageligt belyst vha. reviewet af Regev et al. (2023), samt af brugerundersøgelser foretaget af Novocure selv. Regev et al. er blevet evidenskvalitetsvurderet, og vurderet 'kritisk lav' grundet manglende præsentation af ekskluderede studier, herunder årsag hertil, samt manglende undersøgelse af publikationsbias i de inkluderede studier.

Evidensen, der er anvendt til at besvare patientperspektivet, vurderes af fagudvalget som ikke repræsentativ for patientpopulationen, idet patientpopulationen vurderes til at være mindre sygdomspåvirkede og have en højere sundhedsforståelse end den forventede danske patientpopulation med gliom grad 4, som vil kunne modtage behandling med Optune.

## 7.3 Opsummering og fagudvalgets samlede vurdering

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* (afsnit 7.2.1), 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 *vdr. Uønskede hændelser* (afsnit 7.2.2), 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.

Vedrørende emnet *Tilgængelighed* (Afsnit 7.2.3) 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, og henviser dermed til, at de to behandlinger er lige krævende ift. tidsforbrug og ressourcer. Fagudvalget er uenig i denne antagelse. Fagudvalget bemærker derudover, at ansøger angiver, at det er de samme eksklusionskriterier, der gør sig gældende for Temozolomid 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 Temozolomid, 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 evalueringens designets 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.

# 8

## Organisatoriske implikationer

I dette afsnit belyses, hvordan anvendelsen af Optune påvirker organisationen omkring patienten, herunder hvad implementeringen af Optune vil få af betydning for det behandlingsansvarlige personale ifm. patienternes forløbsbeskrivelse, licensering, service- og driftsaftaler, implementering, oplæring og kvalifikationer, informationer og datahåndtering, forsyningssikkerhed, systemkrav og integration i eksisterende systemer samt forventede produktmodifikationer.

### 8.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for organisatoriske implikationer er baseret på et randomiseret studie, en patienttilfredshedsundersøgelse, interviews med kliniske eksperter og DSS'ere (*device support specialists*), guidelines og brugermanualer, som præsenteres i de følgende afsnit. Nedenstående tabel viser, hvilke data, ansøger har anvendt til sin besvarelse af Organisatoriske Implikationer.



**Tabel 11 – Ansøgers inkluderede litteratur, anvendt til belysning af organisatoriske implikationer**

Reference	Type of study/ type of data	Purpose of the study/ data collection	Context (Year; location; who)	Respondents (number; characteristics)	Comparator
Stupp (2017) (2)	Randomized, open-label phase three trial	To investigate whether TTFields improve the PFS and OS of patients with ndGBM	Multicenter trial (2017; 83 centers in US, Canada, Europe (Austria, Czech Republic, France, Sweden, Germany, Italy, Spain), Israel, and South Korea; Stupp et al. (2017))	Adult patients with ndGBM (695; progression-free after surgery or biopsy, had completed chemotherapy with TMZ, were over 18 years, and had a KPS of $\leq 70$ , as well as satisfactory bone marrow, liver, and renal function)	TMZ alone
Gentilal (2022) (79)	In-silico study, realistic head models	To evaluate the most optimal placement of the Optune transducer arrays	(2022; N/A; Gentilal et al. (2022))	N/A	N/A
Kinzel (2019) (63)	A patient satisfaction survey	To evaluate the impact of the second-generation Optune system on patient satisfaction and compliance, Novocure identified treating physicians and their patients being treated with the first-generation Optune who were willing and able to switch to the second-generation device and agreed to participate in a patient satisfaction survey	(2022; Germany; Kinzel et al. (2019))	Adult patients with ndGBM and rGBM (10; stable disease or no evidence of disease progression, at least one full month using the first-generation device, a KPS of $\leq 70$ , no new seizure activity in the past month prior to enrollment, the ability to operate the device)	TMZ alone
Expert statement (2023) (142)	Interview clinical experts	To assess both the current pathway for patients with ndGBM and the changes that the implementation of Optune could bring based on real-life experience with the device	(2023; Aarhus University Hospital Denmark; Dr. Nikola Mikic)	Neurosurgeon who works within the treatment area (one; neurosurgeon with Optune experience)	TMZ alone
DSS interview (2023) (143)	Interview DSSs	To describe the in-depth experience as a DSS, the patient pathway and the collaboration between Novocure and the healthcare providers	(2023; online meeting; Novocure DSSs)	DSS hired by Novocure who works with Optune (two; experienced DSSs)	TMZ alone
EANO (2021) (41)	EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas in adulthood	To validate the patient pathway without Optune based on guidelines from other countries	(2021; Europe; EANO)	N/A	N/A

*Novocure ansøgning, s. 70*

NCCN (2023) (42)	NCCN guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas in adulthood	To validate the patient pathway with Optune based on guidelines from other countries	(2023; US; NCCN)	N/A	N/A
Novocure_User manual (2022) (144)	User manual new-generation transducer arrays	To describe the expected upcoming modifications of Optune	(2022; N/A; Novocure)	N/A	N/A
Novocure_MyLink (2022)	User manual MyLink	To describe the expected upcoming modifications of Optune	(2022; N/A; Novocure)	N/A	N/A
Novocure_Bag (2023)	User manual convertible bag	To describe the expected upcoming modifications of Optune	(2023; N/A; Novocure)	N/A	N/A
No citation	Confidential information	To elaborate on the requested information formulated in the DHTC's evaluation design	(2023; N/A; Novocure)	N/A	TMZ alone

Table 7.1 Overview of literature and data used to illuminate the organizational implications of implementing Optune in Denmark. DSS, Device Support Specialist; DHTC, Danish Health Technology Council; Dr., Doctor; EANO, European Association of Neuro-Oncology; KPS, Karnofsky performance score; N/A, not applicable; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ndGBM, newly diagnosed glioblastoma multiforme; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTF, tumor-treating fields; TMZ, temozolomide; US, United States.

Novocure ansøgning s. 71

### 8.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Evalueringsdesignets organisatoriske perspektiv lægger ikke op til en ny litteratursøgning, men påkræver, at ansøger beskriver egne procedurer og forhold, hvorfor ansøger primært har anvendt eget materiale, der beskriver dette.

Foruden det tidligere beskrevne studie af Stupp, anvender ansøger supplerende litteratur, herunder in-silico studiet af Gentilal, til at beskrive den mest optimale placering af transducer arrays. Disse studier fremgår af ovenstående tabel.

---

#### **Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier**

Fagudvalget vurderer, at ansøgers litteratursøgning og inkluderede studier er tilstrækkelig, idet emnerne fra evalueringsdesignet besvares fyldestgørende.

---

### 8.1.2 Spørgeskema og interviews

Ansøger har anvendt patienttilfredshedsundersøgelsen af Kinzel (2019) til at besvare dele af det organisatoriske perspektiv, der vedrører kommende produktmodifikationer i afsnittet "8.2.8 Forventede produktmodifikationer". Undersøgelsen adspørger ti tyske brugere af Optune, en måned efter at være overgået til 2. generation af systemet, hvordan de oplever 2. generation af Optune sammenlignet med 1. generation.

Foruden tilfredshedsundersøgelsen anvender ansøger data fra to interviews; Expert statement (2023), som er et interview med en dansk neurokirurg, der bidrager til at vurdere, hvordan anvendelsen og implementeringen af Optune kan påvirke behandlingsforløbet. Ansøger har dog ikke angivet, hvor i ansøgningen, denne ekspertviden anvendes og kommer til udtryk, hvilket gør relevansen og validiteten vanskelig at vurdere.

Til at besvare underafsnittene "8.2.1.4 Patientudannelse i forbindelse med opstart" og "8.2.2.5 Service og support" har ansøger anvendt et interview med to erfarne DSS'ere. Interviewet er foregået online.

---

### **Fagudvalgets vurdering af spørgeskema og interviews**

Fagudvalget vurderer, at ansøgers dataindsamlingsmetode er tilstrækkelig, idet emnerne fra evalueringdesignet besvares fyldestgørende.

---

#### 8.1.2.1 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan data fra ovenstående interviews er analyseret.

---

### **Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse**

Fagudvalget vurderer, at der ikke foreligger metodisk transparens ifm. de to interviews; Expert statement (2023) og DSS interview (2023). Der er således ingen beskrivelse af tid og sted for interview, dokumentation, analysemetode mv.

---

## 8.2 Resultatgennemgang

I nedenstående afsnit præsenteres de væsentlige resultater fra ansøgers besvarelse på emnerne fra evalueringdesignets organisatoriske perspektiv. Der er medtaget udsnit fra ansøgningen. Efter hvert emne præsenteres fagudvalgets vurdering heraf.

### 8.2.1 Forløbsbeskrivelse

Jf. evalueringdesignet, skal ansøger udarbejde en forløbsbeskrivelse, der beskriver behandlingsforløbet fra start til slut for patienter i behandling med Optune. I forløbsbeskrivelsen forventes en beskrivelse af, hvordan behandling med Optune forventes at påvirke standardbehandlingen iht. Stupps behandlingsregime, hvilket billeddiagnostisk materiale, der er nødvendigt for at anvende Optune, og hvordan dette frembringes, hvem, der vurderer en patient egnet til behandling med Optune, hvornår beslutningen om anvendelsen af Optune bør ligge iht. Stupps behandlingsregime, introduktion af patienten til Optune, varetagelse af patientspørgsmål ifm. Optune samt en beskrivelse af eventuelle overlap/snitflader mellem Novocure og de behandlingsansvarlige afdelinger.

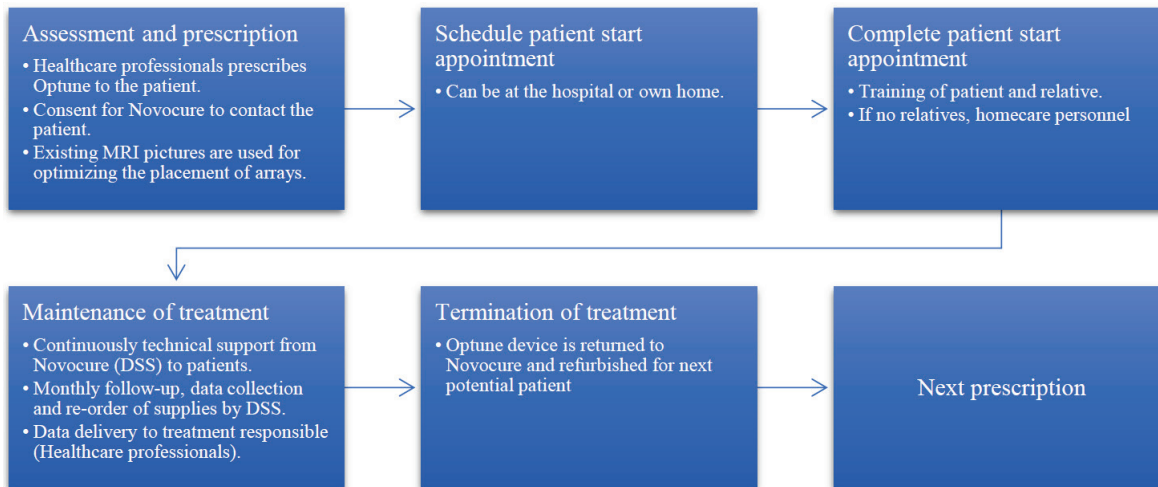
Jf. evalueringdesignet, kan ansøgers besvarelse bero på egne vurderinger, allerede indgåede aftaler samt udkast til kontrakt for service- og driftsaftale. Ansøgers besvarelse ses herunder.

Nedenstående figur er ansøgers illustration af behandlingsforløbet, fra patienten ordineres Optune, til behandlingen ophører. De enkelte trin i figuren er beskrevet efterfølgende. Om figuren skriver ansøger:

*The following description outlines the key steps and processes involved in the treatment pathway for patients receiving Optune (see Figure 7.1). This description entails the entire treatment journey starting from the initial prescription until the treatment is ended no matter the cause. Overall Optune does not alter organizational conditions in the healthcare sector (2,41,42,142).*

*Ansøgningen, s. 71*

**Figur 3 – Illustration af behandlingsforløbet med Optune.** Kopieret fra ansøgningen. Se nedenstående tekst for ansøgers beskrivelse.



*Figure 7.1 Flow diagram of the patient pathway with Optune. Potential Optune candidates are assessed by treatment-responsible healthcare professionals discussing whether the patient should be offered Optune or not. This also includes dialogues with the patient about the potential of Optune. The oncologist prescribes Optune to the patient and consent is gathered for Novocure to contact the patient. Existing MRI pictures are used for optimizing the placement of the transducer arrays. Schedule patients' start appointments which can be at the hospital or their own homes. Complete patients' start appointments including training of patients and relatives. If no relatives, homecare personnel will be involved. The maintenance of treatment includes continuous DSS from Novocure to the patient with monthly follow-up, data collection, and re-order of supplies by DSS. The DSS delivers the data to the treatment responsible (oncology department). At the termination of treatment, the Optune device is returned to Novocure and refurbished for the next potential patient.*

Novocure ansøgning s. 72

### 8.2.1.1 Vurdering af egnethed og igangsættelse af behandling

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvem der vurderer patienten egnet til behandling med Optune, herunder om det er en beslutning, der træffes mellem patient og det behandlingsansvarlige personale, eller om repræsentanter fra Novocure er med til at foretage vurderingen.

*Healthcare professionals responsible for the patient's treatment assess whether patients are eligible for Optune as a potential treatment option. The decision to initiate and establish treatment with Optune must align with Stupp's treatment regimen. This assessment involves dialogues with the patient regarding the potential benefits and considerations of Optune therapy. If Optune is deemed appropriate, the oncologist prescribes it to the patient, and consent is obtained for Novocure to contact the patient.*

Novocure ansøgning, s. 72

*The eligibility assessment for Optune therapy is a collaborative decision between the patient and the prescribing doctor. Factors such as the patient's medical history, tumor characteristics, and treatment goals are considered. The decision to initiate Optune treatment must align with the prescribed timeline and therapeutic milestones defined in Stupp's protocol (2). Once Optune has been prescribed, the hospital or healthcare professionals do not provide direct support for using Optune; this responsibility is with the patient together with the Optune support system. The prescriber sends an 'Indication Form', the latest MRI, and the Physician's letter to the Intake Coordinator [...] Optune therapy is ideally integrated into the patient's overall*

*treatment plan, adhering to the prescribed timeline and therapeutic milestones defined in Stupp's protocol. This ensures that Optune is utilized at the appropriate stages of the treatment course to maximize its potential benefits. The treatment duration is determined by the clinician in close collaboration with the patients.*

*Novocure ansøgning, s 73*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Vurdering af egnethed og igangsættelse af behandling**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan patienten vurderes egnet og behandlingen med Optune igangsættes.

---

#### **8.2.1.2 Påvirkning af standardbehandling og frembringelse af billeddiagnostisk materiale**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringdesignets spørgsmål vedr., hvordan anvendelse af Optune forventes at påvirke standardbehandlingen iht. Stupps behandlingsregime, samt hvilket billeddiagnostisk materiale, der er nødvendigt for anvendelsen af Optune, og om dette forventes frembragt i forbindelse med Stupps behandlingsregime. Dernæst efterspørges en redegørelse for, hvordan billeddiagnostisk materiale frembringes, samt hvem der dækker udgifterne hertil.

*Optune treatment is expected to supplement the standard treatment regimen, TMZ, according to Stupp's 2015 protocol for managing patients with GBM (106). Although Stupp's regimen may not explicitly require additional imaging material, it is necessary for accurate targeting of the tumor site and optimizing treatment delivery. The required imaging material is typically obtained through routine MRI examinations conducted as part of the patient's standard follow-up protocol after surgery, therefore, there will be no additional costs or resource use associated with this.*

*Novocure ansøgning, s 72-73*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Påvirkning af standardbehandling og frembringelse af billeddiagnostisk materiale**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan Optune påvirker standardbehandlingen ifølge Stupps regimet samt hvordan billeddiagnostisk materiale frembringes i forbindelse med behandlingen.

---

#### **8.2.1.3 Analyse af billeddiagnostisk materiale og placering af enhed**

I dette afsnit supplerer ansøger ovenstående afsnit vedr. billediagnostisk materiale ved at specificere, hvem, der definerer den optimale placering af transducer arrays, ved brug af eksisterende MR-skanninger.

*At Novocure, a certified and specialized neuroradiologist, who is employed by Novocure, reviews the patient's medical records, including the imaging materials. Based on the imaging materials scan, the specialized radiologist determines the optimal placement of the transducer arrays on the patient's scalp, which should be placed at least one cm apart from each other (79). This information is then communicated to the appointed DSS who collaborates with the oncologist to schedule the start of*

*Optune treatment, either at the patient's home or hospital. All necessary equipment is delivered directly to the patient's preferred location either at home or to the hospital.*

*Novocure ansøgning, s. 73*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Analyse af billeddiagnostisk materiale og placering af enhed**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan billeddiagnostisk materiale analyseres og transducer arrays placeres.

---

#### **8.2.1.4 Patientuddannelse i forbindelse med opstart**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvor og hvordan patienten introduceres til brugen af Optune samt af hvem.

*Patients and their caregivers receive comprehensive training and education on the proper use of Optune. This training is typically conducted at treatment facilities and may involve healthcare professionals experienced in Optune therapy or DSSs. These professionals, including nurses and clinicians, provide detailed instructions on Optune application, maintenance, and other relevant aspects (143). Patient compliance and proficiency in using Optune are crucial for optimizing treatment outcomes. [...]*

*The patient will only have a single point of contact to Novocure, the dedicated DSS. At the first visit, the DSS will train the patient and the caregiver in how to use Optune and place the arrays. The ideal place for the first visit is the home of the patient. Simply because the patient is home in his/her comfort zone, here is no time pressure getting everything done in a hurry and the DSS may have the opportunity to help the patient where to place the equipment as power cords nearby relevant power outlet in bed-room and living room, as well as handle, where to store arrays and charge batteries at home.*

*The DSS's second visit will normally take place three to four days after the first visit. The primary aim of this visit is to support changing the arrays. If the patient is confident in managing Optune, there will normally be scheduled a DSS visit monthly – and in cases where the patient is uncertain about the management with Optune, the DSS will visit the patient with a much higher frequency, always adapted to the individual needs of each patient.*

*Novocure ansøgning, s. 73-74*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Patientuddannelse i forbindelse med opstart**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan patienterne uddannes i brugen af Optune i forbindelse med påbegyndt behandling.

---

#### **8.2.1.5 Patientsupport**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvem der varetager løbende spørgsmål og udfordringer, patienten måtte have med teknologien mv.



*Patients have access to a dedicated support system to address any questions, challenges, or technical issues they may encounter during their Optune treatment. This support system may involve healthcare professionals at the treatment facility, representatives from Novocure, or a combination of both. The patient continues already planned follow-up meetings and interactions with healthcare professionals. Regular follow-up appointments will be scheduled to monitor treatment progress, assess device functionality, and address any concerns or difficulties faced by the patient. If the patient does not have a caregiver who can support them, it will be possible to train a homecare nurse. Throughout the treatment pathway, the patient continues to engage in planned follow-up meetings and interactions with healthcare professionals to ensure comprehensive care and ongoing evaluation of their treatment progress.*

*Trained medical providers or Novocure's DSSs may initially assist with fitting the Optune to the patient's scalp. Optune does not require regular maintenance, and Novocure provides a troubleshooting guide with each device and 24-hour technical telephone support.*

*Novocure ansøgning, s. 74*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Patientsupport**

Fagudvalget bemærker, at selvom der lægges op til, at det er DSS'en, der skal varetage alle patientens spørgsmål til Optune, er der risiko for, at patienters spørgsmål i stedet rettes mod hospitalspersonalet, som patienten er mere velkendt med, og at dette kan medføre en opgaveglidning fra Novocure til de behandlingsansvarlige hospitaler.

Omvendt vurderer fagudvalget også, at der er risiko for, at patientens spørgsmål, der burde henvendes til den behandlingsansvarlige kliniker, i stedet bliver stillet til DSS'eren fra Novocure, som ikke er fagligt i stand til at svare herpå.

---

#### **8.2.1.6 Samarbejde og overlap mellem Novocure og de behandlingsansvarlige afdelinger**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringdesignets spørgsmål vedr. om, hvorvidt og hvor der er snitflader eller overlap mellem Novocure og de behandlingsansvarlige afdelinger, i relation til behandlingen af patienten med Optune.

*The collaboration and coordination between Novocure and the departments responsible for patient treatment play a crucial role in the effective utilization of Optune therapy. While there may be areas of intersection or overlap between the two entities, their primary focus lies in ensuring the optimal treatment of patients using Optune. The coordination primarily involves the initiation and ongoing management of the patient's treatment journey. At the start of the treatment, relevant information about the patient is shared between Novocure and the responsible departments. This exchange of information facilitates a comprehensive understanding of the patient's condition and treatment plan.*

*Throughout the treatment duration, regular communication is maintained, primarily through the submission of usage reports. Every four weeks, Novocure provides a detailed usage report to the treating doctor. This report serves as a valuable tool for the doctor to assess the patient's compliance with Optune therapy. By reviewing the*

report, the doctor can determine whether the patient is adhering to the recommended treatment regimen.

*In addition to monitoring compliance, the management of potential side effects is an important aspect of the collaboration. One AE that may arise is skin problems associated with the use of Optune. In such cases, Novocure and the responsible departments work together to provide guidance and support in managing these issues. By sharing expertise and implementing appropriate measures, they ensure that any skin problems are effectively addressed and managed throughout the treatment process.*

*Novocure ansøgning, s. 74*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Samarbejde og overlap mellem Novocure og de behandlingsansvarlige afdelinger**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af samarbejde og overlap mellem Novocure og de behandlingsansvarlige afdelinger.

---

#### **8.2.1.7 Afrapportering og afslutning af behandling**

I forbindelse med forløbsbeskrivelsen, beskriver ansøger i det nedenstående, hvordan den behandlingsansvarlige afdeling modtager månedlige rapporter for patienternes brug af Optune, samt hvad der sker, når en behandling afsluttes.

*Regular reports on time on Optune for the patient on a daily basis with an average for the period are provided to the oncologist on a monthly basis. It is important to note that these reports do not monitor treatment progress and clinical response. In the event that the decision is made to discontinue Optune treatment, the oncologist notifies the DSSs, and the equipment is collected and returned to Novocure.*

*Novocure ansøgning, s. 75*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Afrapportering og afslutning af behandling**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af afrapportering og afslutning af behandlingsforløbet.

---

### **Fagudvalgets øvrige kommentarer til Forløbsbeskrivelsen**

Fagudvalget bemærker, at ansøger ikke har inkluderet en besvarelse af, hvor stor en andel af patienterne i behandling med Optune, der forventes at have behov for hjemmesygepleje og/eller hjemmehjælp, foranlediget af brugen af Optune (f.eks. til barbering og skift af transducer arrays) samt tidsforbruget, der forventes i denne periode.



## 8.2.2 Licensering, service- og driftsaftaler

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger beskrive, i det omfang det er muligt, indholdet af den forventede service- og driftsaftale, og herunder beskrive bindingsperioder, om ansøger forbeholder sig retten til ikke at indgå kontrakt med særlige patientgrupper, forhold vedr. levering af udstyr, levering af service- og supportydelser og om aftalen inkluderer tolkebistand.

Jf. evalueringsdesignet kan ansøgers besvarelse bero på egne vurderinger, allerede indgåede aftaler samt udkast til kontrakt for service- og driftsaftale. Ansøgers besvarelse ses herunder.

### 8.2.2.1 Prismodel for køb af Optune

I dette afsnit beskriver ansøger prismodellen for, hvad en leasingaftale med Novocure indeholder.

*The pricing model for Optune follows a licensing agreement structure. The leasing price for Optune encompasses various components, including equipment, technical support, maintenance, and software updates. The specific terms and pricing details are clearly outlined in the service and operating agreement established between Novocure and the healthcare provider. The service and operating agreement outlines important aspects such as the duration of the leasing period, associated costs, payment terms, and any additional services or features included in the agreement. It is imperative for the applicant to provide precise information regarding the leasing price and to clarify whether software updates are included in the agreement.*

*In terms of invoicing, billing is typically carried out at the commencement of each treatment period, which spans a duration of one month. This ensures a consistent and transparent billing process for the healthcare provider.*

*Regarding imaging requirements, the prescription of Optune does not necessitate any additional imaging such as MRI scans. Therefore, there are no extra imaging costs associated with the usage of Optune, providing a streamlined and cost-effective treatment option for patients.*

*Novocure ansøgning, s. 76-77*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Prismodel for køb af Optune**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af prismodel for køb af Optune.

---

### 8.2.2.2 Bindingsperiode

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. bindingsperioder i forbindelse med kontraktindgåelse, herunder om der lægges op til en bindingsperiode for patienter ved igangsættelse af brug eller ved afslutning af behandling (opsigelsesperiode).

*There is no binding period for the Optune treatment. However, the payment schedule follows a monthly cycle, whereby payments are made at regular intervals. It is important to note that in the event of termination before the completion of a monthly payment cycle, there will be no refund for the remaining weeks or days between termination and the next scheduled payment.*

### **Fagudvalgets vurdering af Bindingsperiode**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvorvidt der er bindingsperiode i forbindelse med kontraktindgåelse.

---

#### **8.2.2.3 Kontraktuelle overvejelser**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringdesignets spørgsmål vedr., hvorvidt Novocure forbeholder sig retten til ikke at indgå kontrakt på patienter, eller at opsige kontrakter.

*Novocure does not reserve the right to refuse to enter contracts with patients or terminate contracts based solely on the doctor's decision, even if the tumor is located outside the indication area as seen in the MRI scan. While Novocure informs healthcare professionals about such cases, the company does not refuse treatment. A specific case in Sweden exemplifies this practice, where a patient was still provided with treatment despite the tumor being located outside the indicated area.*

Novocure ansøgning, s. 77

---

### **Fagudvalgets vurdering af Kontraktuelle overvejelser**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, at Novocure ikke forbeholder sig retten til ikke at indgå kontrakt med visse patienter eller at opsige indgåede kontrakter.

---

#### **8.2.2.4 Levering af udstyr**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringdesignets spørgsmål vedr., hvordan patienten får adgang til udstyr, herunder engangsudstyr (f.eks. transducer arrays), under sin behandling (f.eks. om udstyret fremsendes eller patienten selv skal hente det), herunder om der i aftalen lægges op til maksimummer for patientens brug.

*The delivery of equipment to the patient during the treatment period is handled as follows. All equipment, including disposable items like transducer arrays, is sent directly to the patient's home. Reorders of transducer arrays are also delivered to the patient's home. There are no restrictions on the consumption of equipment, allowing patients to change the arrays more frequently than approximately three times a week, if necessary. In addition, if the patient requires additional equipment such as extra chargers or equipment for a holiday home, Novocure provides these items free of charge. Novocure also facilitates the exchange or replacement of equipment as needed, ensuring that patients have access to functional and appropriate equipment. Importantly, all these services are provided at no extra cost to the patient.*

Novocure ansøgning, s. 77

---

### **Fagudvalgets vurdering af Levering af udstyr**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af levering af udstyr til patienten.

---

#### **8.2.2.5 Service og support**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvem, der varetager serviceopgaver, support, opdateringer mv. samt det forventede uddannelsesniveau af dette personale. I denne forbindelse skal ansøger beskrive, hvordan patienten får teknisk support ved eventuelle nedbrud, udfordringer eller spørgsmål til teknologien, hvordan dette forventes imødekommet og i hvilket omfang/tidsrum, dette kan lade sig gøre ift. den forventede service- og driftsaftale. Dernæst skal ansøger beskrive, om aftalen inkluderer tolkebistand, for så vidt dette er nødvendigt for Optune-brugeren.

*Service and support for the Optune system are handled by Novocure's dedicated team of DSSs. These specialists are trained in the technical aspects of the equipment and are responsible for providing assistance, support, and updates to patients. The DSS team operates on a 24/7 basis, ensuring that patients, caregivers, and therapists can reach out for help via phone or text whenever needed (143). The DSS team is equipped to address various technical challenges and can often provide remote assistance over the phone or through computer-based communication. If a situation cannot be resolved re-motely, the DSS will promptly arrange a visit to the patient's location to provide hands-on support. Novocure ensures an appropriate number of DSS members based on the patient volume and geographical distribution, ensuring that patients receive timely assistance regardless of their location.*

*Each patient will generally be allocated one specific DSS (with reservation for personnel changes and vacations etc) as a single point of contact for any device related support, training, and questions. Regarding interpretation assistance, currently, there are no specific agreements in place for providing interpretation services. However, patient materials are available in different languages, and in cases where patients have relatives who can communicate in English or Danish, they can assist in facilitating communication between the patient and the DSS team (143). Novocure remains committed to addressing the needs of patients and exploring options for interpretation assistance, if required, on a case-by-case basis.*

*Novocure ansøgning, s. 77*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Service og support**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af service og support.

Fagudvalget bemærker, at Novocure ikke stiller tolkebistand til rådighed. Det vurderes dermed, at der er inkongruens imellem Novocures tidligere garanti om ikke at afvise patienter, og at alle patienter kan komme i behandling med Optune, når patienter, der hverken taler dansk eller engelsk, ikke vil kunne kommunikere med personalet fra Novocure i forbindelse med oplæring, problemer med udstyr mv.

---

## 8.2.3 Implementering, oplæring og kvalifikationer

Jf. evalueringsdesignet, bedes ansøger forholde sig til, om anvendelsen af Optune kræver særlige kvalifikationer (viden eller færdigheder) hos det behandlingsansvarlige personale. Dernæst beskrives hvilket kompetenceløft, der er nødvendigt blandt behandlere og patienter for, at de kan anvende Optune hensigtsmæssigt. Dernæst beskrives, hvordan denne oplæring forventes at forløbe, herunder tidsforbrug, om ydelsen leveres af leverandøren og eventuelle leveringsbetingelser. Ansøgers besvarelse ses herunder.

### 8.2.3.1 Oplæring af sundhedsprofessionelle

I dette afsnit beskriver ansøger, hvilket personale, Novocure forventer bør oplæres i brugen af Novocure, samt hvordan denne oplæring vil foregå.

*Healthcare staff involvement in Optune treatment primarily revolves around reviewing the usage report and potentially issuing prescriptions for managing skin problems. To ensure optimal patient care, it is essential that all healthcare personnel involved in Optune treatment be certified. Certification entails undergoing training provided by the Medical Director, covering general information on Optune's efficacy, AEs, and technical training conducted by a representative familiar with the Optune system.*

*For healthcare professionals directly involved in Optune treatment, such as oncologists, neurosurgeons, and other staff in oncology departments, specific upskilling is necessary. This includes gaining a comprehensive understanding of Optune's mechanism of action, device operation, treatment guidelines, and patient monitoring procedures. Additionally, nursing staff under municipal auspices who may be involved in patient care should receive minimum upskilling to adequately support Optune treatment.*

*Training sessions for healthcare professionals can include in-depth seminars, workshops, or online modules conducted by Novocure or authorized training partners. These programs should cover the scientific background of Optune, treatment protocols, device handling, troubleshooting, AE management, patient monitoring, and updates on Optune technology. The duration and frequency of follow-up courses should be clearly specified, considering the dynamic nature of the field and the need for ongoing professional development.*

*Novocure ansøgning, s. 78*

### Proces for certificering af sundhedsprofessionelle

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvordan det behandlingsansvarlige personale opnår certificering i Optune.

*Novocure determines any user training needed to ensure specific performance and safe use of the medical device. Novocure, therefore, conducts so-called certification training for healthcare professionals (physicians and nurses) as described below:*

*Certification training provides a forum for healthcare staff to receive information about Optune and allows them to ask/clarify any open questions they may have. Certification can take place in a medical practice/hospital or similar, but alternatively, can be conducted online. A typical certification lasts about one hour, depending on the extent of questions and discussions with healthcare professionals about Optune, which always takes place at the end of the certification process to ensure that healthcare*

professionals are informed about the most important aspects of the therapy. Certification of the Treatment site and the healthcare professional is conducted by Novocure (=certifier). The content of each certification is described below.

On certification day: Certifier hands out the „certification attendees list” to healthcare professionals, which is later sent back to Novocure. In the case of online certifications, the document is sent to the physicians via e-mail (and later returned to Novocure) to make sure that all data about the treatment site and healthcare professional are valid. The actual certification training contains the following topics and materials:

- PowerPoint presentation containing information about Optune indications, clinical trial data, safety, and the prescription process. A link to the most recent Optune user manual is also provided.
- During and after the presentation, questions asked by healthcare professionals about the treatment or Optune device will be clarified.
- In the case of online certification, software that allows sharing of computer screens and conversations between Novocure representatives and healthcare professionals is used. Thus, healthcare professionals can see and hear the presentation and ask questions about Optune.

Novocure ansøgning, s. 78

---

### **Fagudvalgets vurdering af Oplæring af sundhedsprofessionelle**

Fagudvalget bemærker, at ansøger har forventninger til, hvordan oplæring og certificering af behandlingsansvarligt personale bør foregå. I praksis er det modtageren af ydelsen, der skal bestemme, hvordan eventuel oplæring skal foregå, i dette tilfælde de behandlingsansvarlige sundhedsprofessionelle, 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 forholdsvis lille patientpopulation.

---

#### **8.2.3.2 Patientoplæring**

I dette afsnit beskriver ansøger, hvordan patientoplæringen i Optune foregår.

*Patients undergoing Optune therapy require comprehensive training to actively participate in their treatment. The patient training programs aim to provide clear and detailed instructions on the correct and safe usage of Optune, including proper transducer array placement. Additionally, patients should receive education on identifying and managing potential challenges that may arise during treatment.*

*These training programs are tailored to meet the specific needs of patients and can encompass various approaches, such as one-on-one training sessions, educational materials, interactive workshops, or online resources. The duration of the training is designed to ensure that patients gain a thorough understanding of Optune usage and feel confident in independently managing their treatment. Regarding training for practitioners and patients, the expected time consumption per patient, relatives, and healthcare staff is as follows:*

- *Initial Patient Training (Start): Approximately three hours.*
- *Enhanced Training 1: Follow-up call on the next day, lasting approximately ten minutes.*
- *Enhanced Training 2: DSS visit during the first shift, lasting one and a half to two hours.*
- *Enhanced Training 3: DSS visit 14 days after treatment initiation, reviewing log files and providing explanations. Monthly visits for regular downloads are scheduled thereafter, with additional visits as needed.*

*During these visits, the DSS performs various tasks such as checking the equipment, ensuring proper battery charging, ordering necessary equipment, and assisting with the return of used arrays by arranging a pickup.*

*Novocure ansøgning, s. 79*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Patientoplæring**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan patientoplæringen forventes at foregå.

---

## **8.2.4 Informationer og datahåndtering**

Jf. evalueringsdesignet, bedes ansøger beskrive de gældende forhold vedrørende hvilke data, der indsamles og deles, herunder håndtering ift. GDPR, ejerskabsforhold ift. Data, forhold vedr. data-overførsel og opbevaring, eventuelle meromkostninger forbundet med datadeling, datasikkerhed samt integration til eksisterende, offentlige systemer. Ansøgers besvarelse ses herunder.

### **8.2.4.1 Dataindsamling og -deling**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr. hvilke data, der indsamles og deles, herunder personlige data - og hvordan disse håndteres iht. GDPR.

*Optune treatment involves the collection of various data, including personal data, to ensure effective patient care and treatment monitoring. Personal data may include patient demographics, medical history, treatment progress, and device usage information. Novocure and the personnel responsible for processing this data adhere to the GDPR guidelines, ensuring that the collection and handling of personal data complies with relevant privacy laws and regulations. Patient consent is obtained prior to the collection and sharing of their personal data.*

*Novocure ansøgning, s. 79*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Dataindsamling og -deling**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan data indsamles og deles.

---

#### 8.2.4.2 Ejerskabsforhold i forhold til data

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvordan ejerskabsforholdene er ift. data.

*The ownership of data collected during Optune treatment remains with the patient, as it pertains to their personal medical information. Novocure acts as a custodian of this data and processes it on behalf of the patient and the healthcare professionals involved in their treatment. The patient retains control over their data and can exercise their rights regarding data access, rectification, erasure, and restriction as outlined in the GDPR.*

*Novocure ansøgning, s. 79*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Ejerskabsforhold i forhold til data**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af ejerskabsforholdene ift. data.

---

#### 8.2.4.3 Dataoverførsel og -opbevaring

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvordan dataoverførsel og opbevaring foregår, herunder tidsrammen for opbevaring af data.

*Data transfer between Novocure and the personnel responsible for processing occurs securely and in compliance with data protection regulations. Data is typically transferred using secured databases or cloud-based systems with appropriate access controls. The time frame for data storage is determined by regulatory requirements and medical best practices, ensuring data availability for treatment monitoring, research, and potential follow-up purposes. Data retention periods are defined and communicated to patients, reflecting legal obligations and the specific context of Optune treatment.*

*Novocure ansøgning, s. 80*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af dataoverførsel og -opbevaring.

Fagudvalget bemærker, 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).

---

#### 8.2.4.4 Meromkostning forbundet med datadeling

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvorvidt der er meromkostninger for køber forbundet med udlevering af data mellem Novocure og behandlingsansvarligt personale.

*The provision or sharing of data between Novocure and the personnel responsible for processing does not incur additional costs. Data handling and transfer are*

*considered integral components of Optune treatment and are covered by the overall treatment cost.*

*Novocure ansøgning, s. 80*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Meromkostning forbundet med datadeling**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, at datadeling ikke er forbundet med en meromkostning.

---

#### **8.2.4.5 Datasikkerhed**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringdesignets spørgsmål vedr. hvordan Novocure forholder sig til datasikkerhed.

*Data security is of utmost importance in Optune treatment. Novocure implements robust measures to safeguard data against unauthorized access, loss, or alteration. These measures include secure data transmission, encryption protocols, access controls, regular system audits, and adherence to industry best practices in information security. Patient data is handled in a confidential manner, ensuring that privacy and security requirements are met throughout the treatment process.*

*Novocure ansøgning, s. 80*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Datasikkerhed**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af datasikkerhed.

---

#### **8.2.5 Integration i eksisterende offentlige systemer**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringdesignets spørgsmål vedr., hvordan integrationen til de eksisterende offentlige systemer forventes at foregå, samt deling af data med behandlingsansvarlige klinikere.

*Optune treatment can be integrated into existing public healthcare systems, allowing seamless sharing of relevant treatment data with clinicians responsible for patient care which will be further elaborated in Section 7.2.6. The sharing of data ensures effective coordination between healthcare providers and enables comprehensive treatment monitoring and evaluation. Data sharing is carried out in compliance with applicable laws and regulations, ensuring patient privacy and confidentiality.*

*Novocure ansøgning, s. 80*



---

### **Fagudvalgets vurdering af Integration i eksisterende offentlige systemer**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, at Optune kan integreres i de eksisterende offentlige IT-systemer.

---

## **8.2.6 Forsyningssikkerhed**

Jf. evalueringsdesignet, bedes ansøger forsikre, at patienter, jf. driftsaftalen, altid får leveret kompatible produktenheder. Dernæst bedes ansøger beskrive, hvordan det sikres, at der er tilstrækkeligt apparatur og mandskab til rådighed til at give alle relevante patienter behandling med Optune, og om der er begrænsninger i forhold til leverance og behandling af patienter, f.eks. ved bopæl på ikke-brofaste øer mv. Ansøgers besvarelse ses herunder.

### **8.2.6.1 Pålidelig levering af Optune-leverancer**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvordan Novocure sikrer, at der kan leveres kompatible produktenheder, herunder både selve Optune-enheden samt transducer arrays og andet materiale, der er nødvendigt for anvendelsen af Optune.

*To ensure a consistent and reliable supply of Optune equipment, a comprehensive logistics system is established. Novocure, as the provider of Optune, maintains strategic partnerships with suppliers and manufacturers to meet the demand for equipment. Through careful planning and forecasting, inventory levels are regularly monitored to prevent stockouts and ensure timely equipment delivery. Novocure maintains a robust distribution network to promptly deliver Optune equipment to treatment sites, hospitals, and patients' homes.*

*Novocure ansøgning, s. 80*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Pålidelig levering af Optune-leverancer**

Fagudvalget udtrykker 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 forsyningssikkerheden.

---

### **8.2.6.2 Kvalitetssikring**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvordan Novocure sikrer, at kvaliteten af de leverede produkter lever op til det, der er specificeret i service- og driftsaftalen.

*Maintaining the specified quality of Optune product units is of utmost importance. Novocure adheres to strict quality control measures throughout the manufacturing process to ensure that the equipment meets the required standards. Quality checks, inspections, and adherence to regulatory guidelines are implemented to guarantee the consistent performance and reliability of Optune devices. Regular quality audits and feedback mechanisms help identify and address any potential issues promptly.*

*Novocure ansøgning, s. 81*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Kvalitetssikring**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan Novocure sikrer en høj produktkvalitet.

---

#### **8.2.6.3 Tilgængelighed af personale**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvordan det sikres, at der er tilstrækkeligt personale til rådighed til behandling af alle relevante patienter.

*Sufficient personnel with the necessary expertise are essential to support the treatment of all relevant patients. Novocure ensures an adequate number of qualified personnel, such as DSS, who are responsible for providing technical support, training, and follow-up assistance to patients. The availability and allocation of DSS personnel are carefully managed to meet patient needs, considering factors such as treatment volume, geographical distribution, and patient-specific requirements (143). Novocure maintains a competent and trained workforce, enabling effective patient support throughout the treatment journey.*

*Novocure ansøgning, s. 81*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Tilgængelighed af personale**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af tilgængelighed af personale.

---

#### **8.2.6.4 Begrænsninger ved forsyning og behandling**

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvorvidt der er begrænsninger ift. Leverance og behandling af patienter, f.eks. ved bopæl på ikke-brofaste øer mv.

*In situations where patients reside in locations with delivery or treatment restrictions, such as non-landing islands or remote areas, special arrangements are made to ensure continuity of care. Therefore, Optune therapy can be made available to patients regardless of their geographical location, ensuring equitable access to treatment across different regions. Novocure collaborates with relevant stakeholders, including healthcare providers, logistics partners, and local authorities, to develop tailored solutions. These solutions may involve alternative delivery methods, such as coordination with local ship-ping providers or establishing dedicated pick-up points. Additionally, remote support systems, including telemedicine and virtual consultations, can be utilized to overcome geographical barriers and provide necessary assistance to patients in restricted areas.*

*Novocure ansøgning, s. 81*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Begrænsninger ved forsyning og behandling**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af begrænsninger ved forsyning og personale.

---

## 8.2.7 Systemkrav og integration i eksisterende systemer

Jf. evalueringsdesignet, bedes ansøger angive hvordan data fra Optune integreres i eksisterende IT-systemer samt eventuelle kompatibilitetsproblemer heraf og hvordan disse imødekommes. Dernæst bedes ansøger angive, om softwareopdateringer er inkluderet i leasingaftalen og prisen. Ansøgers besvarelse er gengivet herunder:

### 8.2.7.1 Integration i eksisterende IT-systemer

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvorvidt Optune kan integreres i eksisterende offentlige IT-systemer og anvendes i samspil med allerede anvendt teknologi i sundhedssektoren (såsom firewalls, elektroniske patientjournaler, up- og downloadproblematikker mv.).

*Optune data can be integrated into existing IT systems within the healthcare sector, allowing for seamless data exchange and integration with other technology platforms. Novocure provides compatible interfaces that enable the integration of Optune data with various IT systems, including electronic patient records, data management systems, and healthcare analytics platforms. These integrations facilitate the flow of relevant patient information, treatment data, and clinical outcomes, enhancing the overall efficiency and effectiveness of patient care.*

*Novocure ansøgning, s. 81*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Integration i eksisterende IT-systemer**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af IT-integration og samspil med eksisterende IT-systemer.

### 8.2.7.2 Kompatibilitet og tekniske problemer

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., hvordan kompatibilitetsproblemer og tekniske problemer håndteres.

*When integrating Optune data with existing IT systems, compatibility issues may arise due to variations in technology, data formats, security protocols, and network configurations. Novocure acknowledges these potential challenges and works closely with healthcare providers to address them effectively. Compatibility assessments are conducted to identify any technical gaps and develop appropriate solutions. Novocure's technical support team collaborates with IT professionals to ensure seamless integration, addressing issues such as firewall configurations, data upload and download mechanisms, and data format conversions.*

*Novocure ansøgning, s. 81*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Kompatibilitet og tekniske problemer**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvordan Novocure forventer at håndtere kompatibilitetsproblemer og tekniske problemer.

### 8.2.7.3 Softwareopdateringer og serviceaftaler

I dette afsnit besvarer ansøger evalueringsdesignets spørgsmål vedr., om softwareopdateringer er inkluderet i service- og driftsaftalen, og dermed også den leasingpris, som ansøgningen beror på.

*To maintain optimal system performance and ensure the latest features and enhancements, Novocure provides software updates as part of the service and operating agreement. These updates may include improvements in device functionality, user interface enhancements, and security patches. The frequency and nature of software updates are outlined in the agreement to keep the Optune system up to date and aligned with evolving technological standards and regulatory requirements. The cost of software updates and their inclusion in the leasing price should be specified in the service and operating agreement.*

*Novocure ansøgning, s. 81*

---

#### **Fagudvalgets vurdering af Softwareopdateringer og servicesftaler**

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af, hvorvidt softwareopdateringer er inkluderet i driftsaftalen.

---

### 8.2.8 Forventede produktmodifikationer

Jf. evalueringsdesignet bedes ansøger angive fremtidige eller forventede produktmodifikationer, samt hvorledes disse forventes at påvirke effekten, sikkerheden, prisen, omkostningseffektiviteten, brugervenligheden, tilgængeligheden mv. af Optune, samt hvordan behandlingsansvarligt personale inddrages i eventuelle ændringer. Nedenfor ses ansøgers besvarelse heraf:

*Expected product modifications aim to enhance the user-experience of Optune, making it easier for both healthcare professionals and patients to operate and manage the device. This could include improvements in the user interface, training materials, or support resources. The expected modifications should be discussed in terms of how they will enhance the user experience and ensure the widespread availability of Optune, making it accessible to a larger patient population.*

*Novocure ansøgning, s. 81*

I de følgende tre afsnit beskriver ansøger de kommende produktmodifikationer for Optune, hhv. *new-generation transducer arrays*, *MyLink* og *new-generation convertible bag*.

#### 8.2.8.1 New-generation transducer arrays

*Patients have reported skin irritations and expressed dissatisfaction with the practicality of the current transducer arrays used with Optune (see Chapter 6) (63). In response to these concerns, Novocure is actively developing a new generation of transducer arrays to address these issues. The newer generation array has been developed and is now available in certain markets. [...] The new polymer-based array, which was designed to be more flexible, 50% thinner, and more than 30% lighter compared to the standard array (144,146). Due to the mechanism of action, the longer Optune is worn throughout the day, the higher the probability of successful treatment (124). Previous device user-experience enhancements have resulted in improved patient use. In a German monitoring study of ten GBM patients, transferring*

*from the first-generation Optune system (6 lbs. or 2.7 kg) to the second-generation Optune system (2.7 lbs. or 1.2 kg) resulted in an increase in  $\geq 75\%$  usage time during the first month of transition (from seven to nine patients).*

*Novocure ansøgning, s. 82*

### 8.2.8.2 MyLink

*Another expected upgrade and modification of the Optune setup is MyLink. MyLink is a wireless communication device designed to enhance the functionality of the Optune system. It enables real-time data transmission between the patient's Optune device and the healthcare provider, offering several potential benefits and improving the overall treatment experience. One of the key advantages of MyLink is its ability to simplify data collection from the Optune electric field generator. Another advantage which should be highlighted is the ability for the DSS to troubleshoot the device remotely, which is especially useful for patients in remote areas (147). With MyLink, patients can conveniently upload the log files from their electric field generator to a secure Novocure server directly from their own homes. This feature is particularly beneficial for adult patients receiving treatment at home or under the care of home nursing services.*

*To use MyLink, patients need access to a mobile network. The device functions as a standalone technical device and facilitates the secure transfer of data to the Novocure server. It is important to note that the uploaded data only includes information about the usage of the Optune device and any errors, ensuring patient privacy and data protection. The MyLink device connects to the electric field generator and downloads the data logs into its internal memory. Subsequently, it uses the mobile network to upload the downloaded data to the secure Novocure server. Throughout the data transfer process, data integrity is maintained, even in the event of interruptions, signal loss, or incomplete transfers.*

*The download process typically takes between one to three minutes, while the upload process can take up to 15 minutes with a good network connection (147). It is important to ensure that the download mode is completed before initiating the upload mode, which can be done by disconnecting the data cable from the electric field generator*

*Novocure ansøgning, s. 83*

### 8.2.8.3 New-generation convertible bag

*One of the upcoming modifications is the introduction of a new-generation convertible bag that is specifically designed with patient comfort in mind. This convertible bag offers a range of features to enhance convenience and provide a customized, comfortable fit. It includes a small and lightweight bag, as well as a flexible strap system with both a shoulder strap and a hip strap (148). The convertible bag offers three options for wearing the Optune device throughout the day: a shoulder bag, a hip bag, or a combination of both (see Figure 7.4). This versatility allows patients to choose the most comfortable and convenient way to carry the device based on their preferences and daily activities.*

*Novocure ansøgning, s. 83*

---

### **Fagudvalgets vurdering af Forventede produktmodifikationer**

Fagudvalget bemærker, 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 ikke, hvordan det forventes at inddrage behandlingsansvarligt personale i udviklingen af produktmodifikationerne.

Fagudvalgets patientrepræsentant supplerer, at vedkommende vurderer det positivt, at det bliver muligt at bære Optune på en anden måde end i en taske på ryggen.

---

## **8.3 Opsummering og fagudvalgets samlede vurdering**

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

Ift. *Forløbsbeskrivelse* (afsnit 8.2.1) vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse af forløbet omkring anvendelsen af Optune, fra patienten får ordinationen, tager apparatet i brug, og til patienten ikke længere anvender Optune, overordnet set er fornuftigt ift. den danske kliniske praksis. Dog har fagudvalget følgende opmærksomhedspunkter hertil:

Fagudvalget retter en opmærksomhed mod potentiel opgaveglidning mellem de behandlingsansvarlige klinikere og personale (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* (afsnit 8.2.2), 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 afsnit 7.2.3 *Tilgængelighed*.

Ift. *Implementering, oplæring og kvalifikationer* (afsnit 8.2.3) 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* (afsnit 8.2.4) 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* (afsnit 8.2.5) vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse er fornuftig.

Ift. *Forsyningsikkerhed* (afsnit 8.2.6) 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* (afsnit 8.2.7) vurderer fagudvalget, at ansøgers beskrivelse er fornuftig.

Ift. *Forventede produktmodifikationer* (afsnit 8.2.8) 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 evalueringsdesignets 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.

# 9 Sundhedsøkonomi

Ansøger har indsendt en *cost-utility* analyse (CUA) og en omkostningseffektivitetsanalyse (CEA), der estimerer de inkrementelle omkostninger hhv. pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (*quality-adjusted life years*; QALY) og leveår ved behandling med Optune® som supplement til den adjuvante kemoterapi i henhold til Stupps behandlingsregime ('standardbehandling') sammenlignet med standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret gliom grad 4.

Evalueringsdesignet specificerede kun præsentation af en CUA. CEA'en er ansøgers tillægsanalyse hertil. Som følge af usikkerhed forbundet med *utility*-værdierne (se afsnit 9.5), præsenteres resultaterne af CEA'en også i nærværende rapport.

Analysens kliniske datagrundlag er baseret på data fra studiet af Stupp et al. [1].

## 9.1 Analyseperspektiv

Ansøger har udarbejdet de sundhedsøkonomiske analyser med et begrænset samfundsperspektiv med en 40 års tidshorisont, hvilket i praksis er en livstidshorisont og derfor i overensstemmelse med evalueringsdesignet. Omkostningerne og effekterne (QALYs og leveår) er diskonteret med 3,5% i de første 35 år, ekskl. det første år af analysernes tidshorisont, og 2,5% i år 36 til 40 af analysernes tidshorisont i overensstemmelse med Finansministeriets diskonteringsrente [17] og Behandlingsrådets metodevejledning. Ansøger baserer de sundhedsøkonomiske analyser på en *partitioned survival*-model (se afsnit 9.4).

---

### **Fagudvalgets vurdering af analyseperspektiv**

Fagudvalget bemærker, at ansøger har udført de sundhedsøkonomiske analyser i overensstemmelse med specifikationerne i evalueringsdesignet.

---

## 9.2 Population

De kliniske data, der er anvendt i de sundhedsøkonomiske analyser, er baseret på studiet af Stupp et al. [1], hvorfor den patientpopulation, de sundhedsøkonomiske analyser reflekterer, i det store og hele er lig patientpopulationen i studiet af Stupp et al. [1], se Tabel 6. Analysens resultater er derfor gældende for en patientpopulation med en gennemsnitsalder på 56 år, hvoraf 60% af populationen er mænd. I tillæg antager ansøger en gennemsnitsvægt på 86 kg og en gennemsnitshøjde på 180 cm for populationen, hvilket anvendes i forbindelse med beregning af omkostninger til TMZ (se afsnit 9.6.1).



---

### **Fagudvalgets vurdering af population**

De samme overvejelser i forhold til repræsentativiteten af de kliniske data som er beskrevet i forbindelse med Klinisk effekt og sikkerhed (afsnit 6.1.2, 'Fagudvalgets vurdering'), gør sig gældende for den sundhedsøkonomiske analyse.

---

## 9.3 Intervention og komparator

I overensstemmelse med evalueringsdesignet sammenligner ansøger Optune® som supplement til standardbehandling med standardbehandling alene.

Ansøger antager, at patienter i gennemsnit vil anvende Optune i >75% af tiden (>18 timer i døgnet).

---

### **Fagudvalgets vurdering af ansøgers valgte intervention og komparator**

Fagudvalget accepterer ansøgers intervention og komparator. Fagudvalget bemærker, at compliance til behandlingen kan variere i praksis, hvilket kan have betydning for effekten og dermed omkostningseffektiviteten af Optune.

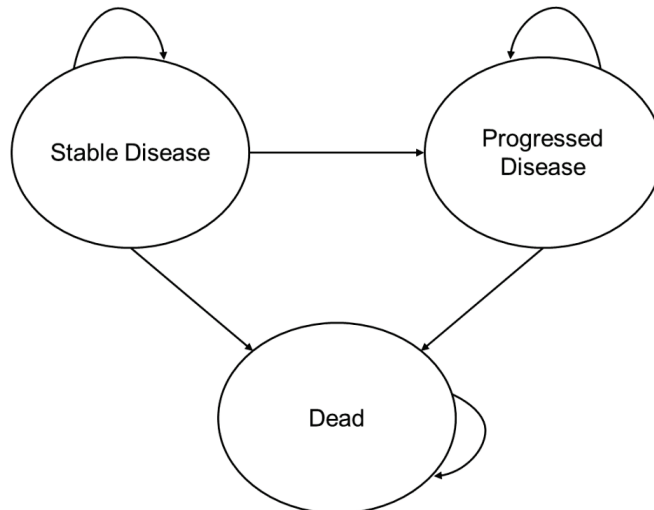
---

## 9.4 Model og tidshorisont

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model med tre helbredsstadier til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med nydiagnosticeret gliom grad 4, som har gennemgået behandling iht. Stupps behandlingsregime, herunder helbredsstadierne 'stabil sygdom', 'progredieret sygdom', samt 'død'. Ansøgers model er visualiseret i Figur 4. I modellen anvendes en cyklusvarighed på syv dage. Som følge af den korte cykluslængde er der ikke anvendt *half-cycle* korrektion. Ansøger argumenterer for dette valg ud fra den betragtning, at det ikke vil påvirke resultaterne af analyserne væsentligt, at *half-cycle* korrektion udelades.

Alle patienter starter i helbredsstadiet med stabil sygdom ('stable disease'; se Figur 4) og bevæger sig videre til helbredsstadiet med progression i sygdommen ('progressed disease'; se Figur 4) eller død ('dead'; se Figur 4). Tiden, patienterne befinder sig i helbredsstadiet med stabil sygdom– eller er progressionsfri – estimeres i modellen med udgangspunkt i data på PFS og OS fra Stupp et al. [1] (se afsnit 6.2.1 og 6.2.3). Tiden, som patienter befinder sig i helbredsstadiet med progredieret sygdom indtil død, er ligeledes estimeret med udgangspunkt i PFS og OS fra studiet af Stupp et al. [1].

Figur 4 – Struktur for ansøgers *partitioned survival*-model. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s 92.



### 9.4.1 Inklusion af bivirkninger

Ansøger har i sin model inkluderet grad III og IV bivirkninger pba. af information om forekomsten heraf fra studiet af Stupp et al. [1]. Ansøger forventer, at bivirkningerne udelukkende forekommer mens patienterne er i behandling med hhv. Optune og TMZ. Bivirkningerne er inkluderet i modellen ved hjælp af sandsynligheden af deres forekomst fundet i studiet af Stupp et al. [1], og er inkluderet i den første cyklus af modellens tidshorisont (se Tabel 12). Jf. afsnit 6.2.6 er hudirritation en hyppigt forekommende bivirkning ved anvendelsen af Optune. Denne bivirkning er dog ikke inkluderet i de sundhedsøkonomiske analyser.

**Tabel 12 – Kliniske input parametre, som ansøger har anvendt i sin model.** Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 94. Referencer for estimaterne forefindes i ansøgningen. AEs: Bivirkninger, CI: konfidensinterval, OS: Overlevelse, PFS: Progressionsfri overlevelse, TMZ: temozolomid, TTF: Tumor-treating fields.

Parameter	Estimate		Reference
	Base-case (95% CI)	Probability distribution	
<b>Treatment Details</b>			
Time on TTFields (Median; Months)	8.2 (6.6-9.8)	Normal	Stupp et al. 2017 (2)
Time on TMZ (Median; Months)	7.2 (5.8-8.6)	Normal	Stupp et al. 2017 (2)
TMZ Dose Per Day	150 (120-180)	Normal	Stupp et al. 2017 (2)
<b>Survival Data (0 – 5 Years)</b>			
PFS HR	0.63 (0.52-0.76)	Log-normal	Stupp et al. 2017 (2)
OS HR	0.63 (0.53-0.76)	Log-normal	Stupp et al. 2017 (2)
<b>Survival Data (5+ Years)</b>			
Conditional Survival, Year 10	0.704 (0.56-0.84)	Beta	Porter et al. 2011 (104)
Conditional Survival, Year 15	0.840 (0.67-1.00)	Beta	Porter et al. 2011 (104)
<b>Utility Data</b>			
Progression-Free	0.823 (0.66-0.99)	Beta	Palmer et al. 2021 (68)
Progressed Disease	0.666 (0.53-0.80)	Beta	Palmer et al. 2021 (68)
<b>Grade 3+4 AEs</b>			
<i>Optune plus TMZ</i>			
Pulmonary Embolism	1.97 (1.58-2.36)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Seizure	7.39 (5.91-8.87)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Infections	4.93 (3.94-5.92)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Leukopenia or Lymphopenia	5.42 (4.34-6.50)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
General Disorders*	8.37 (6.70-10.04)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Thrombocytopenia	9.36 (7.49-11.23)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
<i>TMZ alone</i>			
Pulmonary Embolism	5.94 (4.75-7.13)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Seizure	7.92 (6.34-9.50)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Infections	4.95 (3.96-5.94)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Leukopenia or Lymphopenia	4.95 (3.96-5.94)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
General Disorders*	4.95 (3.96-5.94)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)
Thrombocytopenia	2.97 (2.38-3.56)	Beta	Stupp et al. 2017 (2)

Table 8.2 Display of clinical parameters needed for the model, the base-case source, and the value. \*costed as Fatigue. AEs, adverse events; CI, confidence interval; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TMZ, temozolomide; TTFields; tumor-treating fields.

## 9.4.2 Ekstrapolering af overlevelse og progressionsfri overlevelse

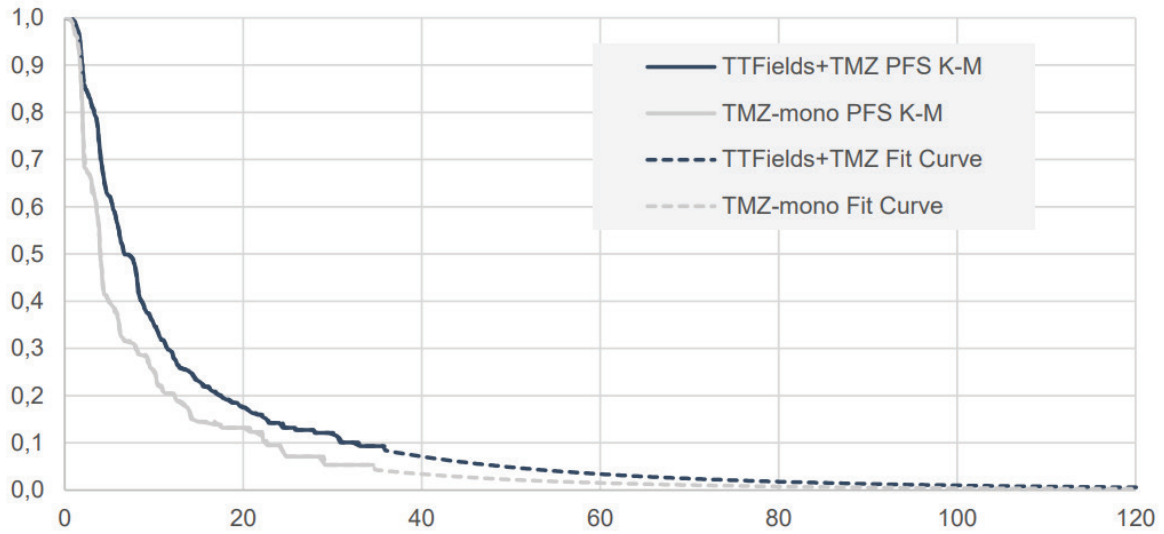
Ansøger har i sin model anvendt en tidshorisont på 40 år, hvilket i praksis er en livstidshorisont og dermed i overensstemmelse med evalueringsdesignet. Da data fra studiet af Stupp et al. [1] kun er observeret for de første fem år, har ansøger anvendt en trepartsmodel til at ekstrapolere data ud over den observerede tidshorisont.

For de første fem år af analysens tidshorisont (den første part) anvendes Kaplan-Meier estimatet for OS fra studiet af Stupp et al. [1] direkte i modellen. OS er i årene 6-14 estimeret pba. registerdata fra årene 1985-2005 for patienter diagnosticeret med glioblastom fra et studie af Porter et al. [22]. Der er anvendt en femårig relativ betinget overlevelse (*relative conditional survival*) betinget af overlevelse i de første fem år og yderligere en femårig relativ betinget overlevelse betinget af overlevelse i de første 10 år (se Tabel 12). I tiden efter år 14 estimeres dødeligheden som den generelle dødelighed trukket fra Danmarks Statistik 2020-2021 (HISB8) [23].

PFS er for de første fem år i modellen inkorporeret direkte vha. Kaplan-Meier estimatet. I tiden efter den observerede tidshorisont er PFS ekstrapoleret vha. Weibull-distributionen. Weibull-distributionen er valgt på baggrund af Akaike Information Criterion (AIC), og *face validity* vurderet af ansøger.

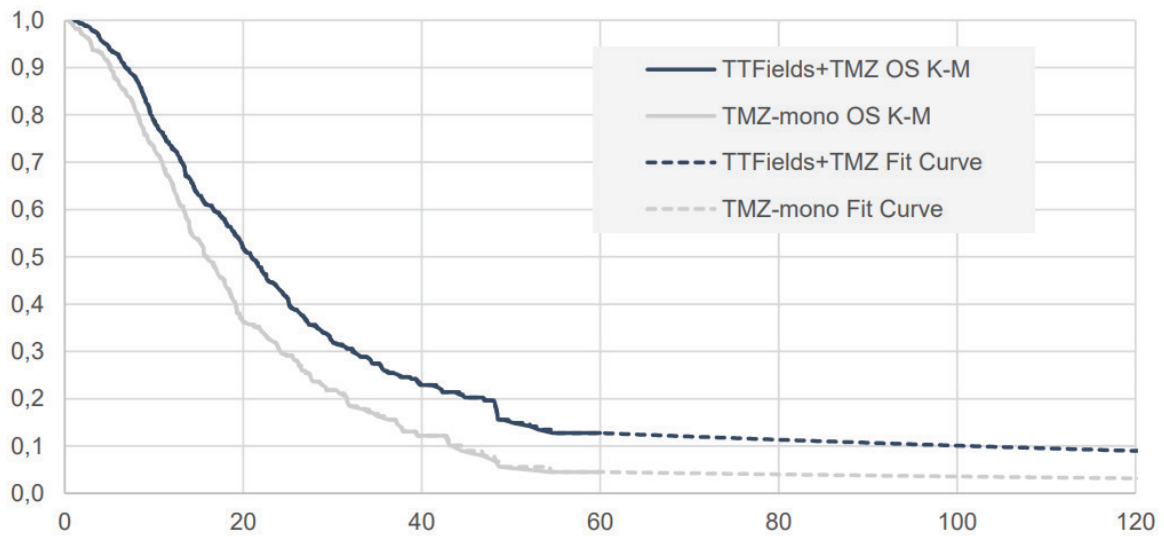
Med udgangspunkt i ovenstående, ekstrapolerer ansøger PFS og OS som illustreret for de første 10 år af analysernes tidshorisont i Figur 5 og Figur 6. Den estimerede procentuelle overlevelse er angivet i Tabel 13.

**Figur 5 – PFS kurve over en tiårig tidshorizont.** Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 104. K-M: Kaplan-Meier, PFS: progressionsfri overlevelse, TMZ- temozolomid (standardbehandling), TTFIELDS: Tumor-treating fields.



*Figure 8.4 PFS curve shown in a ten-year time horizon.  
K-M, Kaplan-Meier; PFS, progression-free survival; TMZ, temozolomide; TTFIELDS, tumor-treating fields.*

**Figur 6 – Overlevelseskurve over en tiårig tidshorizont.** Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 104. K-M: Kaplan-Meier, PFS: progressionsfri overlevelse, TMZ- temozolomid (standardbehandling), TTFIELDS: Tumor-treating fields.



*Figure 8.5 OS curve shown in a ten-year time horizon.  
K-M, Kaplan-Meier; OS, overall survival; TMZ, temozolomide; TTFIELDS, tumor-treating fields.*

**Tabel 13 – Overlevelse over en 40-årig tidshorizont for patienter i behandling med hhv. Optune (benævnt TTFIELDS + TMZ) og standardbehandling (benævnt TMZ Monotherapy).** Estimerne for År 0 og 5 er baseret på studiet af Stupp et al. [1], mens de resterende estimer er baseret på ansøgers model. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 104.

Survival		
	TTFIELDS + TMZ	TMZ Monotherapy
Year 0	100%	100%
Year 5	12,7%	4,5%
Year 10	9,0%	3,2%
Year 15	7,5%	2,7%
Year 20	6,7%	2,4%
Year 25	5,5%	1,9%
Year 30	3,9%	1,4%
Year 35	2,0%	0,7%
Year 40	0,7%	0,2%

### 9.4.3 Tid i behandling

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde og dermed de samlede omkostninger til behandling, anvender ansøger median tid i behandling med hhv. Optune og standardbehandling fra studiet af Stupp et al. [1]; hhv. 8,2 mdr. og 7,2 mdr. (se Tabel 12). Ansøger har inkluderet omkostninger til behandling med hhv. Optune og TMZ svarende til denne tid; dog er omkostninger til Optune-udstyr inkluderet i ni måneder i overensstemmelse med, at behandling med Optune betales forud på månedsbasis.

---

## **Fagudvalgets vurdering af modellen**

**Modelstruktur:** Fagudvalget bemærker, at tid til progression er et usikkert estimat, da tiden betinges af bl.a. konsultationsfrekvens for patienten. Definitiv diagnose af progression kan ligeledes være usikker, da det kan være svært at identificere om forandringer er udtryk for progression, eller bivirkning af behandling. Derfor skal transition til helbredsstadiet 'progredieret sygdom' ved PFS tolkes med varsomhed. Ikke desto mindre accepterer fagudvalget ansøgers modelstruktur med anerkendelse af, at HRQoL og behandling, og dermed omkostninger, forventeligt påvirkes af sygdomsprogression.

**Inklusion af bivirkninger:** Fagudvalget accepterer ansøgers forventning om, at de inkluderede type III og IV bivirkninger kun forekommer i forbindelse med behandlingerne (Optune og TMZ) og accepterer ansøgers metodiske tilgang til inklusion af bivirkningerne. Fagudvalget vurderer, at denne tilgang kun i mindre omfang påvirker de sundhedsøkonomiske analyser.

Fagudvalget bemærker, at hudirritation som bivirkning særligt ved anvendelse af Optune ikke er inkluderet. Hudirritation kan påvirke patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) negativt og potentielt kræve behandling, hvorfor eksklusion heraf kan få behandling med Optune til at fremstå mere effektiv i relation til effektmålet QALYs og mindre omkostningskrævende end tilfældet er. Fagudvalget vurderer dog ikke desto mindre, at eksklusion af hudirritation som bivirkning ved anvendelse af Optune kun i mindre omfang påvirker de sundhedsøkonomiske analyser.

**Ekstrapolering af data:** Fagudvalget bemærker, at data i studiet af Porter et al. [22], som ansøger anvender i sin ekstrapolation, er af ældre dato (1985-2005) og reflekterer en anden behandlingstilgang til behandling af gliom grad 4, end der anvendes i dag. Det er fagudvalgets kliniske vurdering, at patienter, der oplever progression med gliom grad 4, har en højere dødelighed, end det reflekteres gennem data af Porter et al. [22]. Når data for OS ved slutningen af studiet af Stupp et al. ekstrapoleres vha. data fra Porter et al. [22], vurderer fagudvalget derfor, at der er risiko for at underestimere dødeligheden i gruppen og derved overestimere effekten af at udskyde progression.

Fagudvalget vurderer ydermere, at det ikke er sandsynligt, at patienter med gliom grad 4, der overlever >14 år efter påbegyndt behandling med TMZ/Optune, har en dødelighed lig den generelle befolknings. Med udgangspunkt heri vurderer fagudvalget, at ekstrapolering af data fra Stupp et al. [1] iht. ansøgers beskrivelse (se afsnit 9.4.2), kan overestimere de positive effekter i relation til OS og derved effekten af Optune, både i forhold til akkumuleringen af QALYs og leveår.

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, at man ved ekstrapolering af data for så relativt små patientgrupper risikerer at ekstrapolere på tilfældige udfald. Hvis disse data ekstrapoleres ud over en 35-årig periode (fem års observation fra Stupp et al. [1] og 35 års ekstrapolation for at opnå 40 års opfølgning), påvirkes effekt- og omkostningsakkumulering for disse af den usikkerhed, der følger med datasættets størrelse ved afslutningen af de fem års observation i Stupp et al. [1].

**Tid i behandling:** Sekretariatet bemærker, at der ved ansøgers tilgang burde anvendes den reelle gennemsnitlige tid i behandling, da nogle patienter, ifølge ansøgers informationer, fortsat var i behandling med Optune ved slutningen af studiet af Stupp et al. [1], og at anvendelsen af median behandlingstid kan underestimere den gennemsnitlige behandlingstid i forbindelse med anvendelse af Optune, og dermed omkostninger til behandlingen med Optune. Ansøger angiver dog ikke at have data på den gennemsnitlige tid i behandling.

---

Sekretariatet bemærker yderligere, at ansøger har inkluderet omkostninger til behandling med Optune og TMZ for den samlede patientkohorte (100%) i den mediane behandlingstid fra studiet af Stupp et al. [1] (hhv. 8,2 og 7,2 mdr.; se Tabel 12), dvs. for alle patienter, desuagtet om de er progressionsfri, progredierede eller døde i de respektive mediantider.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er et tilstrækkeligt datagrundlag til at understøtte den positive effekt af anvendelse af Optune efter progression. Af denne grund vurderer fagudvalget, at der ikke er data til at understøtte anvendelse af Optune efter progression. Af denne grund er det fagudvalgets kliniske vurdering, at vedblivende behandling med Optune efter progression forventeligt ikke vil blive standardtilgangen i dansk klinisk praksis. Med udgangspunkt heri vurderer fagudvalget, at estimatet for PFS fra studiet af Stupp et al. [1] er et bedre estimat for den forventede behandlingslængde i praksis. Herved forventes alle patienter at være i behandling med Optune frem til progression eller død. Derfor ændres behandlingstiden for behandling med Optune til at være behandling til progression i Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser.

For standardbehandling med TMZ er der inkluderet otte seriers behandling med TMZ, mens der er inkluderet ni seriers behandling med TMZ for patienter i behandling med Optune. Antallet af serier reflekterer mediantid i behandling, som angivet af Stupp et al. [1]. Fagudvalget vurderer, at behandlingstiden med TMZ, desuagtet om der er tale om standardbehandling eller behandling med Optune, kun bør inkludere seks seriers behandling med TMZ iht. de danske retningslinjer [24], da det i dansk praksis er det, der gives patienter. Derfor ændres behandling med TMZ for behandling med Optune og standardbehandling til at inkludere seks seriers behandling med TMZ og kun for patienter med PFS i Behandlingsrådets hovedanalyse.

---

## 9.5 Effekt

Ansøger har i overensstemmelse med evalueringsdesignet udarbejdet en CUA, og i tillæg hertil en CEA.

Ansøger forventer ikke, at behandling med Optune i sig selv påvirker patienternes HRQoL, hvorved effekten af Optune relativt til standardbehandling i relation til QALYs alene forekommer som følge af påvirkning af PFS og OS.

Ansøger har ikke inkluderet nedslag i HRQoL (*disutility*) som følge af bivirkninger (se oversigt over type og forekomst i Tabel 12).

Ansøger har estimeret HRQoL med udgangspunkt i studier af Palmer et al. [25] og Jensen et al. [26]. Palmer et al. [25] rapporterer *utility*-scores for patienter med glioblastom fra USA og Europa baseret på det generiske EuroQoL5Dimensions-5Levels (EQ-5D-5L) spørgeskema. Jensen et al. [26] rapporterer de danske præferencevægte relateret til EQ-5D-5L spørgeskemaet, som er eliciteret med udgangspunkt i et repræsentativt udsnit af den danske befolkning. Ansøger har anvendt de danske præferencevægte fra studiet af Jensen et al. [26] i relation til data på *utility*-scores fra studiet af Palmer et al. [25] til at estimere *utility*-værdier forbundet med 'stabil sygdom' og 'progredieret sygdom', se Tabel 14.

**Tabel 14 – Oversigt over inkluderede *utility*-værdier.** Tabellen er kopieret fra ansøgningen. Referencer for estimerne forefindes i ansøgningen. PFS: progressionsfri overlevelse benævnt 'stabil sygdom' i evalueringsrapporten, TTO: *time-trade off*.

Health state/event	Preference weight, average (95% CI)	Instrument and value set	Probability distribution	Mapping used	Comment	Reference
PFS	0.823 (0,66 – 0,99)	TTO	Beta	No	DK setting	Palmer et al. 2021
Progressive Disease	0.666 (0,53 – 0,8)	TTO	Beta	No	DK setting	Palmer et al. 2021

Table 8.5 List of preference weights ascribed to health states and events (12).

CI, confidence interval; SG, standard gamble; TMZ, temozolomide; UK, United Kingdom.

## Fagudvalgets vurdering af effektestimater

Fagudvalget accepterer og anvender ansøgers tilgang til estimering af *utility*-værdierne baseret på EQ-5D-5L og med anvendelsen af de danske præferencevægte.

Fagudvalget bemærker, at ansøger ikke har inkluderet *disutility* forbundet med bivirkninger af behandling, men vurderer at den samlede påvirkning af CUA'en ved eksklusion heraf er meget begrænset.

Fagudvalget bemærker, at den videnskabelige litteratur vedr. HRQoL for patienter med gliom grad 4 er meget begrænset, og at sammenligningsgrundlaget for de anvendte *utility*-værdier derfor er begrænset. Sekretariatet bemærker, at de *utility*-værdier for PFS og progredieret sygdom, som ansøger har anvendt, er konservative i forhold til, hvad der er anvendt i andre sundhedsøkonomiske analyser vedr. Optune [27–29]. Grundet det begrænsede videnskabelige datagrundlag vedr. HRQoL for patienter med gliom grad 4, præsenteres også de sundhedsøkonomiske resultater med 'leveår' som effektmål.

## 9.6 Omkostningselementer

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandling med Optune og standardbehandling, omkostninger relateret til monitorering og behandling i helbredsstadierne 'stabil sygdom' og 'progredieret sygdom', bivirkninger samt terminal pleje. Ansøger har iht. Behandlingsrådets metodevejledning inkluderet omkostninger forbundet med Optune og standardbehandling, hospitalsomkostninger forbundet med monitorering og behandling, samt delvist ressourcetræk hos patienten og i kommunalt regi i forbindelse med anvendelsen af Optune.

### 9.6.1 Behandlingsomkostninger

I dette afsnit beskrives ansøgers tilgang til estimering af omkostninger relateret til standardbehandling og behandling med Optune, herunder direkte omkostninger til behandling og ressourcetræk ved patienter, pårørende og i kommunalt regi som følge af varetagelse af behandlingen med Optune.

#### 9.6.1.1 Standardbehandling

Ansøger har estimeret omkostninger til den adjuvante kemoterapi (TMZ) på baggrund af:

- Apotekernes indkøbspris (AIP) for TMZ: 3,05 kr/mg
- Forventet dosering af TMZ: 150 mg/dag pr. mg/m<sup>2</sup>
- En antaget kropsvægt og højde for patienter på hhv. 86 kg og 180 cm
- Antal dag pr. behandlingsserie: 5



Med udgangspunkt heri estimerer ansøger omkostningen pr. behandlingsserie med TMZ til DKK 4707. TMZ administreres oralt, hvorfor der ikke er inkluderet administrationsomkostninger hertil.

Som beskrevet i afsnit 9.4.3 har ansøger inkluderet omkostninger til standardbehandling iht. median behandlingstid fra studiet af Stupp et al. [1] (7,2 mdr.).

### 9.6.1.2 Behandling med Optune

Ansøger har inkluderet udstyrsrelaterede omkostninger til anvendelsen af Optune iht. en månedlig listepriis på DKK 156.000 ekskl. moms. Ansøger angiver, at denne månedlige omkostning relaterer sig til tekniske komponenter og service:

*"Rental fee for unrestricted use of the electric field generator.  
Supply of required (unlimited) INE transducer arrays for 1 month at a time.*

*In addition, the following services and supplements are included:*

*Individual planning of the INE Transducer Array treatment layout specific to each tumor (per patient) by trained radiologists.  
On-site patient education and 24/7 technical support by phone from Novocure device support specialists (DSS), both at initial application and throughout the duration of therapy.  
Monthly meeting of the patient with the Novocure device support specialist (DSS).  
Ongoing maintenance as needed of the electric field generator with device replacement if required.  
Download and process the treatment information from the device.  
Transmission of data on therapy conformity to the attending physician"*

*Novocure ansøgning, s. 100*

Som beskrevet i afsnit 9.4.3 har ansøger inkluderet omkostninger til behandling med Optune iht. median behandlingstid fra studiet af Stupp et al. [1] (8,2 mdr.; rundet op til 9 mdr. da Optune afregnes på månedsbasis).

---

Efter prisforhandling er følgende overordnede forhold blevet forhandlet for eventuelle efterfølgende kontrakter mellem ansøger og de danske regioner:

- I [REDACTED]
  - I [REDACTED]
  - I [REDACTED]
  - I [REDACTED]
  - I [REDACTED]
  - I [REDACTED]
-

### *Ressourcetræk for patient/pårørende og kommunal understøttelse af behandlingen*

Behandling med Optune varetages i hjemmet og forårsager et ressourcetræk hos patienter, pårørende og eventuelt den kommunale hjemmesygepleje, der kan få opgaven uddelegeret som en behandlingsopgave iht. Sundhedsloven. Ansøger har iht. Behandlingsrådet metodevejledning inkluderet dette ressourcetræk.

Ansøger angiver, at patienter og pårørende varetager den daglige håndtering af behandlingen med Optune i 90% af behandlingsforløbene, mens den kommunale hjemmepleje involveres i 10% af behandlingsforløbene<sup>6</sup>. Ansøger har værdisat ressourcetrækket blandt patienter/pårørende og kommunalt personale iht. Behandlingsrådets metodevejledning (hhv. DKK 278 og DKK 455) og estimerer det gennemsnitlige ugentlige ressourcetræk til varetagelse af behandlingen blandt patienter/pårørende og den kommunale hjemmesygepleje til DKK 396.

Ansøger har inkluderet ressourcetrækket til behandling med Optune iht. median behandlingstid fra studiet af Stupp et al. [1] (8,2 mdr.).

---

### **Fagudvalgets vurdering af behandlingsomkostninger**

Fagudvalget accepterer ansøgers antagelser vedr. dosisintensitet, kropsvægt og højde for patienter. Fagudvalget accepterer ansøgers anvendelse af AIP ud fra den vurdering, at anvendelse af sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) ikke vil ændre resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser betydeligt, da Optune er et supplement til standardbehandling med TMZ og ikke erstatter denne behandling.

Fagudvalget accepterer ansøgers antagelser vedr. listeprisen og hvad denne indbefatter for Optune samt betingelserne for prisforhandlingen [REDACTED]

Fagudvalget bemærker, at ansøger estimerer at 10% af patienter, der har påbegyndt behandling med Optune, afslutter behandlingen inden for den første måned, men at *drop-out* ikke er inkorporeret i ansøgers sundhedsøkonomiske model.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har angivet, at hjemmesygeplejen er involveret i varetagelse af behandling med Optune i 10% af behandlingsforløbene. I ansøgers model er der inkluderet 15 timer til varetagelse af behandlingen i hjemmet pr. måned. Fagudvalget har justeret ressourcetrækket blandt patient/pårørende og hjemmesygepleje til at reflektere ansøgers beskrivelse, hvorved det ugentlige ressourcetræk i Behandlingsrådets hovedanalyse er DKK 1025 (se Tabel 15).

Som tidligere beskrevet inkluderes omkostninger til standardbehandling og behandling med Optune i Behandlingsrådets hovedanalyse iht. PFS. Sekretariatet gør opmærksom på, at omkostninger til Optune da reflekterer PFS på ugentlig basis og ikke PFS inkl. den løbende måned, som vil være tilfældet for betalingsaftalen for Optune, hvilket forårsager en underestimering af omkostningerne til Optune i Behandlingsrådets hovedanalyse.

---

<sup>6</sup> Ansøger angiver, at antagelserne om involvering af hjemmesygeplejen beror på erfaringer fra anvendelse af Optune i Sverige.

**Tabel 15 – Fagudvalgets justerede ressourcetræk blandt patienter/pårørende og den kommunale hjemmesygepleje.**

	Tidsforbrug t/md	Fordeling, %	DKK/time	DKK/md	DKK/uge
Patient/pårørende		90%	278	3.753	867
Kommunal hjemmesygepleje	15	10%	455	683	158
<b>Ugentligt ressourcetræk ved patient/pårørende/kommunal hjemmesygepleje</b>					<b>DKK 1025</b>

## 9.6.2 Omkostninger til sygdomsmonitorering og -behandling

Ansøger inkluderer hospitalsomkostninger til sygdomsmonitorering og behandling af gliom grad 4 i stabil og progredieret sygdom, samt til terminal pleje, se Tabel 16. Ansøger angiver, at ressourcetrækket forbundet med sygdomsmonitorering og -behandling er baseret på den internationale litteratur grundet manglende data for ressourcetrækket i dansk kontekst.

Med udgangspunkt heri, estimerer ansøger den ugentlige hospitalsomkostning til sygdomsmonitorering og -behandling under aktiv behandling (dvs. så længe patienten er i behandling med hhv. Optune eller standardbehandling) til DKK 392 og efter aktiv behandling til DKK 553 i det stabile stadie. Ansøger estimerer den ugentlige hospitalsomkostning til sygdomsmonitorering og behandling i det progredierede helbredsstadie til DKK 13.549.

Ansøger inkluderer i tillæg *end-of-life* omkostninger i sin model, hvilket omfatter omkostninger til specialiseret palliativ behandling, hospice, dødsattest og patienttransport. *End-of-life* omkostningerne er værdisat til DKK 62.578.

**Tabel 16 – Hospitalsomkostninger til monitorering og behandling af gliom grad 4.** Tabellen er kopieret fra ansøgningen.

Health state/event	Cost component	Valuation, DKK 95% (CI)	Probability distribution	Utilization rate (3 months)		Reference
				Active	After active	
Progression-Free	Physician Visit	3,618	N/A	1,00	0,67	DRG Group 2022: 01MA98 MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
	Lab Tests	87	N/A	3,00	0,67	Agreement on General Good Practice, 2022. Fee schedule.
	MRI scanning	2,057	N/A	1,00	0,67	DRG Group 2022: 30PR03 MR-scanning, ukompliceret
	CT scanning	1,979	N/A	0,00	0,00	DRG Group 2022: 30PR07 CT-scanning, ukompliceret, el. Osteodensitometri
	Hospitalization	5,074	N/A	0,25	0,25	DRG Group 2022: 27MP04 Radiotherapy, complex, 1 fraction, 27MP10 Stereotaksi and 27PR01 Protonterapi
	Neurosurgery	0	N/A	0,00	0,00	Captured within physician visit
	<b>Total cost per week, during active treatment</b>	<b>392 (314-470)</b>	<b>Gamma</b>	N/A	N/A	
	<b>Total cost per week, after active treatment</b>	<b>553 (442-663)</b>	<b>Gamma</b>	N/A	N/A	
Progressed Disease	Physician Visit	3,618	N/A	N/A	1,00	DRG Group 2022: 01MA98 MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
	Lab Tests	87	N/A	N/A	1,00	Agreement on General Good Practice, 2022. Fee schedule.
	MRI scanning	2,057	N/A	N/A	1,00	DRG Group 2022: 30PR03 MR-scanning, ukompliceret
	CT scanning	1,979	N/A	N/A	0,00	DRG Group 2022: 30PR07 CT-scanning, ukompliceret, el. Osteodensitometri
	Hospitalization					
	Palliative	0	N/A	N/A	0,00	Captured in end-of-life cost
	ICU	454,781	N/A	N/A	0,05	DRG Group 2022: 26MP10 - Intensiv gruppe I: Simpelt organsvigt i et eller to organer and 26MP08 - Intensiv gruppe IV: Alvorligt multiorgansvigt
	Other	136,988	N/A	N/A	1,08	DRG Group 2022: 26MP17 Kranie- og vaskulærkirugi, ukompliceret
	<b>Total cost per week, after active treatment</b>	<b>13,549 (10,839-16,259)</b>	<b>Gamma</b>	N/A	N/A	

---

### **Fagudvalgets vurdering af omkostninger til sygdomsmonitorering og -behandling**

Fagudvalget accepterer ansøgers antagelser vedrørende hvilke hospitalsomkostninger, der skal inkluderes til sygdomsmonitorering og -behandling forbundet med gliom grad 4 i stabil sygdom og progredieret sygdom.

Fagudvalget vurderer dog, at der i ansøgers beskrivelse og beregning (i modellen) af ressource-trækket til monitorering under og efter aktiv behandling i stabil sygdom er en inkongruens, da den ugentlige omkostning til monitorering efter aktiv behandling er højere end under aktiv behandling (DKK 553 vs. DKK 392) til trods for et lavere angivet ressource-træk (kolonne '*utilization rate (3 months)/active/after active*'; Tabel 16). Af denne grund ændres den ugentlige omkostning til monitorering under aktiv behandling til DKK 553 og til DKK 392 for efter aktiv behandling i Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser.

Fagudvalget vurderer, at ressource-trækket i forbindelse med aktiv behandling udelukkende relaterer sig til monitorering af behandling med TMZ og ikke behandling med Optune under henvisning til, at ansøger vurderer, at behandling med Optune ikke påvirker standardbehandling for patienter med gliom grad 4. Da fagudvalget vurderer, at patienter med gliom grad 4 i dansk praksis vil være i behandling med TMZ i seks serier, antages monitorering af den aktive behandling med TMZ i stabil sygdom at være lig tidsperioden for gennemførelse af de seks serier i Behandlingsrådets hovedanalyse (sat til fem mdr.), desuagtet om patienter er i standardbehandling eller behandling med Optune.

Fagudvalget vurderer, at patienter med progredieret gliom grad 4 i dansk praksis ikke behandles på intensivafsnit, som ansøger har antaget (ICU; *intensive care unit*;  $p=0,05/3$  mdr.; DKK 454.781). Af denne grund sættes frekvensen af indlæggelser på intensivafsnit til 0,00 i Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser, og de ugentlige omkostninger forbundet med progredieret sygdom værdisættes til DKK 11.773.

Fagudvalget bemærker, at ansøger ikke har inkluderet patientafholdte omkostninger (tidsforbrug og transport) forbundet med sygdomsmonitorering og -behandling af gliom grad 4. Fagudvalget vurderer, at der eksisterer patientafholdte omkostninger forbundet med lægebesøg, MR-scanning, og hospitalsindlæggelser, som ville øge omkostningerne forbundet med både det stabile helbredsstadie under og efter aktiv behandling, samt det progredierede helbredsstadie. Eksklusion af de patientafholdte omkostninger forbundet med sygdomsmonitorering og -behandling underestimerer de samlede omkostninger forbundet med helbredsstadierne.

Fagudvalget ekskluderer *end-of-life* omkostninger i Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser.

---

### **9.6.3 Omkostninger til bivirkninger**

Ansøger har inkluderet omkostninger for bivirkninger af grad III og IV, som angivet i Tabel 12. Ansøger anvender DRG-takster fra 2022 til at estimere hospitalsomkostningerne forbundet med behandling af bivirkningerne, se Tabel 17.

Ansøger har inkluderet patientafholdte omkostninger i relation til bivirkninger i form af transportomkostninger forbundet med bivirkningernes forekomst. Ansøger har inkluderet transportomkostninger som DKK 149 pr. bivirkning.

**Tabel 17 – Omkostninger til bivirkninger.** Tabellen er kopieret fra ansøgningen. AE: Bivirkning. For infektioner har ansøger antaget at 50% af tilfælde vil værdisættes som DRG gruppe 2022 04MA14 Lungebetændelse og pleurit, pat. 18-59 år (DKK 30.912) og 50% af tilfælde vil værdisættes som DRG gruppe 2022 18MA03 Postoperative og posttraumatiske infektioner, u. kompl. faktorer (DKK 35.699).

Health state/event	Cost component	Valuation, DKK 95% (CI)	Probability distribution	Utilization rate (3 months)		Reference
				Active	After active	
AEs	Pulmonary Embolism	22,502 (18,114-27,171)	Gamma	N/A	N/A	DRG Group 2022: 05MA12 Perifer karsygdom
	Seizure	24,572 (19,770-29,665)	Gamma	N/A	N/A	DRG Group 2022: 01MA18 Observation for sygdom i nervesystemet
	Infections	33,306 (26,757-40,135)	Gamma	N/A	N/A	Calculated Table 8.8
	Leukopenia or Lymphopenia	25,419 (20,448-30,617)	Gamma	N/A	N/A	DRG Group 2022: 16MA10 Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer
	General Disorders*	34,288 (27,543-41,314)	Gamma	N/A	N/A	DRG Group 2022: 23MA02 Symptomer og fund, m. kompl. Bidiag
	Thrombocytopenia	38,408 (30,839-46,258)	Gamma	N/A	N/A	DRG Group 2022: 16MA03 Granulo- og trombocytopeni

### **Fagudvalgets vurdering af bivirkningsomkostninger**

Fagudvalget accepterer ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger. Fagudvalget bemærker, at ansøger har ikke pristalsjusteret DRG-taksterne til at reflektere 2023-værdier, men vurderer, at det ikke har betydning for resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har inkluderet patientafholdte omkostninger til bivirkninger i relation til transport, men ikke tid. Fagudvalget accepterer denne tilgang, da det ikke er muligt med rimelighed at estimere tidsforbruget forbundet med bivirkningerne.

## **9.7 Følsomhedsanalyser**

Ansøger har i overensstemmelse med evalueringsdesignet gennemført en række følsomhedsanalyser, som angivet i Tabel 18. Da Behandlingsrådets analyser baserer sig på andre metodiske valg, end ansøger har anvendt i sine analyser, er ansøgers følsomhedsanalyser kun angivet på overskriftsform uden angivelse af resultater. Fagudvalgets bemærkninger i relation til Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser er ligeledes angivet. Der henvises til ansøgningen for yderligere information om følsomhedsanalyserne og resultaterne heraf.

I tillæg til følsomhedsanalyserne i Tabel 18 har ansøger udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) og en række *oneway* følsomhedsanalyser præsenteret i et tornadodiagram.

Tabel 18 – Oversigt over ansøgers udførte følsomhedsanalyser.

Følsomhedsanalyse	Ændring (kort angivet)	Fagudvalgets bemærkning
Følsomhedsanalyse 1	Omkostningen til Optune (basecase DKK156.000/md) forhøjes og sænkes med 30% relativt til basecase-værdien til hhv. DKK 202.800 og DKK 109.200	Følsomhedsanalysen gennemføres ikke i forbindelse med Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser, da de endelige sundhedsøkonomiske analyser baseres på den forhandlede pris og der pr. kontrakt ikke bør være usikkerhed forbundet hermed.
Følsomhedsanalyse 2	Tidshorisont sat til fem år.	Følsomhedsanalysen gennemføres.
Følsomhedsanalyse 3	Overlevelse: Undersøgelse af betydning af usikkerhed forbundet med langtidsoverlevelse.	Fagudvalget har ringe tiltro til ekstrapoleringen anvendt i hovedanalysen (se afsnit 9.11), hvorfor det ikke findes relevant at udføre denne analyse.
Følsomhedsanalyse 4	Compliance: Ansøger evaluerer betydningen af compliance til anvendelsen af Optune ift. omkostningseffektiviteten af teknologien inden for forskellige compliance-spænd (%-andel af døgnet, Optune er i anvendelse): (50%-60% brug, 60%-70% brug, 70%-80% brug, 80%-90% brug >90% brug.	Følsomhedsanalysen gennemføres ikke i forbindelse med Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser, da den endelige vurdering og anbefaling beror på det forventede gennemsnitlige anvendelsesmønster for Optune, hvor vurdering og anbefaling ikke skal betinges af andet end der forventes i praksis.
Følsomhedsanalyse 5	Omkostning til Optune sat til DKK 0/md. ( <i>Not cost-effective at zero costs</i> paradoks)	<p>Ansøgers tillægsanalyse. Ansøger gør opmærksom på at selv hvis prisen på Optune sættes til DKK/0/md., er omkostningerne forbundet med effekten af Optune (øget PFS/OS) høje.</p> <p>Fagudvalget præsenterer resultaterne af følsomhedsanalysen som tillæg til hovedanalysen.</p>

### Behandlingsrådets vurdering af følsomhedsanalyser

Fagudvalget accepterer ansøgers følsomhedsanalyser og deres overensstemmelse med evalueringdesignet. Fagudvalget henviser til ansøgningen for gennemgang af de følsomhedsanalyser, som ikke præsenteres i forbindelse med Behandlingsrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser.

## 9.8 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Behandlingsrådets hovedanalyse

Fagudvalget har ændret i ansøgers sundhedsøkonomiske analyser. Ændringerne er angivet i Tabel 19.

**Tabel 19 – Oversigt over ændringer fra ansøgers analyse til Behandlingsrådets hovedanalyse.** PFS: progressionsfri overlevelse, TMZ: Temozolomid.

Antagelser	Ansøger	Behandlingsrådet	Begrundelse
<b>Tid i behandling</b>	Median tid i behandling fra Stupp et al. [1] for behandling med Optune og TMZ.  Median tid for Optune behandling rundet op til den påbegyndte måned.	Behandling med Optune i overensstemmelse med PFS.  Behandling med TMZ i seks serier for patienter i PFS desuagtet om de er i behandling med Optune eller standardbehandling i overensstemmelse med dansk praksis.	Afsnit 9.4.3
<b>Behandlingsomkostninger</b>	Ugentligt ressourcetræk hos patienter/pårørende/hjemmesygepleje værdisat til DKK 396 ved behandling med Optune.	Ugentligt ressourcetræk hos patienter/pårørende/hjemmesygepleje værdisat til DKK 1.025 ved behandling med Optune.	Afsnit 9.6.1
<b>Omkostninger til sygdomsmonitorering og -behandling</b>	Omkostninger til monitorering under og efter aktiv behandling med TMZ i stabil sygdom værdisat til hhv. DKK 392 og DKK 553.	Omkostninger til monitorering under og efter aktiv behandling med TMZ i stabil sygdom værdisat til hhv. DKK 553 og DKK 392.	Afsnit 9.6.2
<b>Omkostninger til sygdomsmonitorering og -behandling</b>	Inklusion af indlæggelse på intensivafsnit ifm. det progredierede helbredsstadie.	Eksklusion af indlæggelse på intensivafsnit ifm. det progredierede helbredsstadie.	Afsnit 9.6.2
<b>End-of-life omkostninger</b>	End-of-life omkostninger inkluderet	End-of-life omkostninger ekskluderet	Afsnit 9.6.2

## 9.9 Resultater

Fagudvalget præsenterer nedenfor resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser af Optune som supplement til standardbehandling overfor standardbehandling.



## 9.9.1 Behandlingsrådets hovedanalyse

I Behandlingsrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst for patienter i behandling med Optune til 2,34 QALYs og 1,49 QALYs for patienter i standardbehandling, hvilket giver en inkrementel effekt på 0,85 QALYs. For effektmålet 'leveår' estimeres det gennemsnitlige antal leveår for behandling med Optune til 3,27 leveår, mens standardbehandling giver 2,06 leveår, hvorved antal leveår for behandling med Optune over for standardbehandling er 1,20. Ved anvendelse af den forhandlede pris på Optune og AIP iht. afsnit 9.6.1 beløber omkostningerne til behandling med Optune over analysens livstidshorisont sig til [REDACTED] og til DKK 859.880 for standardbehandling, hvorved inkrementelomkostningen over livstidshorisont bliver [REDACTED]. Se Tabel 20 for omkostninger fordelt på forskellige omkostningskomponenter.

Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) for Optune over for standardbehandling bliver for CUA'en ca. [REDACTED] QALY. For CEA'en er ICER'en ca. [REDACTED] leveår, se Tabel 21.

**Tabel 20 - Oversigt over Behandlingsrådets hovedanalyse.** \*Progressionsfri overlevelse inkluderer hospitalsomkostninger forbundet med monitorering under og efter aktiv behandling med TMZ. \*\*Bivirkninger inkluderer hospitalsomkostninger til grad III og IV bivirkninger, samt patienttransport i forbindelse hermed. QALY: Kvalitetsjusterede leveår, TMZ: Temozolomid.

	Behandling med Optune	Standardbehandling	Forskel
<b>Omkostninger</b>			
Optune, teknologi	[REDACTED]	DKK 0	[REDACTED]
Optune, ressourcetræk ved patient/pårørende og kommunal hjemmesygepleje	DKK 57.564	DKK 0	DKK 57.564
TMZ	DKK 24.256	DKK 21.166	DKK 3.090
Progressionsfri overlevelse* og bivirkninger**	DKK 36.831	DKK 26.861	DKK 9.970
Progredieret sygdom	DKK 1.345.183	DKK 811.853	DKK 533.330
<b>Effekt</b>			
QALY	2,34	1,49	0,85
Leveår	3,27	2,06	1,20

**Tabel 21 - Resultat af Behandlingsrådets sundhedsøkonomiske analyse.** QALY: Kvalitetsjusterede leveår.

Komponent	Behandling med Optune	Standardbehandling	Difference	ICER
Omkostning, DKK	[REDACTED]	859.880	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	2,34	1,49	0,85	[REDACTED]
Leveår	3,27	2,06	1,20	[REDACTED]

## 9.9.2 Behandlingsrådets følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser som beskrevet i afsnit 9.7, hvor betydningen af ændringer i forskellige parametre og antagelser undersøges. Fagudvalget præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som de har vurderet relevante, herunder følsomhedsanalyserne 2 og 5 (se afsnit 9.9.2.1), samt PSA i tillæg til Behandlingsrådets hovedanalyse (se afsnit 9.9.2.2).

### 9.9.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

Fagudvalget har gennemført de deterministiske følsomhedsanalyser som angivet i afsnit 9.7. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er angivet i Tabel 22.

Tabel 22 – Oversigt over Behandlingsrådets udførte følsomhedsanalyser.

Ændring	ΔC, DKK	ΔE	ICER
<b>Cost-utility analyse</b>			
<b>Resultat af hovedanalysen</b>			
Tidshorisont: 5 år.		0,33	
Omkostning til Optune sat til DKK 0/md.	603.954	0,85	708.208
<b>Omkostningseffektivitetsanalyse</b>			
<b>Resultat af hovedanalysen</b>			
Tidshorisont: 5 år.		0,43	
Omkostning til Optune sat til DKK 0/md.	603.954	1,20	502.532

### 9.9.2.2 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har indsendt en PSA til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. Det fulde overblik over alle inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger forefindes i ansøgningen.

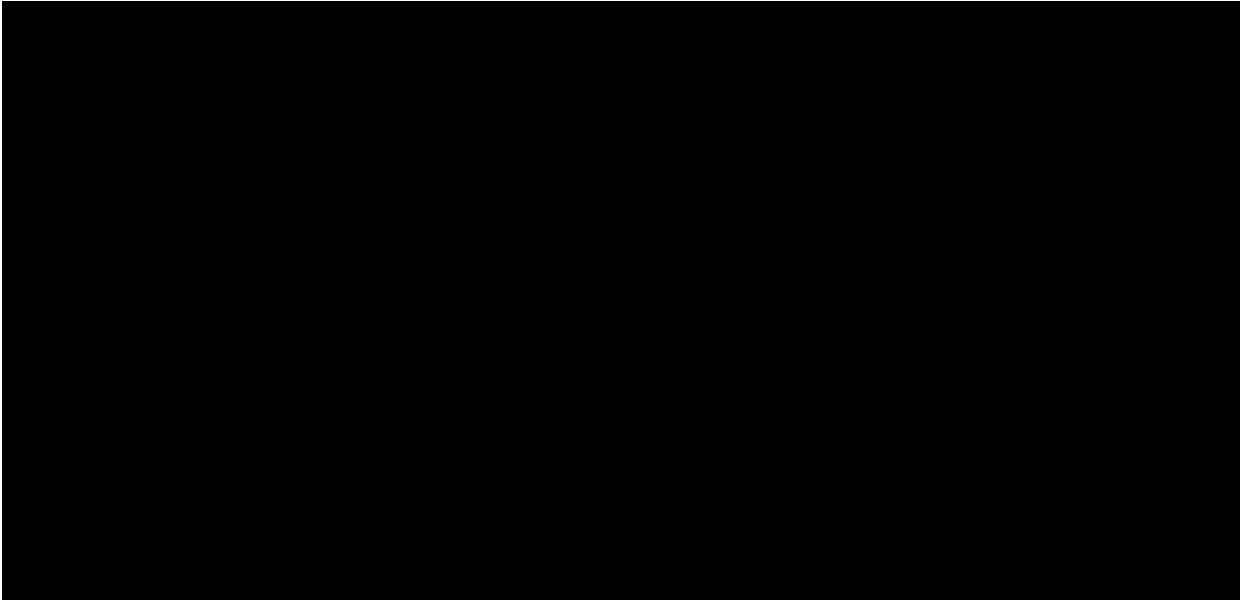
Fagudvalget har gennemført en PSA for CUA'en, justeret i overensstemmelse med Behandlingsrådets hovedanalyse<sup>7</sup>. PSA'en for CUA'en er præsenteret i det inkrementelle omkostningseffektivitets-scatter plot med 3000 iterationer i Figur 7. I Figur 8 præsenteres sandsynligheden for at behandling med Optune er omkostningseffektiv givet forskellige betalingsvilligheder for effektmålet QALYs med udgangspunkt i den gennemførte PSA. Givet den inkluderede usikkerhed, vil der være ca. 50% sandsynlighed for at behandling med Optune er omkostningseffektiv givet en betalingsvillighed på [redacted] pr. QALY.

Der præsenteres ikke inkrementelt omkostningseffektivitets-scatter plot i relation til effektmålet 'levår', da analyser for dette effektmål ikke var efterspurgt i evalueringsdesignet.

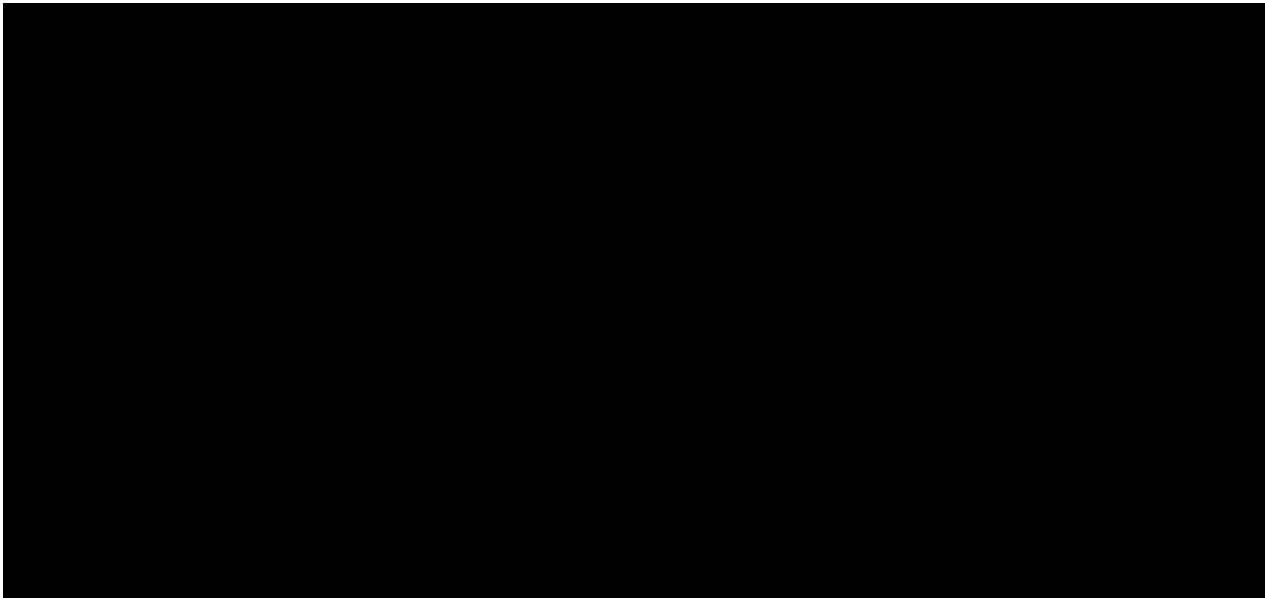
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende inkluderer og vedrører usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke metodiske

<sup>7</sup> Sekretariatet bemærker, at omkostninger til leasing af Optune er inkluderet som gammafordeling til brug i ansøgers PSA. Da der ikke er usikkerhed forbundet med den listepriis, der skal betales for produktet pr. måned, er prisen til Optune i Behandlingsrådets hovedanalyse inkluderet deterministisk.

usikkerheder. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



**Figur 7 - Behandlingsrådets inkrementelle omkostningseffektivitets-scatter plot for cost-utility analysen af Optune over for standardbehandling.** Illustrationen inkluderer 3000 tilfældige iterationer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse (lilla punkter), samt resultatet af Behandlingsrådets hovedanalyse (grønt punkt). Bemærk skæring på y-aksen er ved [redacted] QALY: Kvalitetsjusterede leveår.



**Figur 8 - Cost-effectiveness acceptability kurve for cost-utility analysen.** Kurven indikerer sandsynligheden for, at behandling med Optune er omkostningseffektivt set i forhold til standardbehandling ved forskellige tærskelværdier for betalingsvilligheden relativt til effektmålet (kvalitetsjusterede leveår). Resultatet af Behandlingsrådets hovedanalyse er ligeledes indsat (grønt punkt; 'QALYs ICER'). ICER: Inkrementel omkostningseffektivitetsratio, QALYs: Kvalitetsjusterede leveår.

### 9.9.3 Listeprisanalyse

Nedenstående afsnit præsenterer resultaterne af Behandlingsrådets analyser foretaget med udgangspunkt i listeprisen for Optune (DKK 156.000 ekskl. moms pr. måned pr. bruger).

#### 9.9.3.1 Behandlingsrådets hovedanalyse – baseret på listepris

I Behandlingsrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst for patienter i behandling med Optune til 2,34 QALYs og 1,49 QALYs for patienter i standardbehandling, hvilket giver en inkrementel effekt på 0,85 QALYs. For effektmålet 'leveår' estimeres det gennemsnitlige antal leveår for behandling med Optune til 3,27 leveår, mens standardbehandling giver 2,06 leveår, hvorved antal leveår for behandling med Optune over for standardbehandling er 1,20. Ved anvendelse af listeprisen for Optune og AIP iht. afsnit 9.6.1 beløber omkostningerne til behandling med Optune over analysens livstidshorisont sig til DKK 3.478.720, og til DKK 859.880 for standardbehandling, hvorved inkrementelomkostningen over livstidshorisont bliver DKK 2.618.839. Se Tabel 23 for omkostninger fordelt på forskellige omkostningskomponenter.

Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) for Optune over for standardbehandling bliver for CUA'en ca. DKK 3,07 mio./QALY. For CEA'en er ICER'en ca. DKK 2,18 mio./leveår, se Tabel 24.

**Tabel 23 - Oversigt over Behandlingsrådets hovedanalyse baseret på listepris.** \*Progressionsfri overlevelse inkluderer hospitalsomkostninger forbundet med monitorering under og efter aktiv behandling med TMZ. \*\*Bivirkninger inkluderer hospitalsomkostninger til grad III og IV bivirkninger, samt patienttransport i forbindelse hermed. QALY: Kvalitetsjusterede leveår, TMZ: Temozolomid.

	Behandling med Optune	Standardbehandling	Forskel
<b>Omkostninger</b>			
Optune, teknologi	DKK 2.014.885	DKK 0	DKK 2.014.885
Optune, ressourcetræk ved patient/pårørende og kommunal hjemmesygepleje	DKK 57.564	DKK 0	DKK 57.564
TMZ	DKK 24.256	DKK 21.166	DKK 3.090
Progressionsfri overlevelse* og bivirkninger**	DKK 36.831	DKK 26.861	DKK 9.970
Progredieret sygdom	DKK 1.345.183	DKK 811.853	DKK 533.330
<b>Effekt</b>			
QALY	2,34	1,49	0,85
Leveår	3,27	2,06	1,20

**Tabel 24 – Resultat af Behandlingsrådets sundhedsøkonomiske analyse baseret på listepriis.** QALY: Kvalitetsjusterede leveår.

Komponent	Behandling med Optune	Standardbehandling	Difference	ICER
Omkostning, DKK	3.478.720	859.880	2.618.839	
QALY	2,34	1,49	0,85	<b>3.070.899</b>
Leveår	3,27	2,06	1,20	<b>2.179.057</b>

### 9.9.3.2 Behandlingsrådets følsomhedsanalyser – baseret på listepriis

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser som beskrevet i afsnit 9.7, hvor betydningen af ændringer i forskellige parametre og antagelser undersøges. Fagudvalget præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som de har vurderet relevante, herunder følsomhedsanalyserne 2 og 5, samt PSA i tillæg til Behandlingsrådets hovedanalyse.

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Fagudvalget har gennemført de deterministiske følsomhedsanalyser som angivet i afsnit 9.7. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er angivet i Tabel 25.

**Tabel 25 – Oversigt over Behandlingsrådets udførte følsomhedsanalyser baseret på listepriis.**

Ændring	$\Delta C$ , DKK	$\Delta E$	ICER
<b>Cost-utility analyse</b>			
<b>Resultat af hovedanalysen</b>			<b>3.070.899</b>
Tidshorisont: 5 år.	2.027.006	0,33	6.098.759
Omkostning til Optune sat til DKK 0/md.	603.954	0,85	708.208
<b>Omkostningseffektivitetsanalyse</b>			
<b>Resultat af hovedanalysen</b>			<b>2.179.057</b>
Tidshorisont: 5 år.	2.027.006	0,43	4.707.698
Omkostning til Optune sat til DKK 0/md.	603.954	1,20	502.532

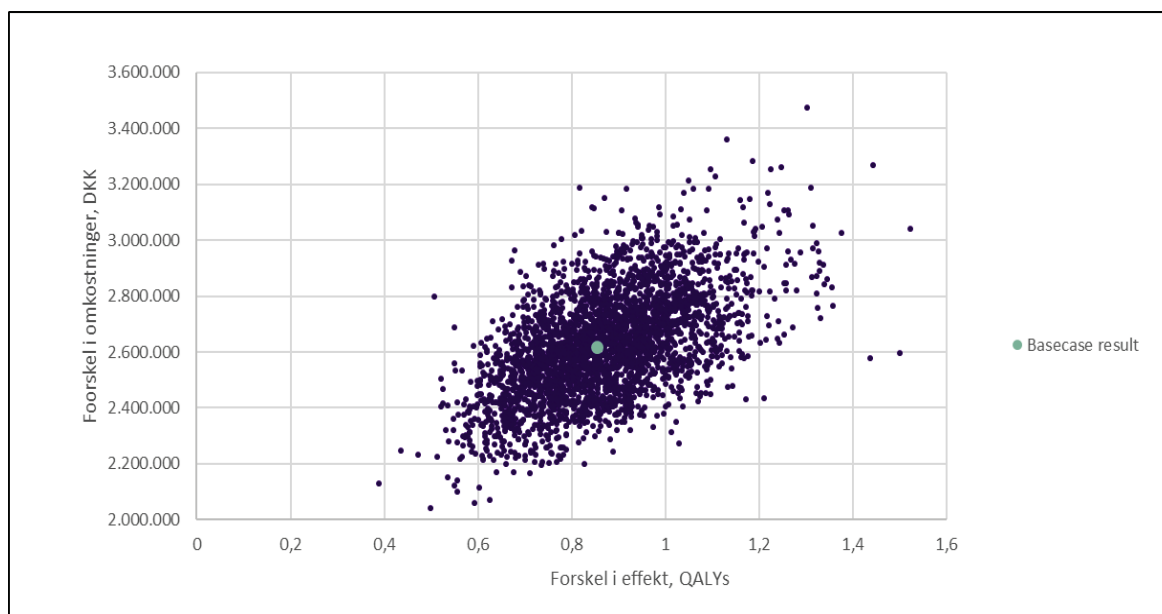
## Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har indsendt en PSA til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. Det fulde overblik over alle inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger forefindes i ansøgningen.

Fagudvalget har gennemført en PSA for CUA'en, justeret i overensstemmelse med Behandlingsrådets hovedanalyse<sup>8</sup>. PSA'en for CUA'en er præsenteret i det inkrementelle omkostningseffektivitets-scatter plot med 3000 iterationer i Figur 9. I Figur 10 præsenteres sandsynligheden for at behandling med Optune er omkostningseffektiv givet forskellige betalingsvilligheder for effektmålet QALYs med udgangspunkt i den gennemførte PSA. Givet den inkluderede usikkerhed, vil der være 50% sandsynlighed for at behandling med Optune er omkostningseffektiv givet en betalingsvillighed på ca. DKK 3 mio. pr. QALY.

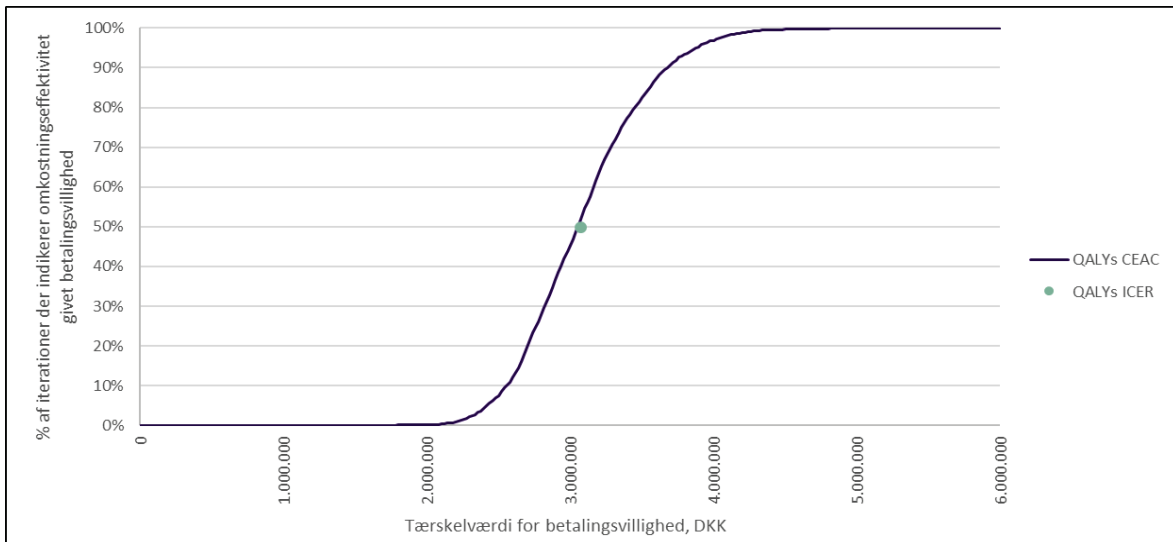
Der præsenteres ikke inkrementelt omkostningseffektivitets-scatter plot i relation til effektmålet 'leveår', da analyser for dette effektmål ikke var efterspurgt i evalueringsdesignet.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende inkluderer og vedrører usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke metodiske usikkerheder. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



**Figur 9 - Behandlingsrådets inkrementelle omkostningseffektivitets-scatter plot for cost-utility analysen af Optune over for standardbehandling, baseret på listepriis.** Illustrationen inkluderer 3000 tilfældige iterationer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse (lilla punkter), samt resultatet af hovedanalysen (grønt punkt). Bemærk skæring på y-aksen er ved DKK 2 mio. QALY: Kvalitetsjusterede leveår.

<sup>8</sup> Sekretariatet bemærker, at omkostninger til leasing af Optune er inkluderet som gammafordeling til brug i ansøgers PSA. Da der ikke er usikkerhed forbundet med den listepriis, der skal betales for produktet pr. måned, er prisen til Optune i Behandlingsrådets hovedanalyse inkluderet deterministisk.



**Figur 10 - Cost-effectiveness acceptability kurve for cost-utility analysen baseret på listepriis.** Kurven indikerer sandsynligheden for, at behandling med Optune er omkostningseffektiv set i forhold til standardbehandling ved forskellige tærskelværdier for betalingsvilligheden relativt til effektmålet (kvalitetsjusterede leveår). Resultatet af hovedanalysen er ligeledes indsat (grønt punkt; 'QALYs ICER'). ICER: Inkrementel omkostningseffektivitetsratio, QALYs: Kvalitetsjusterede leveår.

## 9.10 Budgetkonsekvensanalyse og model

De årlige budgetkonsekvenser er baseret på en antagelse om, at behandling med Optune anbefales af Behandlingsrådet. Analysen sammenligner to scenarier:

- Situationen, hvor behandling med Optune anbefales til anvendelse og
- Situationen, hvor behandling med Optune ikke anbefales til anvendelse

Budgetkonsekvenserne beskriver forskellen mellem de samlede regionale udgifter forbundet med de to scenarier over en femårig periode. Budgetkonsekvensanalysens tidshorisont er bestemt af Behandlingsrådets rammer og metodevejledning.

### 9.10.1 Model

Ansøger har udarbejdet sin budgetkonsekvensanalyse vha. en dynamisk model. Analysen er i overensstemmelse med de sundhedsøkonomiske analyser udarbejdet med udgangspunkt i kliniske data fra Stupp et al. [1] og er overordnet set baseret på de samme antagelser og data, som er anvendt for de sundhedsøkonomiske analyser.

Ansøger har i budgetkonsekvensanalysen inkluderet udgifter til oplæring og kompetencevedligehold for behandlingsansvarligt personale i forhold til at sikre kendskab og viden om behandling med Optune. Ansøger antager, at disse udgifter forekommer årligt.

I modellen, der er anvendt til at udarbejde budgetkonsekvensanalysen, gennemføres beregninger på månedsbasis og med *half-cycle* korrektion, hvor de sundhedsøkonomiske analyser gennemføres med en cykluslængde på en uge og uden *half-cycle* korrektion.

**Tabel 26 – Ansøgers estimat af årlige udgifter til oplæring og vedligehold af kendskabet til behandling med Optune blandt behandlingsansvarligt personale**

Personalegruppe	n	Effektiv timeløn, DKK/t	Årlig udgift, DKK
Overlæger, løntrinsaflønnede (ikke ledende)	25	605	25.925
Sygeplejerske, ikke-ledende	25	266	11.375
Årlig totaludgift, DKK			37.300

### **Behandlingsrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalysemodel**

Fagudvalget accepterer ansøgers model, der er anvendt til at udarbejde budgetkonsekvensanalysen.

Fagudvalget bemærker, at der som følge af at beregninger gennemføres på månedlig basis og med *half-cycle* korrektion og at budgetkonsekvensanalysen er gennemført uden diskontering i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning, vil forekomme en mindre inkongruens mellem resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalysen.

## 9.10.2 Population og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 315 personer årligt diagnosticeres med gliom grad 4, og at ca. 161 af disse gennemfører relevant kirurgi og efterfølgende radiokemoterapi. Ansøger forventer dog, at en andel af patienter, der kunne påbegynde behandling med Optune, vil fravælge behandlingsmuligheden før behandlingen påbegyndes. Ansøger estimerer det årlige antal incidente patienter med gliom grad 4, der har undergået relevant kirurgi, efterfølgende radiokemoterapi og forventes at ville acceptere at påbegynde behandling med Optune, som angivet i Tabel 27.

**Tabel 27 – Incidente patienter med gliom grad 4, der har undergået relevant kirurgi, efterfølgende radiokemoterapi og forventes at ville acceptere at påbegynde behandling med.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Relevant patientpopulation til opstart af behandling med Optune	113	114	114	114	115

Ansøger forventer for scenariet med en positiv anbefaling af Optune et markedsoptag som angivet i Tabel 28. De procentuelle markedsoptag relaterer sig til, hvor stor en andel af den incidente patientpopulation, som angivet i Tabel 27, der forventes at påbegynde standardbehandling og behandling med Optune. Ansøger angiver, at forventningerne til markedsoptaget er baseret på erfaringer fra Sverige. Ansøgers forventer for scenariet uden en positiv anbefaling af Optune et markedsoptag som angivet i Tabel 29.



**Tabel 28 – Ansøgers estimat af markedsoptag af Optune i scenariet med en positiv anbefaling af Optune.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Optune (%)	13,2%	34,7%	55,2%	66,1%	66,1%
Standardbehandling (%)	86,8%	65,3%	44,8%	33,9%	33,9%

**Tabel 29 – Ansøgers estimat af markedsoptag af Optune i scenariet uden en positiv anbefaling af Optune.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Optune (%)	0%	0%	0%	0%	0%
Standardbehandling (%)	100%	100%	100%	100%	100%

Ansøgers estimerer patientpopulationens størrelse over budgetkonsekvensanalysens tidshorisont med udgangspunkt i data vedr. overlevelse fra Stupp et al. [1]. Patientpopulationens størrelse i de to scenarier, samt fordeling af patientpopulationen i behandling med hhv. Optune og standardbehandling er angivet i hhv. Tabel 30 og Tabel 32. Fordelingen af patienter, der påbegynder behandling med hhv. Optune og standardbehandling i de to scenarier, er estimeret med udgangspunkt i markedsoptagene angivet i Tabel 28 og Tabel 29.

Ansøger forventer, at ca. 10% af patienter, der påbegynder anvendelse af Optune (angivet i Tabel 30), fravælger behandlingen inden for den første måned efter behandlingen er påbegyndt. Iht. prisforhandlingen er leasing af Optune uden beregning for patienter, der påbegynder behandlingen, men fravælger denne inden for den første måned.

Populationsstørrelsen for Behandlingsrådets budgetkonsekvensanalyse er derfor justeret med 10%, for at reflektere det forventede *drop-out*. Populationsstørrelsen med en positiv anbefaling af behandling med Optune samt fordeling af patienter i behandling med Optune og standardbehandling for Behandlingsrådets hovedanalyse er derfor angivet i Tabel 31. Budgetkonsekvensen er estimeret med udgangspunkt i denne patientpopulation.

**Tabel 30 – Patientpopulationens størrelse med anbefaling af behandling med Optune samt fordeling af patienter i behandling med Optune og standardbehandling.** Kopieret fra ansøgningen. Rækkerne angiver overlevende patienter der påbegynder behandling i hhv. 1-5 ('Number of patients year 1-5'). Den totale patientpopulation inkluderer incidente patienter og prævalente patienter i årene 1-5.

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
<b>Optune plus TMZ</b>					
Number of patients year 1	15	11	5	1	0
Number of patients year 2		40	29	13	4
Number of patients year 3			63	47	21
Number of patients year 4				76	56
Number of patients year 5					76
<i>Total</i>	<i>15</i>	<i>51</i>	<i>97</i>	<i>137</i>	<i>157</i>
<b>TMZ alone</b>					
Number of patients year 1	98	64	20	3	0
Number of patients year 2		74	49	15	2
Number of patients year 3			51	33	10
Number of patients year 4				38	25
Number of patients year 5					39
<i>Total</i>	<i>98</i>	<i>138</i>	<i>129</i>	<i>90</i>	<i>77</i>
<b>Total patient population</b>	<b>113</b>	<b>189</b>	<b>226</b>	<b>227</b>	<b>234</b>

**Tabel 31 – Patientpopulationens størrelse med anbefaling af behandling med Optune samt fordeling af patienter i behandling med Optune og standardbehandling anvendt i budgetkonsekvensanalysen, inkl. drop-out.** Antallet af patienter i behandling med Optune er estimeret med en forventning om, at 10 % af patienterne der påbegynder behandlingen, fravælger denne inden for den første måned, hvorved behandlingen er uden beregning for regionerne. Rækkerne angiver overlevende patienter der påbegynder behandling i hhv. 1-5 ('Number of patients year 1-5'). Den totale patientpopulation inkluderer incidente patienter og prævalente patienter i årene 1-5.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Optune +TMZ</b>					
Antal patienter, år 1	13	10	4	1	0
Antal patienter, år 2		36	26	12	3
Antal patienter, år 3			57	42	18
Antal patienter, år 4				68	51
Antal patienter, år 5					68
<i>Total</i>	<i>13</i>	<i>46</i>	<i>87</i>	<i>123</i>	<i>140</i>
<b>TMZ alene</b>					
Antal patienter, år 1	100	67	21	4	0
Antal patienter, år 2		78	53	17	3
Antal patienter, år 3			57	39	12
Antal patienter, år 4				46	31
Antal patienter, år 5					46
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>145</i>	<i>131</i>	<i>105</i>	<i>93</i>
<b>Total patientpopulation</b>	<b>113</b>	<b>191</b>	<b>218</b>	<b>228</b>	<b>233</b>

**Tabel 32 – Patientpopulationens størrelse uden anbefaling af behandling med Optune samt fordeling af patienter i behandling med Optune og standardbehandling.** Kopieret fra ansøgningen. Rækkerne angiver overlevende patienter der påbegynder behandling i hhv. 1-5 (*Number of patients year 1-5*). Den totale patientpopulation inkluderer incidentte patienter og prævalente patienter i årene 1-5.

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
<b>Optune plus TMZ</b>					
Number of patients year 1	0	0	0	0	0
Number of patients year 2		0	0	0	0
Number of patients year 3			0	0	0
Number of patients year 4				0	0
Number of patients year 5					0
<i>Total</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<b>TMZ alone</b>					
Number of patients year 1	113	74	23	4	0
Number of patients year 2		114	75	23	4
Number of patients year 3			114	75	23
Number of patients year 4				114	75
Number of patients year 5					115
<i>Total</i>	<i>113</i>	<i>188</i>	<i>212</i>	<i>216</i>	<i>217</i>
<b>Total patient population</b>	<b>113</b>	<b>188</b>	<b>212</b>	<b>216</b>	<b>217</b>

### **Fagudvalgets vurdering af ansøgers estimerede population og markedsandel**

Fagudvalget accepterer ansøgers antagelser vedrørende patientpopulationens størrelse og det forventede markedsoptag med udgangspunkt i den PICO-specifikation, der foreligger for nærværende evaluering.

Fagudvalget forventer dog, at tilslutningen til behandling med Optune vil være lavere i Danmark.

### **9.10.3 Budgetkonsekvens**

I Behandlingsrådets budgetkonsekvensanalyse af behandling med Optune overfor standardbehandling er justeringer gennemført i overensstemmelse med justeringerne foretaget for de sundhedsøkonomiske analyser.

I afsnit 9.10.3.1 præsenteres Behandlingsrådets budgetkonsekvensanalyse, baseret på den forhandlede pris. I afsnit 9.10.3.2 præsenteres resultater af budgetkonsekvensen baseret på listepriisen på Optune. Behandlingsrådets anbefaling tager udgangspunkt i Behandlingsrådets hovedanalyse baseret på den forhandlede pris for Optune (afsnit 9.10.3.1).

### 9.10.3.1 Behandlingsrådets budgetkonsekvensanalyse

Behandlingsrådet estimerer, at behandling med Optune efter en femårig periode vil summere til en regional budgetkonsekvens på ca. [REDACTED]. Resultatet er baseret op den forhandlede pris for Optune ([REDACTED] pr. måned pr. bruger) og estimerer for optag af Optune, præsenteret i Tabel 31 og Tabel 32. Resultatet er opgjort i Tabel 33.

**Tabel 33 – Oversigt over budgetkonsekvenser ved anbefaling af den undersøgte sundhedsteknologi over den femårige tidshorizont.** \*Behandlingsomkostninger til patienter i behandling med Optune inkl. deres omkostninger til TMZ, \*\*Sygdomsmonitorering og -behandling inkluderer monitorering under og efter aktiv behandling med TMZ i stabil sygdom og monitorering og behandling i progredieret sygdom. \*\*\*Oplæring og vedligehold af kompetencer ift. anvendelsen af Optune blandt behandlingsansvarligt personale, TMZ: Temozolomid.

Budgetkonsekvenser ved anbefaling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Total
<b>Totaludgifter hvis Optune anbefales til anvendelse</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Optune teknologi*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TMZ	1.691.921	1.332.116	974.735	785.068	787.748	5.571.588
Sygdomsmonitorering og -behandling**, bivirkninger, oplæring***	29.327.099	43.926.272	46.719.096	47.955.793	49.225.528	217.153.787
<b>Totaludgifter hvis Optune ikke anbefales til anvendelse</b>	<b>31.850.431</b>	<b>46.955.571</b>	<b>49.495.981</b>	<b>49.787.912</b>	<b>49.938.682</b>	<b>228.028.577</b>
Optune teknologi	0	0	0	0	0	0
TMZ	1.920.607	1.937.142	1.935.647	1.940.109	1.946.734	9.680.239
Sygdomsmonitorering og -behandling**, bivirkninger	29.929.824	45.018.429	47.560.333	47.847.803	47.991.948	218.348.338
<b>Budgetkonsekvenser ved anbefaling om anvendelse</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 9.10.3.2 Budgetkonsekvensanalyse – baseret på listepris

Behandlingsrådet estimerer, at behandling med Optune efter en femårig periode vil summere til en regional budgetkonsekvens på ca. DKK 365 mio, når analysen baseres på listeprisen for Optune (DKK 156.000 pr. måned pr. bruger) og estimerer for optag af Optune, præsenteret i Tabel 30 og Tabel 32. Resultatet er opgjort i Tabel 34. Bemærk at *drop-out* ikke er inkluderet i estimatet, og at resultaterne derved overestimerer budgetkonsekvensen.

**Tabel 34 – Oversigt over budgetkonsekvenser ved anbefaling af den undersøgte sundhedsteknologi over den fem-årige tidshorisont, baseret på listepris.** \*Behandlingsomkostninger til patienter i behandling med Optune inkl. deres omkostninger til TMZ, \*\*Sygdomsmonitorering og -behandling inkluderer monitorering under og efter aktiv behandling med TMZ i stabil sygdom og monitorering og behandling i progredieret sygdom. \*\*\*Oplæring og vedligehold af kompetencer ift. anvendelsen af Optune blandt behandlingsansvarligt personale, TMZ: Temozolomid.

Budgetkonsekvenser ved anbefaling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Total
<b>Totaludgifter hvis Optune anbefales til anvendelse</b>	<b>48.082.250</b>	<b>94.690.895</b>	<b>131.759.152</b>	<b>155.823.155</b>	<b>162.937.946</b>	<b>593.293.397</b>
Optune teknologi*	17.197.054	49.662.528	84.307.004	107.240.077	112.957.825	371.364.488
TMZ	1.666.511	1.264.891	867.967	656.730	658.972	5.115.071
Sygdomsmonitorering og -behandling**, bivirkninger, oplæring***	29.255.985	43.800.776	46.621.480	47.963.648	49.358.448	217.000.337
<b>Totaludgifter hvis Optune ikke anbefales til anvendelse</b>	<b>31.850.431</b>	<b>46.955.571</b>	<b>49.495.981</b>	<b>49.787.912</b>	<b>49.938.682</b>	<b>228.028.577</b>
Optune teknologi	0	0	0	0	0	0
TMZ	1.920.607	1.937.142	1.935.647	1.940.109	1.946.734	9.680.239
Sygdomsmonitorering og -behandling**, bivirkninger	29.929.824	45.018.429	47.560.333	47.847.803	47.991.948	218.348.338
<b>Budgetkonsekvenser ved anbefaling om anvendelse</b>	<b>16.231.819</b>	<b>47.735.324</b>	<b>82.263.171</b>	<b>106.035.243</b>	<b>112.999.264</b>	<b>365.264.820</b>

## 9.11 Fagudvalgets samlede opsummering og vurdering

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.

Med udgangspunkt i evalueringsdesignet estimeres det, at behandling med Optune over en livstids-horisont giver en QALY-gevinst på 0,85 QALYs relativt til standardbehandling, mens forskellen i omkostninger forbundet med behandling er ca. DKK 1,9 mio. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på DKK ca. [REDACTED]/QALY. Med udgangspunkt i ansøgers forventning til populationsstørrelse og markedsopslag 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 (uddybnet i afsnit 9.4.2). 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. DKK 1,3 mio. Resultatet af følsomhedsanalysen er en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på DKK 4,0 mio./QALY. 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. Estimererne 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 estimererne.

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, (beskrevet i afsnit 7.2.1.3 ). 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 'progredieret sygdom' (se Tabel 16). 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 progredieret 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.

# 10 Referencer

1. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, 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 - Journal of the American Medical Association*. 2017;318(23):2306–16.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–20.
3. Dansk Neuroonkologisk Gruppe, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk Neuro-Onkologisk Register (DNOR) Årsrapport 2021. 2022.
4. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:987–96.
5. Larsen KL, Skovbølling SL, Lindström E, Dansk Neurologisk Selskab. Primær hjernetumor – Højgradsgliom. 2022 [cited 2023 Apr 3].
6. Reni M, Mazza E, Zanon S, Gatta G, Vecht CJ. Critical Reviews in Oncology / Hematology Central nervous system gliomas. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2017;113:213–34.
7. Hansen S, Rasmussen BK, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Treatment and survival of glioblastoma patients in Denmark: The Danish Neuro-Oncology Registry 2009–2014. *J Neurooncol*. 2018;139(2):479–89.
8. Ellor S V., Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: Background, Standard Treatment Paradigms, and Supportive Care Considerations. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2014 Jan 1;42(2):171–82.
9. Davis M. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016 Oct 1;20(5):S2–8.
10. Preusser M, de Ribaupierre S, Wöhrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, et al. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol*. 2011 Jul;70(1):9–21.
11. Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int*. 2014;5(Supplement).
12. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015;17:iv1–62.
13. Dansk Neuroonkologisk Gruppe. Gliomer hos voksne (klinisk retningslinje). 2020 [cited 2023 Apr 3].



14. Kræftens Bekæmpelse. Performance status [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/ordbog/performance-status/>
15. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S, et al. Influence of treatment with tumor-treating fields on health-related quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):495–504.
16. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbal V, Tovary F, Vymazal J, Itzhaki A, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Med Phys.* 2009;9(1):1–13.
17. Dansk Neuroonkologisk Gruppe. Dansk Neuro-Onkologisk Register - National Årsrapport 2022. 2023.
18. Sagberg LM, Jakola AS, Solheim O. Quality of life assessed with EQ-5D in patients undergoing glioma surgery: What is the responsiveness and minimal clinically important difference? *Quality of Life Research.* 2014;23(5):1427–34.
19. Garside R, Pitt M, Anderson R, Dyer G, Mealing S, Somerville M, 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 (Rockv).* 2007;11(45).
20. MMS - Mini mental status - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/skemaer/geriatri/mms-mini-mental-status/>
21. Regev O, Merkin V, Blumenthal DT, Melamed I, Kaisman-Elbaz T. Tumor-Treating Fields for the treatment of glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract.* 2021;8(4):426–40.
22. 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.
23. Danmarks Statistik. Statistikbanken [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://statistikbanken.dk/statbank5a/default.asp?w=1920>
24. Dansk Neuroonkologisk Gruppe. Gliomer hos voksne (klinisk retningslinje). 2020 [cited 2023 Apr 3];(december):1–135.
25. 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 Dec 2;11(December).
26. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;(0123456789).
27. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016;18(8):1129–36.

28. Connock M, Auguste P, Dussart C, Guyotat J, Armoiry X. Cost-effectiveness of tumor-treating fields added to maintenance temozolomide in patients with glioblastoma: an updated evaluation using a partitioned survival model. *J Neurooncol.* 2019;143(3):605–11.
29. Guzauskas GF, Pollom EL, Stieber VW, Wang BCM, Garrison LP. Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study. *J Med Econ.* 2019;22(10):1006–13.

# 11 Fagudvalgets sammensætning

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Benedikte Hasselbalch, Overlæge, PhD, Afdeling for Kræftbehandling og Organsygdomme, Rigshospitalet	Dansk Selskab for Almen Medicin (LVS)
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Christian Bonde Pedersen, Overlæge, Neurokirurgi, Neurologisk afd. OUH	Region Syddanmark
Karina Dahl, Sygeplejerske, Kræftafdelingen, AUH	Region Midtjylland
Kåre Schmidt Ettrup, Overlæge, Neurokirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital	Region Nordjylland
Jane Skjøth-Rasmussen, Overlæge, PhD. Afd. for Hjerne- og Nervekirurgi, Rigshospitalet	Region Hovedstaden
Hanne Lisby, Patientrepræsentant	Danske Patienter / Danske Handicaporganisationer
Patientrepræsentant (anonym)	Danske Patienter / Danske Handicaporganisationer
Kamille Bollerup, Udbudskonsulent	Region Nordjylland

© Behandlingsrådet, 2024.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

[www.behandlingsraadet.dk](http://www.behandlingsraadet.dk)

Niels Jernes Vej 6A, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 2.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. 24.5.2024

# Behandlingsrådet