



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

OPTUNE

en association avec le témozolomide
pour le traitement d'entretien du glioblastome

Validé par la CEESP le 13 avril 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	22
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	25
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	30
4.1. Modélisation	30
4.1.1. Population simulée	30
4.1.2. Structure du modèle	31
4.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle	31
4.1.4. Estimation des courbes de survies	31
4.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	37
4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	41
4.2.1. Données d'utilité issues de l'étude ad-hoc menée par Novocure (Chavez et al)	41
4.2.2. Méthode d'estimation	41
4.3. Mesure et valorisation des coûts	41
4.4. Présentation des analyses de sensibilité	48
4.4.1. Analyse de sensibilité déterministe	48
4.4.2. Analyse de sensibilité probabiliste	53
4.4.3. Analyse de sensibilité de scénario	57
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	59
5.1. Mesure et valorisation des coût	59
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	61
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	61
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	63

Table des annexes	70
Table des illustrations et des tableaux	77
Références bibliographiques	80
Abréviations et acronymes	81

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – avril 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société NOVOCURE, soutient une demande de première inscription d'OPTUNE en nom de marque sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) par l'assurance maladie. L'utilisation de ce dispositif est associée à une prestation de service dispensée par l'industriel lui-même.

OPTUNE est un traitement anticancéreux antimitotique non invasif délivrant des « champs de traitement de la tumeur » (TTFields) dans la région tumorale. Il s'agit d'un dispositif médical portatif, utilisé dans le traitement local du glioblastome qui repose sur une nouvelle modalité thérapeutique venant s'ajouter à celles existantes (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

La demande de remboursement concerne l'indication suivante : « en association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué ».

Le marquage CE a été obtenu le 05/10/2015.

L'industriel estime la population cible à 983 patients par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu importante (ASA II) ;
- un RDCR de 232 739 €/QALY versus témozolomide seul sur un horizon temporel de 20 ans au prix de ████████ € mensuel le dispositif OPTUNE retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 172,1 millions d'euros sur trois ans au prix de ████████ € mensuel retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel d'OPTUNE pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades s'inscrivant dans le cadre d'un programme de Santé Publique. L'ensemble des tumeurs cérébrales fait également l'objet du programme d'Actions Intégrées de Recherche en 2020 mené conjointement par l'Institut national du cancer, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et la Ligue contre le cancer.

L'impact revendiqué sur l'organisation des soins est faible, puisque le traitement débute et se poursuit au domicile du patient exclusivement, via une prestation de service proposée et assurée par l'industriel lui-même.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours dans plusieurs autres indications. Des études de phase II et III ont été conduites dans le mésothéliome, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du pancréas et le cancer de l'ovaire.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'utilisateur

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Étoiles dans La Mer, Vaincre le Glioblastome, a été transmise à la HAS. Cette contribution se fonde sur un questionnaire adressé aux patients atteints d'un glioblastome et aux aidants. Elle met en avant le déclin physique, émotionnel et cognitif des patients atteints de cette pathologie, accentué par un pronostic sombre ayant un fort impact sur leur qualité de vie. Optune permettrait une amélioration du taux de survie et de la qualité de vie tout en étant associé à une bonne tolérance. L'association insiste cependant sur le fait que le traitement est contraignant, puisqu'il doit être porté sur le crâne du patient toute la journée. Elle souligne que l'accompagnement proposé par Novocure est intéressant et appréciable, puisqu'à l'heure actuelle les patients et leur entourage sont peu entourés.

L'association a connaissance du cas d'un patient qui a bénéficié du traitement Optune en Suisse. Il s'en est déclaré très satisfait.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficience du dispositif médical Optune en association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué en considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes. Il est cohérent avec la demande de remboursement.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- Le choix non conservateur de l'extrapolation de la survie globale, sans données au long terme permettant de justifier et valider les gains engendrés par les hypothèses de survie et de guérison ;
- L'absence de présentation et de précisions sur la méthode d'estimation des utilités par état de santé ;
- L'incertitude sur la transposabilité des données de qualité de vie et d'utilité collectées dans l'essai et dans l'étude ad-hoc au regard du grand nombre de données manquantes ;
- L'absence de validation externe des estimations de survie induites par les extrapolations au-delà de la période d'observation de l'essai.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué pour Optune, et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence, le RDCR d'Optune en association au témozolomide *versus* témozolomide seul est estimé à 232 739 €/QALY sur un horizon temporel de 20 ans.

D'après les résultats de l'analyse probabiliste, il faudrait consentir à une disposition à payer d'environ 275 000 €/QALY pour qu'Optune soit coût efficace à 80%.

Les analyses déterministes montrent que les paramètres qui influencent le plus les résultats sont les probabilités conditionnelles de survie appliquées à partir de 5 ans, calculées à partir des données du registre américain SEER. Or, d'après Connock et al, auteurs d'une évaluation coût-utilité d'Optune en France, l'utilisation de ces probabilités de survie génère des résultats optimistes sur la survie globale des patients atteints de glioblastome, non validés par les connaissances actuelles sur la gravité de la maladie, faisant seulement état de rares cas de survivants au long terme.

Ainsi, le RDCR obtenu en analyse de référence s'interprète au regard de l'hypothèse d'une guérison d'une proportion de patients après 15 ans, estimée à 3% et 8% pour ceux traités par le témozolomide seul et Optune en association au témozolomide respectivement. Les données disponibles dans la littérature sont insuffisantes pour pouvoir conforter ces résultats, puisque les seules publications citées par l'industriel sont des études de cas qui soulignent le caractère exceptionnel de la survie prolongée des patients atteints d'un glioblastome. Aucune donnée n'est présentée permettant de valider la proportion de patients survivant au long terme puis guéris, simulés par le modèle.

Par ailleurs, les analyses de sensibilité en scénario proposées par l'industriel sont insuffisantes pour permettre de se rendre compte de l'impact de l'application de ces probabilités conditionnelles de survie sur le résultat, par rapport à une approche plus standard d'extrapolation via l'application d'une distribution paramétrique. Une analyse exploratoire conduite par la HAS utilisant cette approche standard génère des résultats de survie plus conservateurs et une augmentation du RDCR de 52% par rapport à l'analyse principale.

Au regard de ces éléments, l'incertitude générée par les hypothèses de survie au long terme est importante et semble favorable à Optune.

De plus, il est important de souligner que ces résultats sont conditionnés à une bonne transposabilité de la prestation de service dispensée dans l'essai, à celle qui sera mise en place en pratique courante de soins en France. La société Novocure indique qu'un suivi rigoureux est dispensé par la société, (remplacement de matériel, placement des arrays, formation des patients et de l'entourage, récupération des données d'utilisation, mise à disposition de matériel pour les soins du crâne...), avec un technicien de service se rendant au domicile du patient une fois par mois a minima, mais pouvant se déplacer à la demande du patient. Ces mesures nécessitent une disponibilité de techniciens partout en France au moment de la mise sur le marché du dispositif. Ce suivi pouvant impacter l'efficacité du traitement, il existe à ce stade une incertitude non quantifiable associée à l'utilisation et au déploiement du dispositif en France. Les résultats d'efficacité sont directement liés à la qualité de la prestation de service qui sera proposée par Novocure.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse de l'impact budgétaire a pour objectif d'évaluer l'impact sur les dépenses annuelles de l'Assurance Maladie de l'introduction du dispositif Optune sur le marché français dans le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué, en association avec le traitement d'entretien par témozolomide après la chirurgie suivie de la radiothérapie en association au témozolomide.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'Optune est acceptable bien qu'elle soulève 2 réserves importantes sur l'estimation de la population cible et la non-pertinence des analyses de sensibilités permettant d'explorer l'incertitude de cette estimation.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué pour Optune, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'Optune dans la nouvelle indication revendiquée est estimé à environ 172,1 millions d'euros pour le traitement de [REDACTED] incidents sur trois ans. Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 3 ans de [REDACTED] d'euros dans le scénario avec Optune, contre [REDACTED] d'euros dans le scénario sans Optune, soit une hausse d'environ 700% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

Le montant de l'impact budgétaire est probablement sous-estimé en raison des sources de données utilisées pour l'estimation de la population cible. Les chiffres présentés datent de 2008, et sont bien inférieurs à ceux publiés par Santé Publique France en 2018. Les analyses de sensibilité présentées ne sont pas pertinentes et ne permettent pas de mesurer correctement l'impact d'une population incidente plus élevée sur l'impact budgétaire. L'utilisation de l'incidence présentée par Santé Publique France augmenterait la taille de la population cible de plus de 55%, générant une augmentation du montant de l'impact budgétaire du même ordre.

L'horizon temporel sélectionné semble trop court au regard de la tendance observée sur les parts de marché. Le scénario avec un horizon temporel plus long à 5 ans montre que les parts de marché simulées à 3 ans n'atteignent pas leur plateau, et sont supposées continuer d'augmenter. L'analyse de référence présentée à 3 ans ne permet donc pas d'estimer l'impact budgétaire effectif de l'utilisation pleine d'Optune. Les résultats de l'analyse à 5 ans décrivent un impact budgétaire de 416,6 millions d'euros.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, et sous les hypothèses retenues par l'industriel, la CEESP conclut que :

- le RDCR présenté de 232 739 € par QALY gagné (186 432 €/AVG) versus témozolomide seul sur un horizon temporel de 20 ans s'interprète au regard d'hypothèses optimistes sur la survie au long terme des patients traités par Optune.
- Ces hypothèses de survie génèrent une incertitude importante en faveur d'Optune, à laquelle s'ajoute une autre source d'incertitude, elle non quantifiable, associée à la nature et au déploiement de la prestation de service proposée par Novocure sur tout le territoire français.
- Ce résultat est conditionné à la qualité de la prestation de service rendue par Novocure pour le suivi des patients.
- Ce résultat, probablement sous-estimé, reflète la nécessité d'une baisse de prix d'Optune. Une diminution du prix d'Optune se traduit par une réduction proportionnellement équivalente du RDCR. Par exemple, des baisses du prix d'environ 25%, 50% et 75% conduiraient respectivement à des RDCR de 174 590 €/QALY, 116 441 €/QALY et 58 292 €/QALY respectivement.
- Dans le cas où la proportion de patients survivants au long terme serait moins importante que celle proposée par l'industriel, des baisses de prix plus conséquentes seraient nécessaires pour arriver à ces mêmes résultats.
- D'après les hypothèses de l'industriel, la mise à disposition d'Optune dans cette nouvelle indication engendrerait un surcoût de 172,1 millions d'euros sur 3 ans pour le traitement de [REDACTED], soit une multiplication par 8 du budget l'assurance maladie par rapport à la prise en charge actuelle.

- Le montant de l'impact budgétaire est probablement sous-estimé, au regard du taux d'incidence utilisé par l'industriel, inférieur au taux d'incidence le plus récent publié par Santé Publique France.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- La nature et la qualité des services dispensés par Novocure dans le cadre du suivi du patient.
- Les indicateurs permettant de mesurer l'accessibilité et la qualité des prestations rendues.
- L'adhésion au traitement en pratique courante de soins par le patient et l'impact du traitement sur les aidants.
- La prestation de service dispensée par Novocure, notamment sur l'accès aux soins et la couverture territoriale.
- La transposabilité des données de qualité de vie à la totalité des patients traités par Optune.
- La survie à long terme des patients et la proportion de patients considérés comme guéris.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Représentativité de la population simulée non garantie compte tenu des données disponibles.	-		
Extrapolation de la survie post-progression : choix de la fonction d'extrapolation fondé uniquement sur les critères de qualité statistique, sans discussion de la plausibilité clinique. Ce choix impacte peu le RDCR.	-		
Méthode d'extrapolation de la SG qui génère une proportion de patients en survie au long terme, sans qu'aucune donnée au long terme ne permette de justifier ce résultat. Cette hypothèse est optimiste, en faveur d'Optune, insuffisamment justifiée et avec un impact important sur le RDCR.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence de présentation de la méthode ayant permis d'obtenir les utilités par état de santé à partir de l'étude de Chavez et al.		+	
Manque de robustesse des données de qualité de vie inhérente à la grande quantité de données manquantes. Incertitude sur la transposabilité des données collectées à l'intégralité des patients traités. L'absence de discussion sur ce point ne permet pas d'appréhender l'impact sur le résultat.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Validation			
Absence de discussion et de comparaison des sorties du modèle au long terme, par rapport aux données disponibles dans la littérature, au moins pour le bras témozolomide seul		+	

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Justification insuffisante de la durée de l'horizon temporel au regard de la tendance observée sur les parts de marché d'Optune, qui n'atteint pas son maximum d'utilisation à 3 ans.	-		
Population cible			
Probable sous-estimation de l'incidence de la maladie au regard des dernières données publiées en France.		+	
Analyse de sensibilité			
Analyse déterministe sur la population cible non pertinente ne permettant pas de mesurer l'impact de sa variation sur le résultat.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	<p>OPTUNE est un traitement local antimitotique du glioblastome, reposant sur une nouvelle modalité thérapeutique utilisant des champs électriques alternatifs (TTFields).</p> <p>Il s'agit d'un dispositif médical portable, constitué d'un générateur de champs électriques relié par un câble de connexion à 4 supports adhésifs contenant chacun 9 disques céramiques, que l'on nomme des « arrays ». Chaque disque en céramique est lié à une électrode, 8 d'entre eux possédant également un capteur de chaleur. Les arrays sont directement appliqués sur le cuir chevelu rasé du patient. Le générateur de champs électriques peut être branché sur secteur ou alimenté par une batterie ce qui permet au patient de se déplacer et continuer ses activités.</p>
Laboratoire	NOVOCURE
Domaine thérapeutique	Neuro-oncologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Liste des produits et prestations remboursables (LPPR)
Marquage CE	<p>Marquage CE le 05/10/2015</p> <p>En association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué.</p>
Indication demandée au remboursement	<p>Identique à celle du marquage CE.</p> <p>En association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué.</p>
SA revendiqué	Important
ASA revendiquée	Importante (ASA II)
Statut particulier	-
ATU ou RTU	-
Prix revendiqué mensuel	██████ € TTC
Population cible	Population cible : 983 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ██████ € par an
Chiffre d'affaires (CA) annuel	CA dans l'indication : ██████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<p>Allemagne : ████████████████████</p> <p>Suède : ████████████████████</p> <p>Autriche : ████████████████████</p>

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASA : amélioration du service attendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SA : service attendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>La technologie des TTFields exploite la présence de molécules polaires dans la cellule, leur polymérisation guidée par cette charge électrique, et la forme géométrique des cellules en division qui les rend sensibles aux effets des TTFields. Les TTFields agissent uniquement sur les cellules en division selon une fréquence spécifique au type de cellule traité, ralentissent et inhibent la prolifération des cellules tumorales et, à terme, entraînent la mort cellulaire.</p> <p>Le placement personnalisé des arrays permet d'optimiser l'intensité du champ au niveau de la tumeur. Il a été montré que la dose de TTFields, définie comme la quantité d'énergie délivrée au sein de la tumeur par jour, était corrélée à l'efficacité clinique du traitement.</p>
Pathologie concernée	<p>Le glioblastome est le cancer cérébral le plus fréquent et le plus agressif chez l'adulte. Ils se développent à partir d'un type de cellules gliales, les astrocytes et ont un haut grade de malignité. Ils correspondent au grade IV, le plus élevé de la classification de l'OMS.</p> <p>Les glioblastomes siègent le plus souvent au niveau des hémisphères cérébraux mais peuvent être localisés dans d'autres régions du système nerveux central. La tumeur peut survenir de novo ou résulter de l'évolution d'un astrocytome de bas grade. Dans la moitié des cas, il s'agit d'un glioblastome d'emblée ou glioblastome primaire. Dans les autres cas, il s'agit d'une progression d'un astrocytome de grade II ou III qui est alors désigné comme étant un glioblastome secondaire.</p> <p>Le glioblastome est un cancer de très mauvais pronostic : la médiane de survie est de 11,2 mois et le taux de survie à 5 ans de 4,5%.</p> <p>Le glioblastome est une tumeur rare. Sa prévalence est estimée à 1/100 000 habitants. Le nombre de nouveaux cas de glioblastome avec confirmation histologique est estimé à 3,3/100 000 habitants par an en France.</p> <p>L'âge médian du diagnostic est de 65 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme. Les pics d'incidence sont atteints entre 75 et 79 ans (24,3 pour 100 000 chez l'homme et 18,4 chez la femme).</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>OPTUNE vient s'ajouter au traitement d'entretien par le témozolomide dans le cadre d'un schéma thérapeutique associant radiothérapie et témozolomide suivi par un traitement d'entretien par témozolomide, appelé protocole de Stupp, et qui constitue le standard thérapeutique consensuel actuel chez les patients âgés de ≤ 70 ans et ayant un indice de Karnofsky ≥ 70. Cette association peut également être utilisée chez les patients de plus de 70 ans éligibles au protocole de Stupp, avec un bon état général et neurocognitif, et des comorbidités limitées. Ce protocole est mis en place après une chirurgie qui consiste en une résection totale, partielle ou une simple biopsie de la tumeur.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Optune est un traitement d'entretien recommandé chez les patients nouvellement diagnostiqués, après chirurgie et radiochimiothérapie, en association au témozolomide.</p>

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Indication	Phase	Nom de l'étude	Approbation
Mésothéliome	II	Ceresoli et a. 2019	Approuvé par le FDA sur la base de la phase II et marquage CE obtenu en novembre 2020
Cancer du poumon non à petite cellules	III	Pless et al. 2013	-
Cancer du pancréas	III	Rivera et al. 2019	-
Cancer de l'ovaire	III	Vergote, abstract	-
Carcinome hépatocellulaire	II	HEPANOVA	-
Adénocarcinome gastrique	II	ZL-8301-001	-

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'efficacité du dispositif médical Optune dans l'indication revendiquée en considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : collective	Conforme	Aucune
Horizon temporel : déterminé, fixé à 20 ans <i>Analyse de sensibilité</i> : 10 ans (RDCR +45%), 30 ans (RDCR -16%)	La durée de l'horizon temporel semble acceptable au regard de l'évolution des patients atteints de glioblastome, et semble pouvoir permettre de capter l'intégralité des bénéfices attendus pour les patients traités par Optune. En revanche, au regard du très mauvais pronostic de cette maladie et des très rares survivants au long terme, et de l'âge des patients à l'entrée du modèle, cette durée aurait pu être considérée comme un horizon temporel vie entière. L'industriel se fonde uniquement sur les résultats de son modèle pour expliquer cette hypothèse, où 2,5% et 7,2% des patients traités par le témozolomide seul et témozolomide en association à Optune respectivement seraient encore en vie après 20 ans. Par ailleurs, les données de la littérature présentées ne permettent pas de conforter ces résultats de survie sur le long terme pour le bras comparateur. En effet, seuls de très rares cas de survivants sont décrits, amenant alors à considérer qu'une durée de 20 ans pourrait correspondre à un horizon temporel vie entière.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -16%), 4,5% (RDCR +13%)	Conforme	Aucune
Population d'analyse : il s'agit de la population de l'indication d'Optune : « en association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et	Acceptable, la population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse.	Aucune

radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué ».

Analyse en sous-population : aucune (aucune différence d'efficacité d'Optune n'est attendu entre les différents sous-groupes de l'essai pivot EF-14).

Options comparées

- Intervention évaluée : Optune + témozolomide (aussi appelé TTFIELDS)
- Comparateurs : témozolomide seul (aussi appelé TMZ)

Optune vient s'ajouter au traitement d'entretien par le témozolomide dans le cadre d'un schéma thérapeutique associant radiothérapie et témozolomide suivi par un traitement d'entretien par témozolomide, appelé protocole de Stupp, et qui constitue le standard thérapeutique actuel chez les patients âgés de ≤ 70 ans et ayant un indice de Karnofsky ≥ 70 et chez les patients de > 70 ans avec un bon état général et neurocognitif, et des comorbidités limitées.

Ce protocole est mis en place après une chirurgie (résection totale, partielle ou une biopsie de la tumeur).

Acceptable, le comparateur retenu correspond à la pratique actuelle chez les patients éligibles au traitement par le dispositif Optune.

Aucune

Modélisation

Population simulée : elle correspond à la population de l'essai pivot EF-14, incluant 695 patients, dont 81 patients français.

La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard des données de la publication de Fabbro (Fabbro-Peray P, 2019). Il s'agit d'une étude de cohorte française, ayant inclus 2 053 patients nouvellement diagnostiqués avec un glioblastome en 2008 et suivis jusqu'en 2015. L'étude de Darlix (Darlix A, 2017) est aussi présentée par l'industriel.

D'après ces 2 sources françaises, il apparaît que l'âge médian au diagnostic est supérieur en France par rapport à celui des patients inclus dans l'essai EF-14. Une résection totale de la tumeur était obtenue chez un plus grand nombre de patients dans l'essai EF-14 que dans la cohorte française.

L'impact de ces différences sur les résultats ne sont pas discutés par l'industriel qui conclut à une bonne transposabilité des caractéristiques de la population de l'essai EF-14 à la population française.

La transposabilité de la population simulée à la population française n'est pas assurée. En effet, peu de caractéristiques sont comparées entre l'essai EF-14 et l'étude de Fabbro et al. : seuls l'âge, le sexe, la localisation tumorale et l'importance de la résection sont décrits.

Des différences sont observées sur l'âge médian (57 ans vs 64 ans dans l'essai EF-14 et l'étude de Fabbro et al. respectivement) et sur la proportion de patients avec une résection totale (54% vs 23% dans l'essai EF-14 et l'étude de Fabbro et al. respectivement). Par ailleurs, une discussion sur les indices de Karnofsky moyens entre l'essai et les publications aurait été pertinente.

Les différences observées entre les caractéristiques de la population française et celles de l'essai semblent être liées aux biais classiques de sélection dans les essais.

Mineure

Modèle : un modèle d'aire sous la courbe en 3 états de santé a été développé :

- Pré-progression
- Post-progression

La structure du modèle est adaptée à la pathologie et reflète convenablement l'évolution des patients. D'autres modèles évaluant Optune et publiés dans la littérature ont déjà utilisé cette structure.

Aucune

<p>– Décès</p> <p>Les états de santé reflètent l'histoire naturelle de la maladie, les critères d'évaluation et les objectifs principaux de l'étude EF-14.</p>		
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : événements indésirables de grades 3-4 survenus au cours de l'essai clinique EF-14 et sélectionnés par l'industriel. EI intégrés à l'entrée du modèle.</p> <p>Arrêts de traitement : les arrêts de traitement sont modélisés à partir des courbes de durée de traitement observées dans l'essai EF-14.</p> <p>Traitement post-progression : les traitements consécutifs observés dans l'essai EF-14.</p> <p><i>Analyse de scenario : utilisation de la répartition des traitements administrés dans l'étude française Henaine (Henaine AM, 2016) (-1%)</i></p>	<p>La prise en compte des EI est adaptée.</p> <p>L'utilisation des courbes du durée de traitement de l'essai EF-14 permet de prendre en compte les patients continuant d'utiliser Optune au-delà de la progression.</p>	<p>Aucune</p>
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 20 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p>	<p>Acceptable</p>	<p>Aucune</p>
<p>Méthodes d'estimation des courbes de survie</p> <p>Pour la SSP et la SG, les données Kaplan Meier (KM) de l'essai EF-14 sont utilisées avant d'appliquer les hypothèses d'extrapolation.</p> <p>– Survie sans progression :</p> <p>Les données de l'essai sont extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique. L'industriel a sélectionné la fonction paramétrique en se fondant sur la qualité de l'ajustement statistique AIC/BIC. L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée, alors les 2 bras de traitement ont été extrapolés de façon indépendante, via l'application d'une fonction gamma généralisée.</p> <p>– Survie globale :</p> <p>L'industriel explique qu'aucune fonction paramétrique ne permet d'obtenir une extrapolation cliniquement plausible sur le long terme, puisque « <i>toutes les fonctions impliquent une diminution de la différence de survie entre les 2 bras approchant 0 à 15 ans. Cela implique que les patients du groupe TTTField aient un risque plus élevé de décès que les patients du bras TMZ.</i> » [source : rapport technique de l'industriel].</p> <p>L'industriel propose donc l'utilisation d'une méthode alternative, qui consiste à appliquer des probabilités de décès identiques entre les 2 bras, observées dans l'étude de Porter</p>	<p>– Survie sans progression</p> <p>Le choix de la fonction d'extrapolation se fonde uniquement sur la qualité des critères statistiques. Ceci amène l'industriel à sélectionner les fonctions les plus optimistes sur le long terme aussi bien pour le bras témozolomide seul que pour le bras Optune. Les résultats obtenus sont finalement en faveur d'Optune puisque l'application de la fonction gamma généralisée augmente le RDCR.</p> <p>Ce choix n'est pas suffisamment justifié, au regard des faibles différences sur les critères AIC/BIC entre les fonctions, et en l'absence de données au-delà de 2,5 ans permettant de choisir la fonction la plus optimiste. L'analyse présentée en scenario qui utilise la fonction spline 2 nœuds est plus conservatrice mais son impact est limité, générant une très faible augmentation du RDCR de 1%. L'éventail des distributions de survie testées en analyse de sensibilité aurait pu être élargi aux lois paramétriques standards.</p>	<p>Mineure</p>

(Porter KR, 2011). au-delà de la période d'observation de l'essai EF-14. L'extrapolation se découpe en 4 phases distinctes sur la durée de l'horizon temporel :

- Entre 0 et 5 ans : utilisation des données KM ;
- Entre 5 et 10 ans : application des probabilités de survie conditionnelles après 5 ans de survie issues de Porter et al
- Entre 10 et 15 ans : application des probabilités de survie conditionnelles après 10 ans de survie issues de Porter et al.
- À partir de 15 ans : mortalité générale

L'étude de Porter et al. portait sur les tumeurs du cerveau malignes et non malignes diagnostiquées en 1985 et 2005 à partir des registres américains du SEER, et incluait 5 991 patients atteints de glioblastome. Cette étude fournit les probabilités de survie conditionnelle jusqu'à 10 ans et 15 ans, en fonction de la survie à 5 ans et 10 ans, respectivement.

Ces probabilités étaient de 70,4% (IC95% : 55,6% – 81,2%) et 84,0% (IC95% : 38,9 – 96,8).

Les résultats de survie obtenus selon la méthode standard et selon la méthode alternative utilisant les données de Porter et al. au long terme sont présentés dans le tableau ci-dessous.

SG	An-nées	0	1	2	2,5	3	5	10	15
TMZ	KM	100%	67%	32%	22%	17%	5%	–	–
	Log-logistique	100%	65%	32%	23%	17%	7%	2%	1%
	Porter et al.	100%	67%	32%	22%	17%	5%	3%	3%
TTFields + TMZ	KM	100%	74%	44	33%	26%	13%	–	–
	Log-logistique	100%	76%	44%	33%	26%	11%	3%	1%

– Survie globale

La méthode proposée par l'industriel pour extrapoler les données de SG est valide, mais les arguments en défaveurs d'une extrapolation plus classique, via l'application d'une loi de distribution, ne sont pas suffisants :

- L'industriel explique que l'application de lois statistiques classiques ne permet pas de différencier les taux de survie à 15 ans entre les 2 traitements, malgré une survie plus élevée dans le bras Optune observée dans l'essai à 5 ans. Cet argument n'est pas justifié en l'absence de donnée observée au-delà de l'essai clinique, et ne justifie pas du choix de la méthode utilisée en analyse de référence, d'autant plus qu'elle n'est pas conservatrice. Elle aboutit à des extrapolations très optimistes pour le bras Optune au-delà de 10 ans, avec une proportion de patients guéris bien plus importante qu'avec les traitements actuels, sans qu'aucune donnée ne puisse venir conforter ces résultats.
- Aucun résultat d'extrapolation utilisant dans un premier temps les données KM observées, avant d'appliquer une fonction paramétrique n'est présenté. Il n'est pas possible de comparer convenablement les résultats d'extrapolations avec la méthode alternative qui utilise les données KM, à une méthode classique d'extrapolation qui les utiliserait également.

Au regard de ces éléments, l'approche utilisée en référence, largement en faveur d'Optune, aurait dû être présentée en analyse de sensibilité, comme proposé dans l'évaluation française d'Optune de Connock et al.

Les analyses de sensibilité proposées par l'industriel sont insuffisantes pour permettre de se rendre compte de l'impact du choix de cette méthode sur le résultat. Une analyse conduite par la HAS utilisant la distribution avec le meilleur ajustement statistique (log-logistique) pour les deux bras via des modèles dépendants (hypothèse des risque proportionnels vérifiés) après la période d'observation de l'essai, génère une augmentation du RDCR de 52% par rapport à l'analyse principale.

Ces résultats apparaissent cohérents avec ceux publiés par Connock et al.

Importante

	Porter et al.		
<p>Toutes les courbes extrapolées ainsi que les résultats sur les critères AIC/BIC et la synthèse des hypothèses d'extrapolation sont présentés dans le complément C.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : HR de l'essai clinique jusqu'à 15 ans, et application d'un même taux de mortalité dans les deux bras (RDCR -14%) pour les données de SG</i></p>			
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : sélection sur la fréquence (>5%) dans l'essai EF-14. Estimations extraites de l'essais pivot avec prise en compte de la fréquence. Impact sur les coûts modélisés à l'entrée du modèle.</p> <p>Durée de traitement : courbes de KM observées dans l'essai EF-14 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour le bras témozolomide seul: les courbes seules sont utilisées (sans extrapolation) puisque moins de 1% des patients sont encore sous traitement à la fin de la durée de suivi ; - pour le bras Optune : la courbe est extrapolée puisque 1,6% des patients sont encore sous traitement à la fin du suivi. La loi de distribution gamma généralisée est retenue en analyse principale. <p>Traitements post-progression : la progression correspond à l'initiation du traitement post-progression, afin de prendre en compte l'incertitude liée au délai entre la progression et l'initiation d'un nouveau traitement.</p>		Acceptable	Aucune
Validation			
<p>Validation interne : contrôles de cohérence du fichier Excel (formules et résultats).</p> <p>Validation externe : les caractéristiques des patients ainsi que les données de SG de l'essai EF-14 sont comparées aux données de l'étude française de Fabbro et al. sur la durée de l'essai (5 ans).</p> <p>Validation croisée : les résultats de l'analyse de référence sont comparés aux résultats de 2 études coût-efficacité réalisées en France, celle de Bernard-Arnoux et al (Bernard-Arnoux F, août 2016) et celle de Connock et al (Connock M, 2019), ainsi qu'à</p>		<p>Validation externe</p> <p>L'industriel ne présente pas de validation externe des sorties de son modèle, au-delà de la période d'observation des essais. Les choix faits en analyse principale ne sont pas justifiés par des données externes venant valider les hypothèses.</p> <p>Validation croisée</p>	Importante

l'évaluation soumise au TLV (Tandvards-Och Läkemedelsförmansverket - agence d'évaluation des produits de santé en Suède).

Dans les publications françaises, les RDCR obtenus sont plus élevés que ceux de l'analyse de référence de l'industriel. Ces différences peuvent s'expliquer principalement par des structures de modèle différentes (modèle de Markov dans la publication de Bernard-Arnoux) et par la méthode d'extrapolation différente (méthode standard d'extrapolation de la SG via des fonctions paramétriques dans la publication de Connock).

Les résultats du TLV sont cohérents avec ceux de l'évaluation présentée par l'industriel.

La comparaison du modèle de l'industriel à 2 autres modèles français et à l'évaluation du TLV est pertinente.

La comparaison au modèle de Connock montre bien l'impact important de l'hypothèse d'extrapolation de la survie globale. L'utilisation d'une méthode standard d'extrapolation dans la publication de Connock par rapport à la méthode alternative avec les probabilités conditionnelles génère une forte augmentation du RDCR. La comparaison des résultats en termes de SG provenant du scénario de Connock utilisant la même méthode d'extrapolation que celle de l'analyse principale de l'industriel présente des résultats similaires.

Dans cette publication, Connock justifie l'utilisation de cette méthode d'extrapolation en analyse de scénario au regard des résultats trop optimistes qu'elle semble générer. L'utilisation de cette méthode ne semble donc pas appropriée, et est insuffisamment justifiée en analyse de référence.

Estimation de l'utilité

Sources de données : aucune donnée EQ-5D n'a été collectée dans l'essai EF-14. Une étude ad-hoc a été réalisée par l'industriel, afin de recueillir des données de qualité de vie chez des patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué et traités par Optune en association au témozolomide (Gordon Chavez, 2020).

Un questionnaire EQ-5D-5L a été envoyé à 2 182 patients utilisant le dispositif Optune aux États-Unis, et à 633 patients l'utilisant en Europe (Allemagne, Suisse et Autriche). Un total de 707 et 199 réponses ont été obtenues pour les États-Unis et l'Europe respectivement, correspondant à un taux de réponse de 32,4% et 31,4%. Les patients devaient compléter dans le même temps un questionnaire annexe, permettant de décrire leur âge, le statut de la progression de leur maladie, ainsi que le temps en survie globale.

Une analyse intermédiaire a été réalisée sur cette cohorte internationale de 906 patients. Ce sont ces résultats qui sont utilisés en analyse de référence.

L'utilité issue de cette étude ad-hoc chez les patients traités par Optune est supposée être transposable aux patients traités par le témozolomide seul. En effet, aucune différence d'utilité n'est considérée entre les 2 bras de traitement au regard des résultats de qualité de vie collectés dans l'essai EF-14 via le questionnaire EORTC QLQ-C30 et son module spécifique des tumeurs cérébrales le QLQ-BN20. Aucune différence significative sur la qualité de vie n'a été observée entre les 2 bras de traitement exceptée sur l'échelle concernant les démangeaisons, pour laquelle les patients traités par Optune ont montré une détérioration cliniquement pertinente.

L'utilisation des données EQ-5D-5L est conforme aux recommandations de la HAS.

Toutefois, aucune explication n'est apportée sur la méthode d'estimation des utilités en fonction de l'état de santé (SSP et SPP). Ces données ne sont pas non plus présentées dans l'étude de Chavez et al, qui décrit des résultats de qualité de vie en fonction l'âge uniquement. Il existe donc une incertitude quant à la robustesse de ces valeurs en fonction de l'état de santé.

De plus, l'hypothèse stipulant que les patients traités par Optune auraient une utilité similaire à ceux traités par le témozolomide seul se fonde sur des observations peu robustes issues de l'essai EF-14. En effet, l'industriel justifie l'absence de différence d'utilité, et notamment l'absence de désutilité liée à l'utilisation du dispositif en tant que tel, via les résultats du questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 complété dans l'essai EF-14. Or, il apparaît que 60% des données sont manquantes pour ce critère de résultat. L'interprétation de ces résultats apparaissent donc limités, d'autant plus que l'industriel n'a pas discuté cette limite.

Il semble difficile dans ces conditions d'interpréter ces résultats de qualité de vie pour l'intégralité des patients traités, et le doute quant une surestimation de l'utilité ne peut être levé, si seuls les patients en bon état de santé ont répondu au questionnaire.

Importante

Importante

Des désutilités associées aux EI cutanés liés à Optune sont intégrées à l'analyse afin de prendre en compte cette différence (-0,006).

L'étude de Chavez a mis en évidence l'impact de l'âge sur la qualité de vie des patients avant la progression. Des utilités dépendantes de l'âge sont donc appliquées en analyse de référence.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

	Age	Analyse de référence	Scenario – Chavez	Scenario Garside et al –
SSP	55-64	0,843	0,836 (valeur moyenne, sans impact de l'âge)	0,8474
	65-74	0,792		
	75-89	0,828		
SPP	NA	0,748	0,748	0,7312

NA : non applicable ; SSP : survie sans progression ; SPP : survie post-progression.

Analyses de sensibilité : scores EQ-5D-3L via la méthode du crosswalk (RDCR +38%), publication de Garside (Garside R, 2007) (RDCR +3%) ;

La même incertitude s'applique aux résultats de l'étude ad-hoc de Chavez et al., où il n'est pas possible de connaître les caractéristiques des patients ayant répondu au questionnaire, par rapport à ceux qui n'ont pas répondu.

L'utilisation d'une source de données différente n'impacte pas beaucoup le résultat. En revanche le mapping des résultats de l'étude de Chavez en EQ-5D-3L augmente le RDCR de façon importante (+38%).

La désutilité de -0,006 appliquée aux événements indésirables cutanés liés à Optune est issue de l'avis économique d'Aimovig (solution injectable en stylo administrée aux patients souffrant de migraine sévère). Au regard de la particularité associée à l'utilisation dispositif Optune, ainsi que la gravité du glioblastome, une discussion sur la transposabilité de cette valeur aurait été souhaitable.

Estimation des coûts

Le détail des coûts est présenté dans le complément C.

- **Coût d'acquisition** : d'après la posologie des RCP et les prix publiés sur la base des médicaments.

Traitement	PPTTC pour 1 mois de traitement
Témozolomide	1 ^{er} mois : 204,58 € Mois suivants : 265,69 €
Optune	██████ € mensuel

Le coût mensuel d'Optune comprend la fourniture illimitée des arrays, la location de l'équipement (générateur de champs électriques, batteries, chargeur, bloc secteur, câble et boîtier de connexion, câble d'alimentation et sacoche) et une prestation de service tout au long de l'utilisation du dispositif (détail présenté en complément C).

- **Coût de suivi** : consultations médicales, examens biologiques et radiologiques. La fréquence des examens provient d'avis d'experts, du RCP du témozolomide et des recommandations de l'ANOCEF. Leur coût a été valorisé selon la CCAM, la NABM et les tarifs de l'assurance maladie. Le suivi est identique entre les 2 bras de traitement.
- **Coût des événements indésirables** : prise en compte d'une consultation médicale pour les grades 1 et 2. Pour les EI de grade 3 et 4, il est fait l'hypothèse qu'ils font l'objet d'une hospitalisation. Les coûts ont été valorisés via l'ENCC.
- **Coût des traitements post-progression** : coûts moyens mensuels pondérés, spécifiques à chaque bras de traitement et différents entre le 1^{er} mois post-progression et les suivants. Un coût de suivi est pris en compte.
- **Coût du transport sanitaire** : estimation du coût d'un aller-retour via le rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale de 2016. Il est intégré au coût des EI de grade 3 et 4. Un coût aller est ajouté au coût du décès.
- **Coût du décès** : pour les patients qui décèdent à l'hôpital, en SSR ou en HAD, prise en compte des coûts associés aux soins palliatifs, valorisé via l'ENCC. Pour les patients qui décèdent à leur domicile, le coût d'une visite du médecin généraliste est pris en compte.

La valorisation des coûts est acceptable.

Aucune

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe univariée : variation des paramètres du modèle à partir des bornes supérieure et inférieures (IC95%, hypothèse, ou $\pm 20\%$)

- Caractéristiques des patients : âge, surface corporelle et sexe
- Taux d'actualisation : 0 et 4,5%
- Variable d'efficacité : SSP, survie à long terme : 6-10 ans et 11-15 ans
- Variables d'utilité : utilités liées aux états de santé (SSP et progression)
- Fréquence des événements indésirables
- Durées de traitement
- Variables de coût : les différents postes de coûts (acquisition des traitements, EI, suivis de la maladie, traitement post-progression et décès).

Analyse probabiliste sur les paramètres : Paramètres du modèle à partir des bornes supérieure et inférieures (IC95% calculé à partir de distributions statistiques)

- Caractéristiques des patients : âge
- Variable d'efficacité : SSP, survie à long terme : 6-10 ans et 11-15 ans
- Variables d'utilité : utilités des états de santé (SSP et progression)
- Fréquence des EI
- Durées de traitement
- Variables de coût : les différents postes de coûts (acquisition des traitements, EI, suivis de la maladie, traitement post-progression et décès).

Analyse en scénario :

- Horizon temporel : 10 et 30 ans
- Durée de traitement par TTFIELDS : KM de l'essai + fonction paramétrique Spline 1 nœud
- Survie globale : HR de la SG jusqu'à 15 ans puis même taux de mortalité
- Type d'extrapolation de la SSP : fonction paramétrique à t0
- Fonction paramétrique de la SSP : Spline 2 nœuds
- Utilité : autres sources : étude Garside et al et EQ-5D-3L de Chavez et al.
- Non prise en compte de l'utilité en fonction de l'âge
- Coût de la progression : prise en charge des patients décrite dans l'étude d'Henaine et al.

Les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste sont convenablement présentées.

Une analyse en scénario sur les hypothèses de modélisation de la survie globale utilisant une méthode standard d'extrapolation aurait permis de mieux appréhender l'impact de ce choix sur les résultats.

Aucune

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

Sur un horizon temporel de 20 ans, le RDCR d'Optune versus le témozolomide seul est estimé par l'industriel à 232 739 €/QALY.

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TMZ	16 561	1,65	2,05	-	-
TTFields + TMZ	226 752	2,55	3,18	186 432	232 739

Temps moyen passé dans les états de santé

	Temps passé en SSP (mois)	Temps passé en progression (mois)	Temps passé en vie (années)
TMZ seul	10,5	14,1	2,05
TTFields + TMZ	16,2	21,9	3,18

Coûts totaux par poste de coût

	Coût d'acquisition	Coût de suivi et des EI	Coût de l'état post-progression	Fin de vie / Décès
TTFields + TMZ	████████	████████	████████	████████
TMZ	1 881 €	2 643 €	7 020 €	5 017 €
Différence	████████	████████	████████	████████

TMZ : témozolomide ; TTFields : champ de traitement de la tumeur ; AV : année de vie ; QALY : quality-adjusted life year ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; SSP : survie sans progression ; EI : événement indésirable

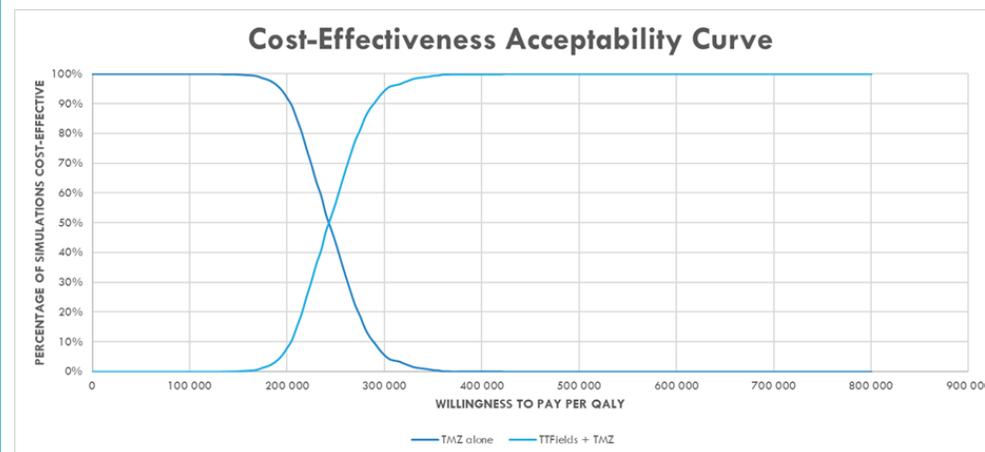
Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = a x prix + constante

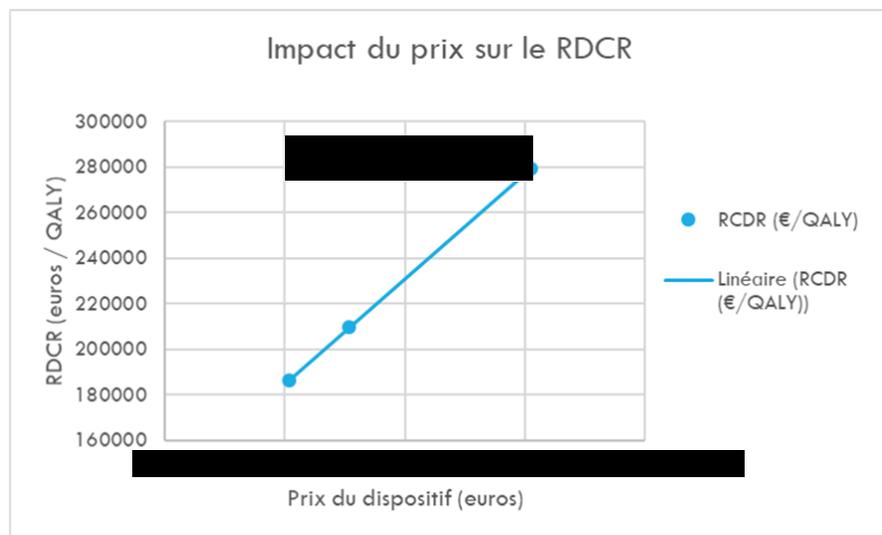
Analyse et probabilité associée

La probabilité de 80% pour Optune d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 275 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



Variation du RDCR en fonction du prix



Paramètre étudié	Scénario	RDCR (€/QALY)	% variation
Prix d'OPTUNE	+20% [Obscured]	279 258	+20%
	-10% [Obscured]	209 479	-10%
	-20% [Obscured]	186 220	-20%

Analyse de l'incertitude

Les tableaux ci-dessous reprennent les principales analyses déterministes et de scénario. L'intégralité des analyses sont présentées dans le complément C.

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 232 739 €/QALY	RDCR	
Horizon temporel 10 ans	338 248	+45%
Horizon temporel 30 ans	195 773	-16%
SG : application du HR jusqu'à 15 ans puis taux de mortalité identique	199 465	-14%
SSP : fonction paramétrique à t0	237 127	+2%
SSP : Spline 2 nœuds	235 161	+1%
Utilité : Chavez et al EQ-5D-3L (méthode crosswalk)	321 708	+38%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Coût d'Optune par mois	██████	+/- 20%	186 220	279 258	-20%	20%
Taux d'actualisation	2,5%	0% ; 4,5%	195 411	263 585	-16%	13%
Probabilité de survie conditionnelle 6 – 10 ans	0,704	+/- 20%	254 316	214 925	-8%	9%
Probabilité de survie conditionnelle 11 – 15 ans	0,84	+/- 20%	243 696	222 955	-4%	5%
Utilités : Post-progression	0,748	Intervalle de confiance [0,711 ; 0,785]	239 163	226 650	-3%	3%

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve								
Objectif										
L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'impact sur les dépenses annuelles de l'Assurance Maladie de l'introduction du dispositif Optune sur le marché français dans le traitement des patients adultes atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué, en association avec le traitement d'entretien par TMZ après la chirurgie suivie de la radiothérapie en association au TMZ.	Conforme	Aucune								
Choix structurants										
Perspective : Assurance Maladie obligatoire <i>Analyse de sensibilité : Aucune</i>		Aucune								
Horizon temporel : 3 ans (2021 à 2023) <i>Analyse de sensibilité : 5 ans (impact budgétaire cumulé +142%)</i>	Bien que la durée de l'horizon temporel choisi soit acceptable, il semblerait qu'il ne permette pas de capturer le pic d'utilisation de l'intervention évaluée, ou la stabilité de diffusion sur le marché. Ces arguments sont pourtant présentés dans le guide de la HAS comme permettant de justifier le choix d'une durée courte de 3 ans. .	Mineure								
Actualisation : Pas d'actualisation	Conforme	Aucune								
Comparateur – Intervention évaluée : Optune (TTFields) + témozolomide (TMZ) – Comparateur : témozolomide seul (TMZ)	Acceptable	Aucune								
Population cible : patients adultes atteints d'un glioblastome éligibles au traitement d'entretien par TMZ, qui ont eu une résection chirurgicale et une séquence complète de radiothérapie avec le traitement par TMZ et initiant le traitement d'entretien par le TMZ seul	Le calcul de la population cible se fonde sur des données de 2008, ne permettant pas de conclure à la bonne représentativité des chiffres à la situation actuelle. De plus, d'après les données publiées par Santé Publique France, l'incidence du glioblastome en France était estimée à 3 481 patients en 2018. Au regard de ces éléments, la population cible semble sous-estimée.	Importante								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Valeur</th> <th>Nb patients</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidence brute des glioblastomes dans la population française</td> <td>3,33/100 000</td> <td>2 233</td> <td>Etude de Darlix et al.</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Valeur	Nb patients	Source	Incidence brute des glioblastomes dans la population française	3,33/100 000	2 233	Etude de Darlix et al.		
Population	Valeur	Nb patients	Source							
Incidence brute des glioblastomes dans la population française	3,33/100 000	2 233	Etude de Darlix et al.							

Patients ayant débuté la radiochimiothérapie (radiothérapie + TMZ) et ayant débuté le traitement d'entretien par TMZ seul	44%	983	Etude de Fabbro et al.
Population cible	-	983	

Modélisation

La structure de l'AIB repose sur une approche comparative de deux scénarios. Chaque scénario considère la population cible annuelle éligible à un traitement par Optune, les interventions et leurs parts de marché au cours du temps, les coûts associés à la prise en charge et au suivi. Une approche par cohorte successive a été retenue.

Les données de l'essai clinique EF-14 sont utilisées pour modéliser la SSP, SG et le temps sous traitement.

Les données de survie globale et de durée de traitement proviennent directement des courbes de Kaplan-Meier de l'essai EF-14 pour les deux bras de traitement. Alors que les données de survie sans progression ont été extrapolées pendant 6 mois (données disponibles dans l'essai EF-14 jusqu'au mois 30).

Acceptable

Aucune

Scénarios comparés, parts de marché et population rejointe

Les parts de marché sont issues d'estimations internes, fondées sur l'expérience de pénétration du marché aux États-Unis, en Allemagne, en Autriche et dans une moindre mesure la Suède.

Parts de marché dans le monde « sans Optune »

	Année 1	Année 2	Année 3
TMZ	100%	100%	100%
TTFIELDS + TMZ	0%	0%	0%
TOTAL	100%	100%	100%

Parts de marché dans le monde « avec Optune »

	Année 1	Année 2	Année 3
TMZ	■	■	■

La définition des scénarios est conforme, et les hypothèses d'évolution des parts de marché sont acceptables.

Aucune

TTF + TMZ			
TOTAL	100%	100%	100%

Les parts de marché de l'analyse de scénario à 5 ans sont présentées dans le complément D.

Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité.

Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective Assurance Maladie de l'AIB.

Les coûts pris en compte ainsi que leur valorisation sont acceptables.

Aucune

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes :

- +/-20% sur les coûts et la population (surface corporelle, proportion de patients éligibles à Optune et population incidente chaque année)
- Utilisation des intervalles de confiance pour les durées de traitements

Analyses en scénario :

- Variation des parts de marché d'Optune (+/-10%)
- Variation du prix revendiqué d'Optune (-20%, -10% et +20%)
- Durée de traitement par TTFIELDS (utilisation d'une loi Spline 1 nœud)
- Extrapolation des données de survie sans progression (utilisation d'une loi Spline 2 nœuds)

L'incertitude autour de l'estimation de la population cible n'est pas suffisamment explorée et les analyses fournies ne permettent pas de quantifier son impact sur le résultat.

Importante

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire				Analyse de l'incertitude				
Population rejointe				Analyse déterministe				
<i>Sans Optune</i>				Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire. L'intégralité des analyses sont présentées dans le complément D.				
Population, scénario « sans OPTUNE »	Année 1	Année 2	Année 3	Paramètres	Borne basse	Borne haute	Variation borne basse	Variation borne haute
Total patients (incidents)	983	983	983	Coût d'OPTUNE par mois	137 641 905 €	206 624 454 €	-20%	20%
Patients – TMZ seul (incidents)	983	983	983	Pourcentage de patients éligibles au traitement avec OPTUNE	137 706 543 €	206 559 815 €	-20%	20%
Patients – TMZ seul (prévalents)	983	1 619	1 814	Population incidente année 3	155 226 796 €	189 039 563 €	-10%	10%
<i>Avec Optune</i>				Durée de traitement par OPTUNE				
Population, scénario « avec OPTUNE »	Année 1	Année 2	Année 3	157 292 533 €	189 167 011 €	-9%	10%	
Total patients (incidents)	983	983	983	Analyse déterministe en scénario				
Patients – TMZ seul (incidents)	■	■	■	Les paramètres qui ont le plus d'impact sur l'estimation de l'impact budgétaire. L'intégralité des analyses sont présentées dans le complément D.				
Patients – TMZ seul (prévalents)	■	■	■	Paramètre étudié	Scénario	Impact budgétaire cumulé sur l'horizon temporel	Variation	
Patients – OPTUNE + TMZ (incidents)	■	■	■	Parts de marché d'OPTUNE	+10% chaque année	189 346 497 €	+10%	
Patients – OPTUNE + TMZ (prévalents)	■	■	■		-10% chaque année	154 919 861 €	-10%	
Impact budgétaire				Prix d'OPTUNE	+20% ■	206 624 454 €	+20%	
					-10% ■	154 887 542 €	-10%	
	Année 1	Année 2	Année 3					
Impact budgétaire net	20 275 183 €	57 408 846 €	94 449 150 €					

Impact budgétaire cumulé	20 275 183 €	77 684 030 €	172 133 179 €
---------------------------------	--------------	--------------	---------------

	-20% (████████)	137 641 905 €	-20%
Horizon temporel	5 ans	416 589 666 €	142%

Scénarios sur le prix d'Optune

Paramètre étudié	Scénario	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	% variation
Prix d'OPTUNE	+20% (████████)	206 624 454 €	+ 20%
	-10% (████████)	154 887 542 €	-10%
	-20% (████████)	137 641 905 €	-20%

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

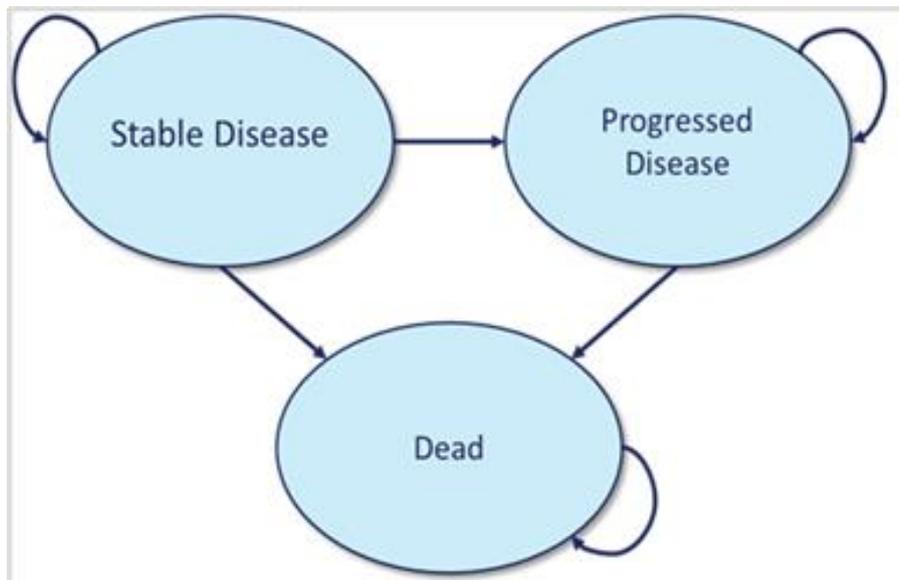
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des patients du bras témozolomide de l'essai EF-14 aux patients de l'étude française de Fabbro et al (source : rapport technique 19/02/2021)

Caractéristiques	Bras Témzolomide seul (essai EF-14) (N = 229)	Patients de l'étude de Fabbro et al. (N = 2 053)
Âge médian (années)	57	64
Hommes, n (%)	157 (69)	1 232 (60)
Femmes, n (%)	72 (31)	821 (40)
Localisation tumorale, n (%)		
Hémisphère gauche	99 (43)	855 (42)
Hémisphère droit	127 (55)	880 (43)
Médian ou bilatéral	11 (5)	134 (7)
Manquant	1 (<1)	184 (9)
Importance de la résection		
Biopsie	29 (13)	846 (41)
Résection partielle	77 (33)	422 (21)
Résection totale	123 (54)	476 (23)
Non spécifié	0 (0)	309 (15)

4.1.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique 19/02/2021)



4.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

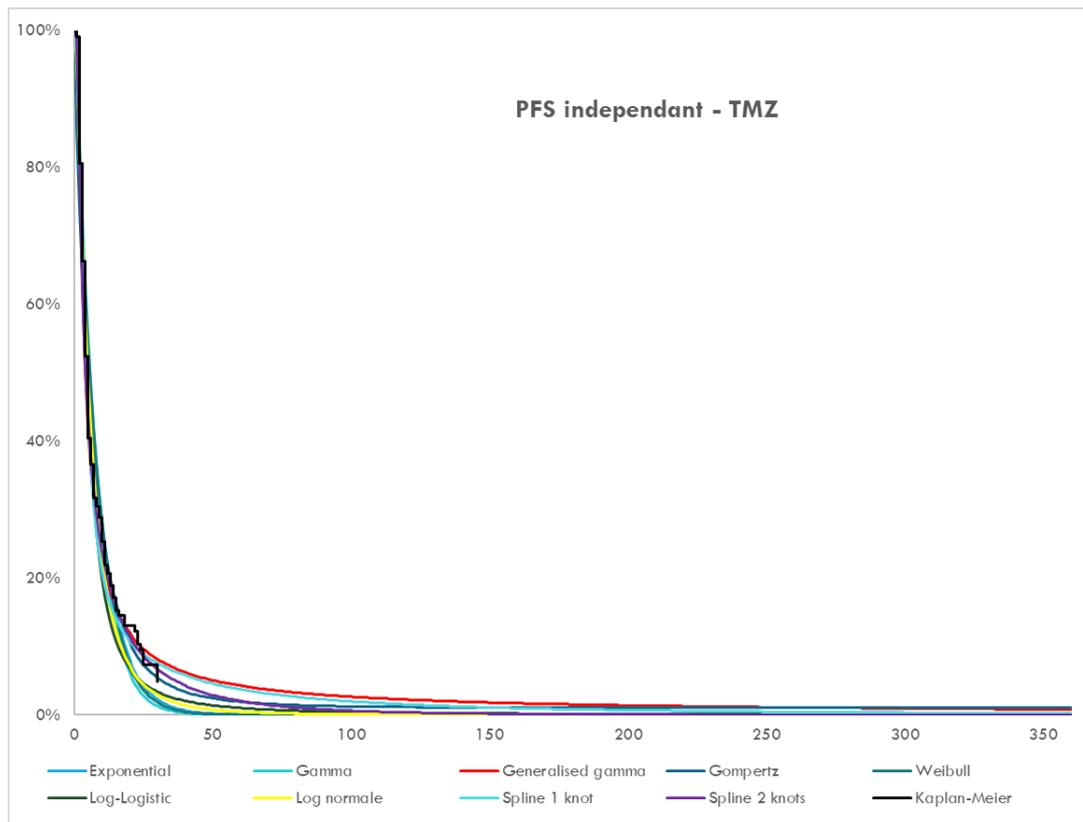
- La SSP et la SG sont estimées à partir des données observées dans l'essai avant d'être extrapolées.
- L'extrapolation des données de SSP a été réalisée en supposant que les données observées dans l'essai EF-14 suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.
- Pour la SG, des probabilités conditionnelles de décès sont appliquées au-delà de la période d'observation. Ces probabilités sont identiques entre les deux bras.

4.1.4. Estimation des courbes de survies

Survie sans progression

En l'absence de validation de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour les données de SSP, une extrapolation indépendante des courbes de SSP pour chacun des comparateurs a été retenue en analyse de référence.

Figure 2 Extrapolation de la survie sans progression dans l'essai EF-14, bras témozolomide (source : réponses aux questions techniques 19/02/2021)

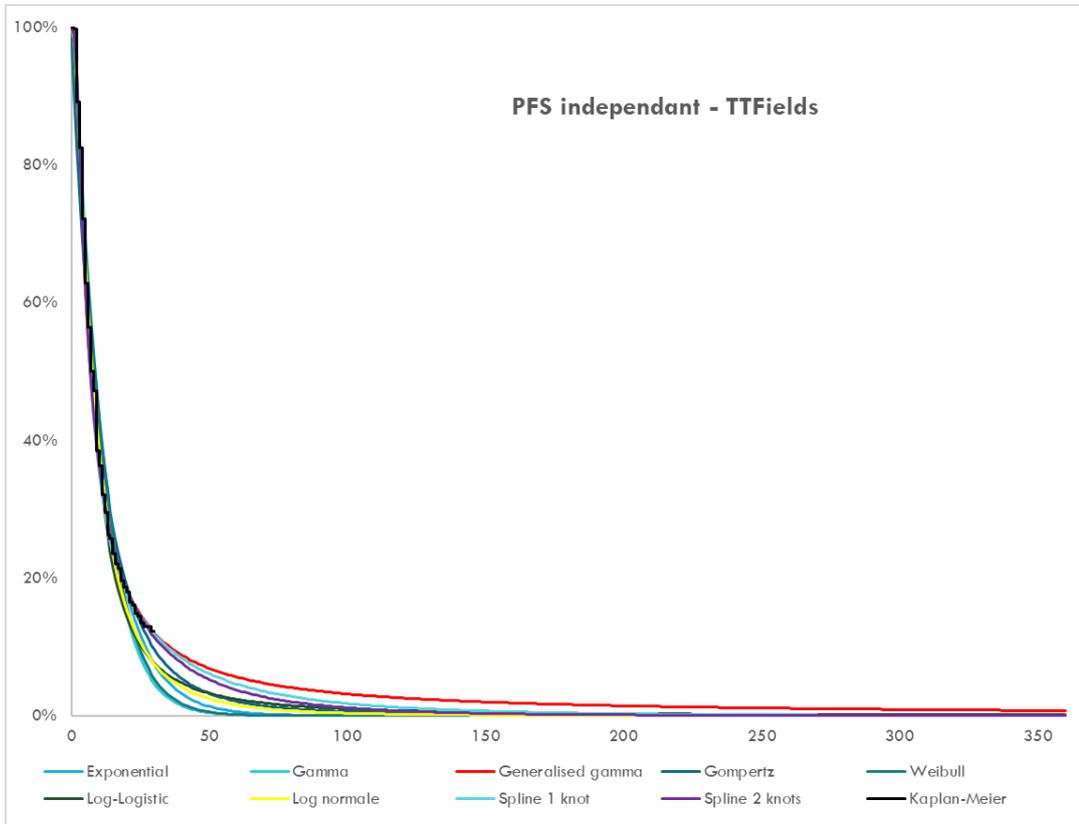


La fonction paramétrique a été sélectionnée au regard de son ajustement statistique (présenté dans le tableau ci-dessous). La fonction gamma généralisée présente le meilleur ajustement statistique, elle a été retenue en analyse de référence.

Tableau 7 Critères statistiques et extrapolation de la SSP du bras témozolomide (source : rapport technique 19/02/2021)

SSP KM TMZ		Année										
		AIC	BIC	Rang	0	1	2	2,5	3	5	10	15
					100%	21%	9%	5%	–	–	–	–
Modèle indépendant	Gamma Généralisée	1022	1033	1	100%	19%	10%	8%	7%	4%	2%	2%
	Spline 2 nœuds	1023	1037	2	100%	18%	9%	7%	5%	2%	0%	0%
	Spline 1 nœud	1044	1054	3	100%	17%	9%	8%	6%	4%	2%	1%
	Log-normale	1057	1064	4	100%	18%	5%	3%	2%	0%	0%	0%
	Log-logistique	1062	1069	5	100%	15%	5%	3%	2%	1%	0%	0%
	Gompertz	1107	1114	6	100%	22%	8%	5%	4%	2%	1%	1%
	Gamma	1109	1116	7	100%	20%	3%	1%	1%	0%	0%	0%
	Exponentielle	1113	1116	8	100%	22%	5%	2%	1%	0%	0%	0%

Figure 3 Extrapolation de la survie sans progression dans l'essai EF-14, bras Optune (source : réponses aux questions techniques 19/02/2021)



La fonction paramétrique a été sélectionnée au regard de son ajustement statistique (présenté dans le tableau ci-dessous). La fonction gamma généralisée présente le meilleur ajustement statistique, elle a été retenue en analyse de référence.

Tableau 8 Critères statistiques et extrapolation de la SSP du bras Optune (source : rapport technique 19/02/2021)

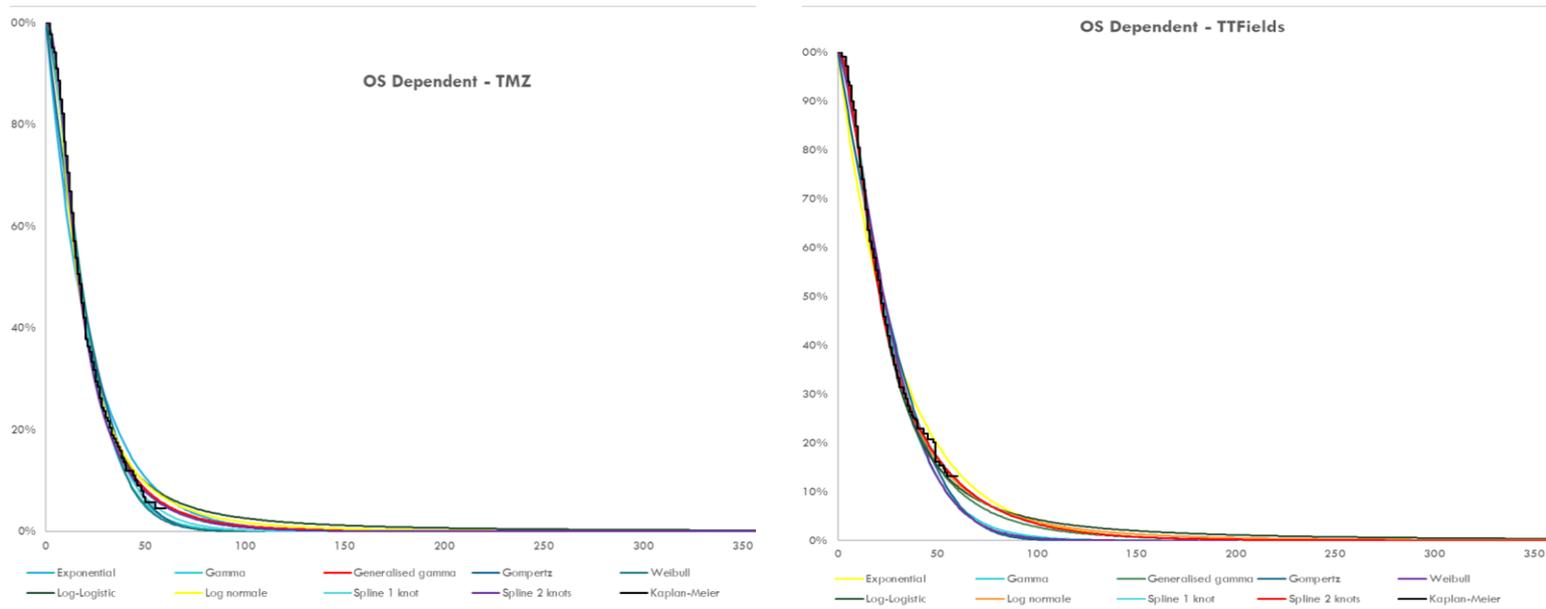
		Année										
		AIC	BIC	Rang	0	1	2	2,5	3	5	10	15
SSP KM TTFields + TMZ					100%	30%	14%	12%	–	–	–	–
Indepen- dent model	Gamma Gé- néralisée	2264	2276	1	100%	30%	15%	12%	10%	6%	3%	2 %
	Spline 2 nœuds	2278	2295	2	100%	30%	15%	11%	9%	4%	1%	0 %
	Spline 1 nœud	2279	2291	3	100%	30%	15%	12%	10%	5%	1%	0 %
	Log-nor- male	2288	2296	4	100%	31%	11%	8%	5%	2%	0%	0 %
	Log-logis- tique	2299	2308	5	100%	29%	11%	8%	6%	2%	1%	0 %
	Gamma	2356	2364	6	100%	35%	9%	5%	2%	0%	0%	0 %

	Weibull	2368	2377	7	100%	36%	10%	5%	3%	0%	0%	0%
	Gompertz	2374	2383	8	100%	35%	14%	10%	7%	2%	0%	0%
	Exponentielle	2375	2380	9	100%	36%	13%	8%	4%	1%	0%	0%

Survie globale

L'hypothèse des risques proportionnels est respectée, des modèles dépendants pourraient être utilisés. Cependant, d'après l'industriel, aucune extrapolation utilisant des modèles paramétriques standards n'était cliniquement plausible. Une méthode alternative a été proposée en analyse de référence. La figure ci-dessous présente la méthode classique d'extrapolation avec les fonctions paramétriques pour les 2 bras.

Figure 4 Extrapolation des SG du témozolomide (TMZ) et d'Optune (TTFIELDS)



Les critères statistiques ainsi que les résultats d'extrapolation pour chacun des 2 bras sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les résultats d'extrapolation avec la méthode alternative sont également présentés.

Tableau 9 Critères statistiques et résultats d'extrapolation de la SG pour le bras témazolomide (TMZ) et Optune (TTFields) (source : rapport technique 19/02/2021)

		Année										
SG KM TMZ		AIC	BIC	Rang	0	1	2	2,5	3	5	10	15
		–	–	–	100%	67%	32%	22%	17%	5%	–	–
Modèles dépendants	Log-logistique	4322	4336	1	100%	65%	32%	23%	17%	7%	2%	1%
	Spline 1 nœud	4323	4341	2	100%	65%	31%	22%	16%	4%	0%	0%
	Spline 2 nœuds	4323,4	4346	3	100%	66%	31%	22%	16%	5%	0%	0%
	Gamma Généralisée	4324,1	4342	4	100%	64%	32%	23%	17%	5%	1%	0%
	Log-normale	43244	4338	5	100%	63%	32%	23%	18%	6%	1%	0%
	Gamma	4340	4354	6	100%	67%	33%	22%	15%	3%	0%	0%
	Weibull	4359	4372	7	100%	67%	34%	23%	15%	2%	0%	0%
	Gompertz	4413	4426	8	100%	63%	35%	25%	18%	3%	0%	0%
	Exponentielle	4436	4444	9	100%	58%	34%	26%	20%	7%	0%	0%
	Méthode alternative : Données à long terme de Porter et al	–	–	–	100%	67%	32%	22%	17%	5%	3%	3%
SG KM TTFields + TMZ		–	–	–	100%	74%	44	33%	26%	13%	–	–
Modèles dépendants	Log-logistique	4322	4336	1	100%	76%	44%	33%	26%	11%	3%	1%
	Spline 1 nœud	4323	4341	2	100%	74%	44%	35%	28%	11%	1%	0%
	Spline 2 nœuds	4323,4	4346	3	100%	75%	44%	34%	27%	12%	2%	0%
	Gamma Généralisée	4324,1	4342	4	100%	75%	45%	35%	27%	11%	2%	0%

Log-normale	43244	4338	5	100%	74%	44%	35%	27%	12%	2%	1%
Gamma	4340	4354	6	100%	76%	47%	36%	27%	7%	0%	0%
Weibull	4359	4372	7	100%	76%	48%	37%	27%	7%	0%	0%
Gompertz	4413	4426	8	100%	72%	48%	38%	30%	8%	0%	0%
Exponentielle	4436	4444	9	100%	68%	46%	38%	31%	14%	2%	0%
Méthode alternative : Données à long terme de Porter et al	–	–	–	100%	74%	44%	33%	26%	13%	9%	8%

Le schéma ci-dessous synthétise les hypothèses associées à la méthode d'extrapolation alternative.

Figure 5 Sources de données utilisées pour la SG (source : rapport technique 19/02/2021)



L'extrapolation se fait en 4 temps :

- De 0 à 5 ans : données Kaplan Meier de l'essai EF-14
- De 5 à 10 ans : probabilité de survie après une survie à 5 ans issue de la publication de Porter et al, estimée à 70,4%
- De 10 à 15 ans : probabilité de survie après une survie à 10 ans issue de la publication de Porter et al, estimée à 84,0%
- Au-delà de 15 ans : application de la mortalité de la population générale.

Synthèse des données introduites dans le modèle

Tableau 10 Synthèse des choix d'extrapolation en analyse de référence (source : rapport technique 19/02/2021)

Critère d'efficacité	Source de données	Modélisation	Distribution – Analyse de référence	Distribution – Analyse de sensibilité
SSP – Bras TMZ	EF-14	Indépendante	Gamma généralisée	Spline 2 nœuds
SSP – Bras TTFIELDS + TMZ	EF-14	Indépendante	Gamma généralisée	Spline 2 nœuds
Survie globale	EF-14	Probabilité conditionnelle	KM les 5 premières années Probabilités conditionnelles de Porter et al entre 5 et 15 ans Mortalité de la population générale à partir de 15 ans	HR de la SG jusqu'à 15 ans, puis même taux de mortalité

4.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 11 Fréquence d'occurrence des événements indésirables par comparateur (source : rapport technique 19/02/2021)

Événements indésirables	TTF + TMZ	TMZ mono
Affection du système sanguin et lymphatique	13%	11%
Thrombocytopénie	9%	5%
Affections gastro-intestinales	5%	4%
Asthénie, fatigue et troubles de la marche	9%	6%
Infections	7%	5%
Blessures, empoisonnement et complications procédurales (chutes et réaction du site de l'appareil médical)	5%	3%
Troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie, déshydratation et hyperglycémie)	4%	5%
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	5%	4%
Affections du système nerveux	24%	20%
Convulsions	6%	6%
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (embolie pulmonaire, dyspnée et pneumopathie d'aspiration)	5%	5%
Source	EF-14	EF-14

Durée de traitement

Tableau 12 Pourcentages de patient encore sous traitement par témozolomide à la fin du suivi (source : rapport technique 19/02/2021)

	Patients sous traitement (%)	Fin du suivi (mois)
TMZ – bras TMZ seul	0,5 %	28
TMZ – bras TTFIELDS + TMZ	0,9 %	37

Les durées de traitement proviennent de l'essai EF-14, les courbes de Kaplan Meier sont présentées ci-dessous.

Figure 6 Durée de traitement par le témozolomide dans les 2 bras de l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)

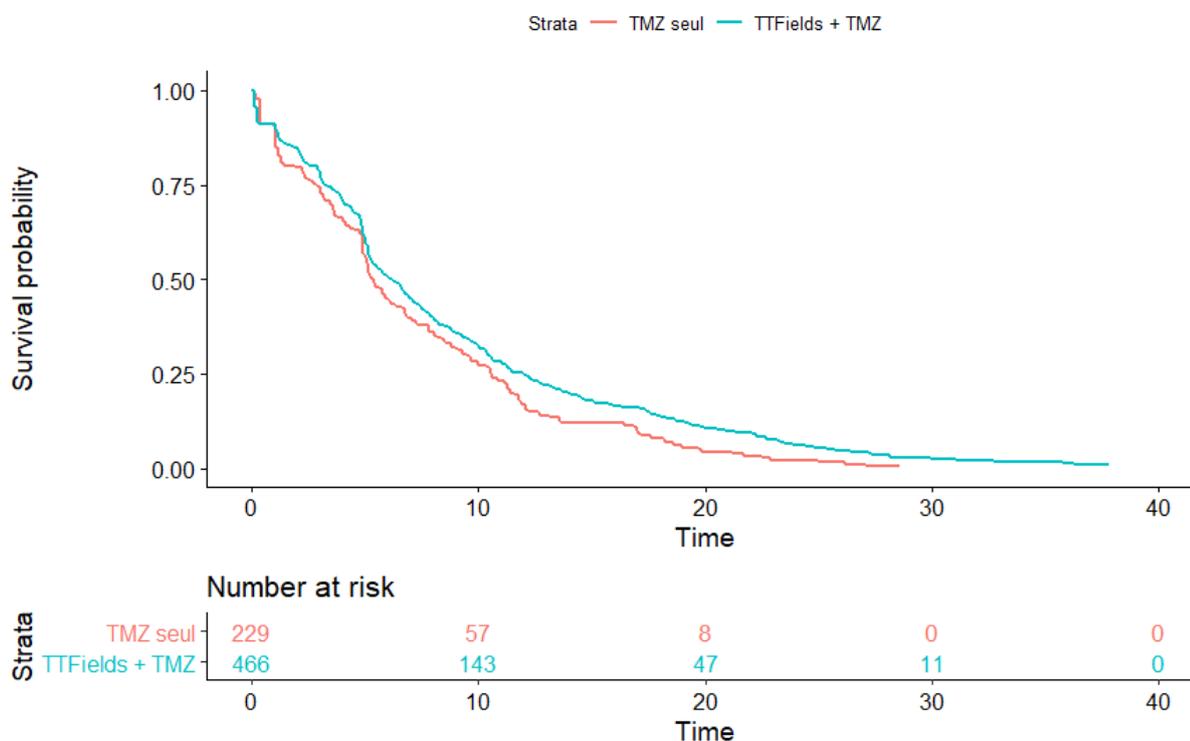
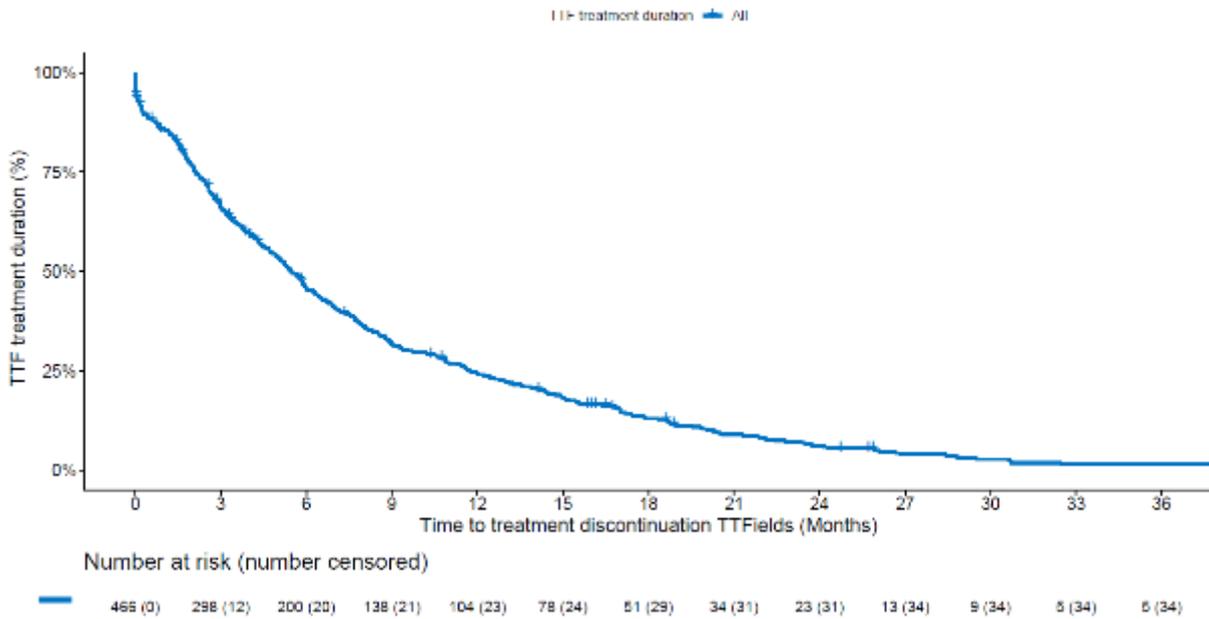


Figure 7 Durée de traitement par Optune dans l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)



Extrapolation de la durée de traitement des patients recevant Optune

La loi de distribution gamma généralisée a été retenue en analyse de référence.

Tableau 13 Extrapolation de la durée de traitement par Optune de l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)

TTD KM TTFields		Année										
		AIC	BIC	Rang	0	1	2	2,5	3	5	10	15
					100%	25%	6%	3%	2%	–	–	–
Modèle indépendant	Spline 1 nœud	2621	2633	1	100%	25%	6%	3%	2%	0%	0%	0%
	Spline 2 nœuds	2622	2639	2	100%	24%	7%	3%	2%	0%	0%	0%
	Gamma généralisée	2625	2638	3	100%	25%	6%	3%	1%	0%	0%	0%
	Gamma	2630	2638	4	100%	24%	8%	4%	0%	0%	0%	0%
	Weibull	2637	2646	5	100%	24%	8%	5%	3%	0%	0%	0%
	Exponentielle	2653	2658	6	100%	24%	6%	3%	1%	0%	0%	0%
	Gompertz	2653	2662	7	100%	24%	6%	4%	2%	0%	0%	0%
	Log-logistique	2721	2792	8	100%	27%	14%	12%	10%	6%	3%	2%
	Log-normale	2784	2792	9	100%	27%	15%	13%	11%	6%	3%	2%

Instauration d'un traitement post-progression

Tableau 14 Répartition des traitements post-progression d'après l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)

Type de traitement	Groupe de traitement	
	Bras TMZ (N = 96)	Bras TTFIELDS + TMZ (N = 352)
Chimiothérapie (dont bévacizumab)	60 (62,5%)	144 (41%)
Bévacizumab seul	27 (28%)	62,5 (17,8%)
Bévacizumab en association	5 (5,2%)	19,5 (5,5%)
Nitrosourées	24 (25%)	53,5 (15,2%)
Témozolomide	8 (8,3%)	26,5 (7,5%)
Chirurgie	36 (37,5%)	111 (31,5%)
Radiothérapie	5 (5,2%)	21 (6%)

Tableau 15. Répartition des patients dans les états de santé pour chaque année

Années	TTFIELDS + TMZ			TMZ		
	SSP	Décès	En progression	SSP	Décès	En progression
Année 0	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
Année 1	0,295	0,260	0,445	0,207	0,331	0,462
Année 2	0,144	0,558	0,298	0,094	0,683	0,222
Année 3	0,101	0,736	0,163	0,041	0,833	0,126
Année 4	0,074	0,799	0,127	0,032	0,920	0,048
Année 5	0,058	0,868	0,074	0,026	0,955	0,020
Année 6	0,047	0,877	0,076	0,022	0,958	0,021
Année 7	0,039	0,885	0,075	0,019	0,960	0,021
Année 8	0,034	0,893	0,073	0,016	0,963	0,020
Année 9	0,030	0,900	0,070	0,015	0,966	0,020
Année 10	0,026	0,907	0,067	0,013	0,968	0,019
Année 11	0,024	0,910	0,066	0,012	0,969	0,019
Année 12	0,021	0,913	0,066	0,011	0,970	0,019
Année 13	0,020	0,916	0,064	0,010	0,971	0,018
Année 14	0,018	0,919	0,063	0,010	0,972	0,018
Année 15	0,017	0,922	0,062	0,009	0,973	0,018

Année 16	0,015	0,923	0,062	0,009	0,973	0,018
Année 17	0,014	0,924	0,062	0,008	0,974	0,018
Année 18	0,013	0,925	0,061	0,008	0,974	0,018
Année 19	0,013	0,926	0,061	0,007	0,975	0,018
Année 20	0,012	0,928	0,060	0,007	0,975	0,018
Année 21	0,011	0,929	0,060	0,007	0,976	0,018
Année 22	0,011	0,931	0,058	0,006	0,976	0,017
Année 23	0,010	0,933	0,057	0,006	0,977	0,017
Année 24	0,010	0,935	0,056	0,006	0,977	0,017
Année 25	0,009	0,937	0,054	0,006	0,978	0,016
Année 26	0,009	0,939	0,052	0,005	0,979	0,015
Année 27	0,009	0,942	0,050	0,005	0,980	0,015
Année 28	0,008	0,945	0,047	0,005	0,981	0,014
Année 29	0,008	0,948	0,044	0,005	0,982	0,018
Année 30	0,007	0,951	0,041	0,005	0,983	0,012

4.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.2.1. Données d'utilité issues de l'étude ad-hoc menée par Novocure (Chavez et al)

Tableau 16 Données d'utilité en EQ-5D-5L et EQ-5D-3L issues de l'étude de Cavez

	EQ5D 5L Valeur moyenne (écart type)	EQ5D 3L via crosswalk (VAN HOUT et al.) Valeur moyenne (écart type)
Absence de progression	0,882 (0,177)	0,700 (0,280)
Progression	0,748 (0,295)	0,498 (0,359)

4.2.2. Méthode d'estimation

4.3. Mesure et valorisation des coûts

Coût d'acquisition d'Optune

Le prix revendiqué pour Optune s'établit à ████████ €/mois. Ce coût comprend :

- Une partie consommable (les arrays),
- Une partie équipement (générateur, batteries, sacs...),
- Une prestation de service technique à domicile organisée et dispensée par Novocure.

Les consommables (arrays INE)

Les recommandations préconisent l'utilisation de 4 arrays lors de la mise en place du dispositif. Ces arrays sont à changer au moins 2 fois par semaine (tous les 3 jours).

Ainsi, un traitement mensuel nécessite environ 10 systèmes complets par mois, soit 40 arrays par mois (4 arrays * 2,5 /semaine* 4 semaines). Au-delà de 40 arrays, Novocure fournit à titre gracieux les arrays supplémentaires

L'équipement

Il correspond au générateur de champs électriques et ses accessoires techniques (générateur de champ électrique, batteries, chargeur pour batterie, bloc secteur, câble et boîtier de connexion, câble d'alimentation, sacoche de transport du dispositif et de la batterie et sac de transport de batteries).

Il est proposé la mise en place d'un forfait de location mensuelle incluant l'équipement nécessaire (hors consommables).

Les prestations de Service à Domicile

La mise en place du traitement se fait au domicile du patient en accord avec le prescripteur et le patient.

Le Responsable Administratif Patient, habilité à gérer les données confidentielles, va constituer le dossier du patient :

- Réception de l'ordonnance du prescripteur, du consentement du patient et de ses coordonnées.
- Appel du patient, en accord préalable avec le prescripteur et le patient, afin de lui apporter toutes les informations nécessaires préalablement à l'envoi d'OPTUNE. Il garantit la livraison directement au domicile du patient du dispositif complet OPTUNE et de l'ensemble des documents / brochures permettant son utilisation. Un premier lot de arrays lui est fourni dans cet envoi.
- Gestion de la partie administrative.
- Déclenchement en parallèle de la visite d'un responsable technique qui prend rendez-vous avec le patient.

Le Responsable Technique organise la visite auprès du patient et les prestations de service à domicile :

- Le premier mois, un premier rendez-vous individuel est planifié à la réception par le patient de l'ensemble des composants d'OPTUNE pour assurer :
 - o La formation à la première mise en place des arrays sur le cuir chevelu du patient et la mise en route du traitement.
 - o Une formation individualisée des patients et de leur entourage sur l'utilisation d'OPTUNE.
 - o La revue de l'ensemble des brochures et aides à l'utilisation et au suivi du traitement
- Deux visites de suivi sont organisées à J+1 semaine et J+2 semaines après l'initiation du traitement
- Par la suite, une visite mensuelle a minima est planifiée au domicile du patient, ainsi qu'un suivi téléphonique à la discrétion du patient pour assurer les livraisons, les suivi et les maintenances.

Coûts des consultations

Tableau 17 Valorisation des consultations effectuée en suivi (source : rapport technique 19/02/2021)

Ressources	Total honoraires	Nombre de consultations et d'actes	Coût unitaire 2018	Coût unitaire actualisé 2020
Oncologie médicale	42 929 884	1 146 306	37,45	36,90
Oncologie radiothérapique	585 242 295	2 839 563	206,10	203,06
Neurochirurgie	93 792 528	486 359	192,85	190,00

Tableau 18 Fréquences des consultations considérées (source : rapport technique 19/02/2021) – d'après Henaine et al

Ressources	Fréquence mensuelle	Précisions-commentaires
Oncologie médicale	0,5	Uniquement lors d'un traitement par chimiothérapie
Oncologie radiothérapique	0,08	Tous les ans
Neurochirurgie	0,08	Uniquement la première année suivant la chirurgie

Coûts des examens biologiques

Tableau 19 Valorisation des examens biologiques effectués (source : rapport technique 19/02/2021)

Ressources	Code NABM	Base facturée 2017	Montant remboursé 2017	% frais de dépassements	Coût unitaire
Supplément (prélèvement, forfait sécurité, forfait de prise en charge pré-analytique)					9,45 €
Hémogramme	1104	413 787 301 €	321 825 703 €	22%	8,25 €
Bilan hépatique (transaminase)	522	102 802 645 €	79 071 815 €	23%	3,32 €
Bilan hépatique (Gamma GT)	519	50 287 275 €	38 696 158 €	23%	1,99 €
Bilan hépatique (phosphatase alcaline)	514	29 571 527 €	23 712 318 €	20%	1,94 €
TOTAL					24,96 €

Tableau 20 Fréquence mensuelle des examens biologiques – d'après RCP et recommandations ANOCEF (source : rapport technique 19/02/2021)

Ressources	Fréquence par mois	Commentaires-précisions
Hémogramme	1	Applicable uniquement lors des cycles de chimiothérapie
Bilan hépatique (transaminases)	1	
Bilan hépatique (gamma GT)	1	
Bilan hépatique (phosphatase alcaline)	1	

Actes techniques

Tableau 21 Valorisation des coûts des actes techniques considérés dans le modèle (source : rapport technique 19/02/2021)

Ressources	Code Actes	Libellé	Tarif	Coefficient radiologue	Forfait	Coût unitaire
IRM	ACQJ002	Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu, avec injection intraveineuse de produit de contraste	69,00€	0,158	60,02€	139,93€

Cet examen est réalisé tous les 3 mois, comme recommandé par l'ANOCEF.

Total du coût de suivi

Tableau 22 Coût de suivi par mois (source : rapport technique 19/02/2021)

Eléments de suivi	Coût unitaire	Fréquence	Coût par mois (arrondi)	Commentaire
Oncologie médicale	39,6 €	0,5	18 €	Uniquement si traitement par TMZ
Oncologie radiothérapie	203,06 €	0,08	17 €	1 consultation par an
Neurochirurgie	190 €	0,08	16 €	1 consultation la 1ère année seulement
Actes : IRM	139,93 €	0,33	47 €	Tous les 3 mois
Examens biologique	24,96 €	1	25 €	Tous les mois si traitement par TMZ uniquement

Coût du suivi pré-progression

Le coût total du suivi varie en fonction de l'année

Tableau 23 Coût de suivi en fonction du traitement et de l'année (source : rapport technique 19/02/2021)

Types de coûts de suivi	Coût par mois
Coût de suivi en SSP pour un patient traité par TMZ la première année	122,81 €
Coût de suivi en SSP pour un patient non traité par TMZ la première année	79,40 €
Coût de suivi en SSP pour un patient traité par TMZ la deuxième année	106,98 €
Coût de suivi en SSP pour un patient non traité par TMZ la deuxième année	63,57 €

Coût de gestion des événements indésirables

Tableau 24 Coût de prise en charge des EI de grade 1 à 2 de type réaction cutanée selon une perspective collective (source : rapport technique 19/02/2021)

EI : réaction cutanée (zone en contact avec OPTUNE)	Coût en perspective collective
---	--------------------------------

Traitement local	Dermocorticoïdes	3,03 €
	Antibiotique topique	3,33 €
	Coût total (Traitements topiques)	6,36 €
Consultation	Médecin généraliste	31,19 €
Coût total par EI		37,55 €

Tableau 25 Synthèse des coûts des EI de grade 3 à 4 (source : rapport technique 19/02/2021)

Evènement	Coût de prise en charge unitaire	Fréquence de l'évènement dans le bras TTFIELDS + TMZ	Coût de l'évènement dans le bras TTFIELDS + TMZ	Fréquence de l'évènement dans le bras TMZ	Coût de l'évènement dans le bras TMZ
Affection du système sanguin et lymphatique	2 123,00 €	13%	274,69 €	11%	213,23 €
Thrombocytopénie	4 428,00 €	9%	378,71 €	5%	212,70 €
Affections gastro-intestinales	2 575,00 €	5%	129,88 €	4%	89,96 €
Asthénie, fatigue et troubles de la marche	1 978,00 €	9%	182,18 €	6%	112,29 €
Infections	5 236,00 €	7%	367,44 €	5%	228,65 €
Blessures, empoisonnement et complications procédurales (chutes et réaction du site de l'appareil médical)	1 927,00 €	5%	101,42 €	3%	58,90 €
Troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie, déshydratation et hyperglycémie)	2 731,00 €	4%	95,82 €	5%	119,26 €
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2 423,00 €	5%	111,59 €	4%	95,23 €
Affections du système nerveux	1 374,00 €	24%	328,43 €	20%	258,00 €
Convulsions	1 467,00 €	6%	83,64 €	6%	83,28 €
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (embolie pulmonaire, dyspnée et pneumopathie d'aspiration)	2 568,00 €	5%	135,16 €	5%	123,35 €
Total			2 188,97 €		1 594,84 €

Coût de traitement post-progression

Tableau 26 Synthèse des coûts de traitements et de suivi dans l'état post-progression (source : rapport technique 19/02/2021)

TOTAL	Bras TMZ	Bras TTFIELDS + TMZ	Moyen pondéré
Coût de traitement moyen pondéré mois 1	6 599 €	7 240 €	7 102 €

Coût de traitement moyen pondéré mois 2 et +	1 143 €	1 021 €	1 047 €
Coût de suivi moyen pondéré	106,52 €	78,16 €	84,23 €

Coût de transport sanitaire

Tableau 27 coût du transport sanitaire

Transport	Coût moyen	Source
1 aller-retour	99,21 €	Commission des Comptes de la Sécurité Sociale 2016

Coût de fin de vie

Tableau 28 Calcul du coût de décès (source : rapport technique 19/02/2021)

Lieux de décès	Fréquences d'après santé publique France	Coûts (€)	Moyenne
MCO	63,6%	6 932	5 310 €
SSR	8,3%	8 476	
HAD	4,7%	4 055	
EHPAD	7,0%	32	
Autre	16,4%	32	

Récapitulatif des coûts

Poste de coût	Valeur par mois	Source
Coût d'acquisition des traitements de 1L		
Témozolomide, mois 1	204,58 €	Assurance maladie, RCP
Témozolomide, mois suivants	265,69 €	
Coût du dispositif		
OPTUNE	██████ €	Novocure
Coût de suivi en routine		
Coût de suivi en SSP à l'année 1 pour un patient traité par TMZ	122,81 €	Avis d'expert (Henaine and al, 2016), Assurance maladie
Coût de suivi SSP à l'année 1 pour un patient non traité par TMZ	79,40 €	
Coût de suivi SSP après l'année 1 pour un patient traité par TMZ	106,98 €	
Coût de suivi SSP après l'année 1 pour un patient non traité par TMZ	63,57 €	
Coût de suivi en post-progression	84 €	
Coût des événements indésirables – coût par événement		
EI cutanés de grades 1 et 2 spécifiques à OPTUNE	20 €	ENCC
Affection du système sanguin et lymphatique	2 124 €	
Thrombocytopénie	4 429 €	
Affections gastro-intestinales	2 576 €	

Asthénie, fatigue et troubles de la marche	1 979 €	
Infections	5 237 €	
Blessures, empoisonnement et complications procédurales (chutes et réaction du site de l'appareil médical)	1 928 €	
Troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie, déshydratation et hyperglycémie)	2 732 €	
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2 424 €	
Affections du système nerveux	1 375 €	
Convulsions	1 468 €	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (embolie pulmonaire, dyspnée et pneumopathie d'aspiration)	2 569 €	
Coût des traitements en progression		
Coût de traitement mois 1 – bras TMZ	6 599 €	EF-14
Coût de traitement mois ≥ 2 – bras TMZ	1 143 €	
Coût de traitement mois 1 – bras TTFIELDS + TMZ	7 240 €	
Coût de traitement mois ≥ 2 – bras TTFIELDS + TMZ	1 021 €	
Coût de décès		
Coût de décès	5 301 €	Santé Publique France, ENCC, Assurance maladie

Figure 8. Répartition des postes de coûts par intervention comparées



4.4. Présentation des analyses de sensibilité

4.4.1. Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Tableau 29. Synthèse des valeurs testées pour les différents paramètres en analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Source en analyse de référence	Intervalle haut testé en analyse déterministe	Intervalle bas testé en analyse déterministe	Justification de l'intervalle
Éléments généraux				
Age	56	44,8	67,2	+/- 20%
Taux d'actualisation	2,5%	0%	4,5%	Guide méthodologique
Surface corporelle moyenne	1,70	1,36	2,04	Henaine et al.
Proportion de femmes	0,67	0,54	0,80	EF-14
Efficacité clinique				
SSP	KM + distribution gamma généralisée	Borne basse de la distribution gamma généralisée	Borne haute de la distribution gamma généralisée	IC de la distribution gamma généralisée
Survie à long terme : 6-10 ans	0,704	0,563	0,845	+/- 20%
Survie à long terme : 11-15 ans	0,84	0,672	1	+/- 20%
Utilités				
SSP	0,882	0,867	0,897	IC
Progression	0,748	0,711	0,785	IC
Fréquence des événements indésirables				
TTFIELDS + TMZ	Données de l'étude EF-14	+20%	-20%	+/- 20%
TMZ	Données de l'étude EF-14	+20%	-20%	+/- 20%
Durée de traitement				
Durée de traitement par OPTUNE	KM + distribution gamma généralisée	Borne basse de l'IC provenant de la loi d'extrapolation Gengamma	Borne haute de l'IC provenant de la loi d'extrapolation Gengamma	Courbe de KM de l'essai EF-14
Durée de traitement par TMZ* : bras TMZ seul et bras TTFIELDS + TMZ	KM	Borne basse de l'IC de la courbe de KM	Borne haute de l'IC de la courbe de KM	Courbe de KM de l'essai EF-14

Coûts				
Coût d'OPTUNE par mois en analyse de référence	██████	██████	██████	+/- 20%
Coût de TMZ mois 1	204,58 €	164	245	+/- 20%
Coût de TMZ mois > 1	265,69 €	213	319	+/- 20%
EI cutanés spécifiques à OPTUNE	20 €	16 €	23 €	+/- 20%
Affection du système sanguin et lymphatique	2123 €	1 698 €	2 548 €	+/- 20%
Thrombocytopénie	4 428 €	3 542 €	5 314 €	+/- 20%
Affections gastro-intestinales	2 575 €	2 060 €	3 090 €	+/- 20%
Asthénie, fatigue et troubles de la marche	1 978 €	1 582 €	2 374 €	+/- 20%
Infections	5 236 €	4 189 €	6 283 €	+/- 20%
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	1 927 €	1 542 €	2 312 €	+/- 20%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	2 731 €	2 185 €	3 277 €	+/- 20%
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2 423 €	1 938 €	2 908 €	+/- 20%
Affections du système nerveux	1 374 €	1 099 €	1 649 €	+/- 20%
Convulsions	1 467 €	1 174 €	1 760 €	+/- 20%
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	2 568 €	2 054 €	3 082 €	+/- 20%
Suivi en SSP 1ère année avec traitement par TMZ	123 €	98 €	148 €	+/- 20%
Suivi en SSP 1ère année sans traitement par TMZ	80 €	64 €	96 €	+/- 20%
Suivi en SSP > 1 an avec traitement par TMZ	107	86	128	+/- 20%
Suivi en SSP > 1 an sans traitement par TMZ	64	51	76	+/- 20%
Suivi en post-progression	84 €	67 €	101 €	+/- 20%
Coût de traitement SPP mois 1 – Bras TMZ	6 599 €	5 279 €	7 919 €	+/- 20%
Coût de traitement SPP mois 2+ – Bras TMZ	1 143 €	914 €	1 372 €	+/- 20%
Coût de traitement SPP mois 1 – Bras TFields + TMZ	7 240 €	5 792 €	8 688 €	+/- 20%

Coût de traitement SPP mois 2+ – Bras TTFIELDS + TMZ	1 021 €	817 €	1 225 €	+/- 20%
Décès	5 310 €	4 248 €	6 372 €	+/- 20%
Durée médiane de progression	13,50	10,80	16,20	+/- 20%

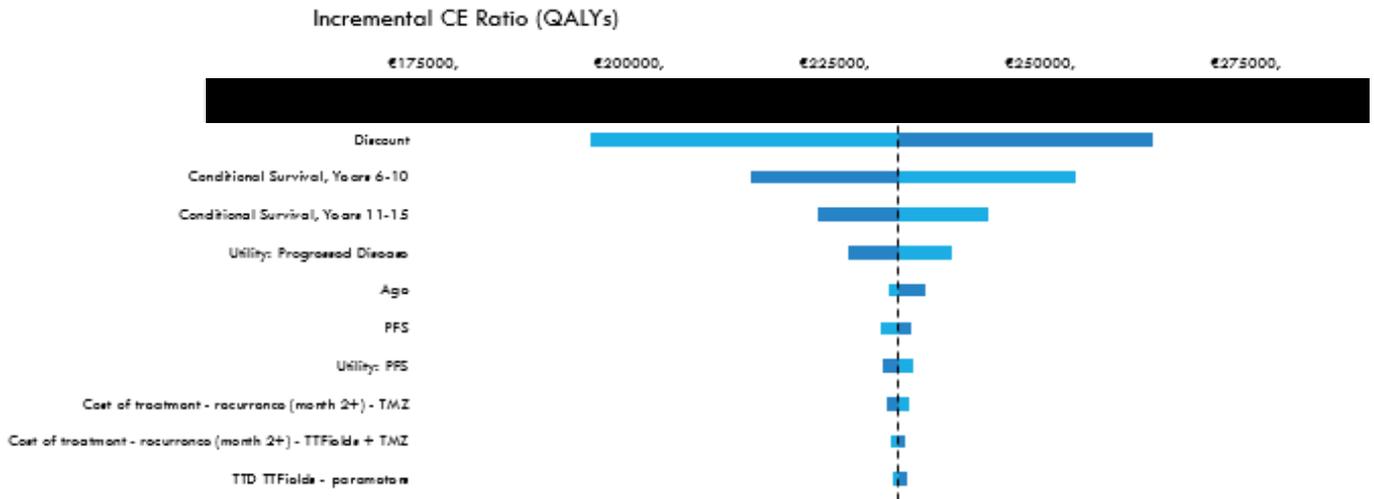
Résultat

Tableau 30. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètre	Borne Basse	Variation	Borne haute	Variation
Coût d'OPTUNE par mois	186 220 €	-20%	279 258 €	20%
Taux d'actualisation	195 411 €	-16%	263 585 €	13%
Survie conditionnelle 6 – 10 ans	254 316 €	9%	€214 925	-8%
Survie conditionnelle 11 – 15 ans	243 696 €	5%	222 955 €	-4%
Utilités : Post-progression	239 163 €	3%	226 650 €	-3%
Age	231 565 €	-1%	236 001 €	1%
SSP	230 717 €	-1%	234 349 €	1%
Utilités : SSP	234 566 €	1%	230 940 €	-1%
Coût de traitement en post-progression – Mois ≥ 2 - Bras TMZ	234 024 €	1%	231 453 €	-1%
Coût de traitement en post-progression – Mois ≥ 2 – Bras TTFIELDS + TMZ	231 831 €	<1%	233 647 €	<1%
Durée de traitement par TTFIELDS	232 075 €	<1%	233 765 €	<1%
Fréquence des événements indésirables - TTFIELDS + TMZ	233 092 €	<1%	232 386 €	<1%
Fréquence des événements indésirables - TMZ	233 011 €	<1%	232 647 €	<1%
Durée moyenne de la progression	232 592 €	<1%	232 885 €	<1%
Coût de suivi dans l'état post-progression	232 869 €	<1%	232 608 €	<1%
Proportion de femmes	232 648 €	<1%	232 829 €	<1%
Surface corporelle moyenne	232 648 €	<1%	232 829 €	<1%
Coût par mois - TMZ	232 805 €	<1%	232 672 €	<1%
Coût de décès	232 695 €	<1%	232 782 €	<1%
Coût de suivi après l'année 1 chez les patients non traités par TMZ en SSP	232 702 €	<1%	232 775 €	<1%
Coût de prise en charge d'une thrombocytopenie	232 707 €	<1%	232 770 €	<1%

Coût de suivi à l'année 1 chez les patients traités par TMZ en SSP	232 745 €	<1%	232 683 €	<1%
Durée de traitement par TMZ dans le bras TMZ seul	€232 708	<1%	232 769 €	<1%
Coût de prise en charge des infections	232 715 €	<1%	232 763 €	<1%
Coût de suivi après l'année 1 chez les patients traités par TMZ en SSP	232 723 €	<1%	232 754 €	<1%
Coût de prise en charge des affections du système nerveux	232 723 €	<1%	232 754 €	<1%
Coûts de prise en charge pour fatigue, asthénie et troubles de la marche	232 725 €	<1%	232 752 €	<1%
Coût de prise en charge pour les affections du système sanguin et lymphatique	232 729 €	<1%	232 748 €	<1%
Coût de prise en charge pour blessures, empoisonnements et complications procédurales	232 730 €	<1%	232 748 €	<1%
Coût de prise en charge pour une affection gastro-intestinale	232 732 €	<1%	232 746 €	<1%
Coût de suivi à l'année 1 chez les patients non traités par TMZ en SSP	232 745 €	<1%	232 732 €	<1%
Coût de traitement en post-progression – Mois 1 – Bras TMZ	232 744 €	<1%	232 734 €	<1%
Coût de prise en charge pour les troubles du métabolisme et de la nutrition	232 735 €	<1%	232 742 €	<1%
Coût de prise en charge pour troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	232 739€	<1%	232 741 €	<1%
Coût de prise en charge pour des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	232 737 €	<1%	232 740 €	<1%
Coût de traitement en post-progression – Mois 1 – Bras TTFIELDS + TMZ	232 739€	<1%	232 739€	<1%
Coût de prise en charge pour les convulsions	€232 739	0%	€232 739	0%

Figure 9. Diagramme de Tornado



4.4.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Méthode

Tableau 31. Synthèse des distributions utilisées pour les différents paramètres en analyse de sensibilité probabiliste

Paramètres	Statistiques descriptives : moyenne et erreur type (SE)	Loi de probabilité et paramètres	Justification de l'intervalle
Eléments généraux			
Age	Moyenne : 56 SE : 3,83	Normale	Briggs et al.
Efficacité clinique			
SSP et paramètres d'extrapolation	/	Loi normale multivariée	Briggs et al.
Survie à long terme : 6-10 ans	Moyenne : 0,704 SE : 0,07	Bêta ($\alpha = 27,72$ et $\beta = 11,66$)	Briggs et al.
Survie à long terme : 11-15 ans	Moyenne : 0,84 SE : 0,08	Bêta ($\alpha = 15,29$ et $\beta = 2,91$)	Briggs et al.
Utilités			
SSP	Moyenne : 0,88 SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 15,39$ et $\beta = 2,06$)	Briggs et al.
Progression	Moyenne : 0,75 SE : 0,02	Bêta ($\alpha = 23,45$ et $\beta = 7,90$)	Briggs et al.
Fréquence des événements indésirables TTFIELD + TMZ			
EI cutanés spécifiques à OPTUNE	Moyenne : 52% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 83,42$ et $\beta = 558,30$)	Briggs et al.
Affection du système sanguin et lymphatique	Moyenne : 13% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 45,58$ et $\beta = 42,07$)	Briggs et al.

Thrombocytopénie	Moyenne : 9% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 87,31$ et $\beta = 882,76$)	Briggs et al.
Affections gastro-intestinales	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.
Asthénie, fatigue et troubles de la marche	Moyenne : 9% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 87,31$ et $\beta = 882,76$)	Briggs et al.
Infections	Moyenne : 7% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 89,25$ et $\beta = 1185,71$)	Briggs et al.
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Moyenne : 4% SE : 0,00	Bêta ($\alpha = 92,16$ et $\beta = 2211,80$)	Briggs et al.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.
Affections du système nerveux	Moyenne : 24% SE : 0,02	Bêta ($\alpha = 72,75$ et $\beta = 230,38$)	Briggs et al.
Convulsions	Moyenne : 6% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 90,22$ et $\beta = 1413,41$)	Briggs et al.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.
Fréquence des événements indésirables TMZ			
Affection du système sanguin et lymphatique	Moyenne : 11% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 85,37$ et $\beta = 690,69$)	Briggs et al.
Thrombocytopénie	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.
Affections gastro-intestinales	Moyenne : 4% SE : 0,00	Bêta ($\alpha = 92,16$ et $\beta = 2211,80$)	Briggs et al.
Asthénie, fatigue et troubles de la marche	Moyenne : 6% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 90,22$ et $\beta = 1413,41$)	Briggs et al.
Infections	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	Moyenne : 3% SE : 0,00	Bêta ($\alpha = 93,13$ et $\beta = 3011,16$)	Briggs et al.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Moyenne : 4% SE : 0,00	Bêta ($\alpha = 92,16$ et $\beta = 2211,80$)	Briggs et al.
Affections du système nerveux	Moyenne : 20% SE : 0,02	Bêta ($\alpha = 76,63$ et $\beta = 306,53$)	Briggs et al.
Convulsions	Moyenne : 6% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 90,22$ et $\beta = 1413,41$)	Briggs et al.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Moyenne : 5% SE : 0,01	Bêta ($\alpha = 91,19$ et $\beta = 1732,57$)	Briggs et al.
Durée de traitement			
Durée de traitement par OPTUNE	Kaplan-Meier + fonction paramétrique	Bêta	Briggs et al.
Durée de traitement par TMZ	Kaplan-Meier	Bêta	Briggs et al.
Coût			
Coût d'OPTUNE par mois	Moyenne [REDACTÉ] SE [REDACTÉ]	Normale	Briggs et al.
Coût de TMZ mois 1	Moyenne : 205 € SE : 21 €	Normale	Briggs et al.
Coût de TMZ mois suivants	Moyenne : 266 € SE : 27 €	Normale	Briggs et al.
EI cutanés spécifiques à OPTUNE	Moyenne : 20 € SE : 2 €	Normale	Briggs et al.
Affection du système sanguin et lymphatique	Moyenne : 2123 € SE : 217 €	Normale	Briggs et al.
Thrombocytopénie	Moyenne : 4 428 € SE : 452 €	Normale	Briggs et al.
Affections gastro-intestinales	Moyenne : 2 575 € SE : 263 €	Normale	Briggs et al.
Asthénie, fatigue et troubles de la marche	Moyenne : 1 978 € SE : 202 €	Normale	Briggs et al.
Infections	Moyenne : 5 236 € SE : 534 €	Normale	Briggs et al.
Blessures, empoisonnement et complications procédurales	Moyenne : 1 927 € SE : 197 €	Normale	Briggs et al.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Moyenne : 2 731 € SE : 279 €	Normale	Briggs et al.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Moyenne : 2 423 € SE : 247 €	Normale	Briggs et al.
Affections du système nerveux	Moyenne : 1 374 € SE : 140 €	Normale	Briggs et al.
Convulsions	Moyenne : 1 467 € SE : 150 €	Normale	Briggs et al.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Moyenne : 2 568 € SE : 262 €	Normale	Briggs et al.
Suivi en SSP 1ère année avec traitement par TMZ	Moyenne : 123 € SE : 13 €	Normale	Briggs et al.
Suivi en SSP 1ère année sans traitement par TMZ	Moyenne : 80 € SE : 8 €	Normale	Briggs et al.
Suivi en SSP > 1 an avec traitement par TMZ	Moyenne : 107 € SE : 11 €	Normale	Briggs et al.
Suivi en SSP > 1 an sans traitement par TMZ	Moyenne : 64 € SE : 6 €	Normale	Briggs et al.
Suivi en post-progression	Moyenne : 84 € SE : 9 €	Normale	Briggs et al.
Traitement en post-progression – mois 1 – Bras TMZ	Moyenne : 6 599 € SE : 673 €	Normale	Briggs et al.
Traitement en post-progression – mois 2+ – Bras TMZ	Moyenne : 1 143 € SE : 117 €	Normale	Briggs et al.
Traitement en post-progression – mois 1 – Bras TTFIELDS + TMZ	Moyenne : 7 240 € SE : 739 €	Normale	Briggs et al.
Traitement en post-progression – mois 2+ – Bras TTFIELDS + TMZ	Moyenne : 1 021 € SE : 104 €	Normale	Briggs et al.
Décès	Moyenne : 5 310 € SE : 542 €	Normale	Briggs et al.
Durée médiane de progression	Moyenne : 13,50 SE : 1,38	Normale	Briggs et al.

Résultat

Tableau 32. Résultats de l'analyse probabiliste

	Coûts (€)			QALYs			RDCR (€/QALY)
	TTFIELDS + TMZ	TMZ	Incremental	TTFIELDS + TMZ	TMZ	Incremental	
Référence	226 752	16 561	210 191	2,55	1,65	0,9	232 739
PSA moyenne	227 542	16 716	164 380	2,55	1,67	0,88	238 951
PSA 95%CI basse	178 892	14 512	164 480	2,38	1,59	0,64	207 924
PSA 95%CI haute	282 488	19 091	263 397	2,70	1,76	0,94	280 600
Ecart-type			25 500			0,04	
Coefficient de variation			16%			5%	

4.4.3. Analyse de sensibilité de scénario

Méthode

Tableau 33. Synthèse des analyses en scénario réalisées

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses en scénario
Horizon temporel	20 ans	10 ans 30 ans
Durée de traitement par TTFIELDS	KM de l'essai + fonction paramétrique (Gamma généralisée)	KM de l'essai + fonction paramétrique (Spline 1 nœud)
Survie globale	KM, données de vie réelle issues du SEER, données de mortalité française	HR de la SG jusqu'à 15 ans puis même taux de mortalité
Type d'extrapolation de la SSP	KM + extrapolation via fonction paramétrique	Fonction paramétrique à t0
Fonction paramétrique de la SSP	Gamma généralisée	Spline 2 nœuds
Utilité	Chavez et al. 2020 EQ-5D-5L	Garside et al. Chavez et al. 2020 EQ-5D-3L
Utilités liées à l'âge	Chavez et al. 2020 EQ-5D-5L	Non
Coût de la post-progression	EF-14	Henaine et al.

Résultat

	TTFields + TMZ			TMZ			TTFields + TMZ vs TMZ	
	AVs	QALYs	Coûts	AVs	QALYs	Coûts	RDCR (€/AV)	RCDR (€/QALY)
Référence	3,18	2,55	226 752	2,05	1,65	16 561	186 432	232 739
Horizon temporel 10 ans	2,61	2,11	226 129	1,85	1,51	16 352	276 022	338 248 €
Horizon temporel 30 ans	3,52	2,82	227 153	2,17	1,74	16 695	155 587	195 773
Survie globale	3,38	2,70	227 170	2,05	1,65	16 561	158 156	199 465
SSP Fonction paramétrique à t0	3,18	2,55	226 776	2,05	1,66	16 673	186 365	237 126
SSP Spline 2 nœuds	3,18	2,53	226 804	2,05	1,63	16 592	186 461	235 161
Durée de traitement - Fonction paramétrique à t0	3,18	2,55	226 782	2,05	1,65	16 561	186 459	232 772
Durée de traitement Spline 1 nœud	3,18	2,55	227 381	2,05	1,65	16 561	186 990	233 435
Utilités issues de Garside et al.	3,18	2,47	226 752	2,05	1,60	16 561	186 432	239 969
Utilités questionnaire EQ-5D-3L	3,18	1,85	226 752	2,05	1,19	16 561	186 432	321 708
Désutilités de l'âge	3,18	2,56	226 752	2,05	1,65	16 561	186 432	231 918
Coûts de progression	3,18	2,55	224 954 €	2,05	1,65	13 544	187 513	234 088

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Mesure et valorisation des coût

Coût d'acquisition des traitements

Tableau 34. Coût mensuel du témozolomide

Témozolomide	Prix
Mois 1	198,07 €
Mois suivants	264,09 €

Coût de suivi de la maladie

Tableau 35. Synthèse des coûts unitaires de suivi

Eléments de suivi	Coût unitaire	Fréquence par mois	Coût par mois
Oncologie médicale	29 €	0,50 en cas de traitement par témozolomide	14,5 €
Oncologie radiothérapie	29 €	0,08	2,42 €
Neurochirurgie	29 €	1 consultation la 1re année seulement	2,42 €
Actes : IRM	139 €	0,3	46,31 €
Examens biologique	18 €	1 en cas de traitement par témozolomide	18,14 €

Coût de suivi de la maladie en pré-progression

Tableau 36. Coût de suivi (SSP) en fonction de l'année

Types de coûts de suivi	Coût par mois
Coût de suivi en SSP pour un patient traité par TMZ la première année	83,78 €
Coût de suivi en SSP pour un patient non traité par TMZ la première année	51,14 €
Coût de suivi en SSP pour un patient traité par TMZ la deuxième année	81,37 €
Coût de suivi en SSP pour un patient non traité par TMZ la deuxième année	48,73 €

Coût de suivi de la maladie en post-progression

Tableau 37. Synthèse des coûts de traitements et de suivi dans l'état post-progression

TOTAL	Bras TMZ	Bras TFields + TMZ	Moyen pondéré
Coût moyen pondéré mois 1	4 992 €	5 617 €	5 483 €
Coût moyen pondéré mois 2 et +	466 €	400 €	414 €
Coût de suivi moyen pondéré	72,62 €	52,47 €	57,33

Coût de prise en charge des événements indésirables

Événement indésirable	Coût actualisé 2020 (€)
Affection du système sanguin et lymphatique	2 004
Thrombocytopénie	2553,27
Affections gastro-intestinales	2 332
Asthénie, fatigue et troubles de la marche	1867,70
Infections	4961,23
Blessures, empoisonnement et complications procédurales (chutes et réaction du site de l'appareil médical)	1822,56
Troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie, déshydratation et hyperglycémie)	2 368
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	2175,70
Affections du système nerveux	1201,95
Convulsions	1293,87
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (embolie pulmonaire, dyspnée et pneumopathie d'aspiration)	2228,95

Coût de décès

Lieux de décès	Fréquences	Coûts	Moyenne pondérée
MCO	63,6 %	4 634	3 846€
SSR	8,3 %	8 476	
HAD	4,7 %	4 055	
EHPAD	7,0 %	24	
Autre	16,4 %	24	

Synthèse des choix méthodologiques concernant les données de coût

Ressource	Référence	Tarifs / Coûts intégrés	Description
Traitements	BdM_IT(33) RCP Novocure	Tarifs en vigueur en 2020	Coût des médicaments estimés à partir des données de la BdM-IT et des RCP des produits
Consultations	Ameli Henaine and al (29)	Tarifs en vigueur en 2020	Coûts des consultations estimés à partir des données Ameli Types et fréquences estimées à partir d'une étude française
Biologie	NABM Henaine and al	Tarifs en vigueur en 2020	Coûts des tests biologiques Types et fréquences estimées à partir d'une étude française
Actes	CCAM Henaine and al	Tarifs en vigueur en 2020	Coûts des actes techniques Types et fréquences estimées à partir d'une étude française
Hospitalisations (Incluant les EI)	PMSI	Tarifs en vigueur en 2020	Coûts estimés à partir des données de l'ATIH, ou de publications
Transports	Comptes de la sécurité sociale, 2016	Coûts 2015 actualisés en coûts 2020	Coûts estimés à partir des comptes de la sécurité sociale, 2016
Décès	INSEE Ameli Tarifs GHS	Tarifs en vigueur en 2020	Coûts estimés à partir des données de mortalité de l'INSEE et des coûts de décès à l'hôpital ou en ville

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 38. Répartition des coûts par poste dans le scénario « sans OPTUNE » dans la population totale

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Suivi & Evènements indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Décès	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	7 175 793 €	8 653 138 €	8 810 501 €	24 639 432 €

Tableau 39. Répartition des coûts par poste dans le scénario « avec OPTUNE »

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
OPTUNE + TMZ				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Suivi & Evènements indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Décès	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	21 224 539 €	60 094 531 €	98 940 737 €	180 259 806 €
TMZ				
Traitement	1 526 474 €	1 372 943 €	967 217 €	3 866 633 €
Suivi & Evènements indésirables	3 674 477 €	3 052 655 €	2 142 155 €	8 869 287 €
Décès	1 025 487 €	1 541 856 €	1 209 542 €	3 776 885 €
Total	6 226 438 €	5 967 453 €	4 318 914 €	16 512 805 €

Impact budgétaire

Dans la population totale, l'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction d'OPTUNE est une hausse des dépenses 172 133 179 €.

Figure 10. Impact budgétaire annuel net et cumulé de l'introduction d'OPTUNE dans la population totale

	Année 1	Année 2	Année 3
Impact budgétaire net	20 275 183 €	57 408 846 €	94 449 150 €
Impact budgétaire cumulé	20 275 183 €	77 684 030 €	172 133 179 €

Figure 11. Impact budgétaire annuel et cumulé d'OPTUNE

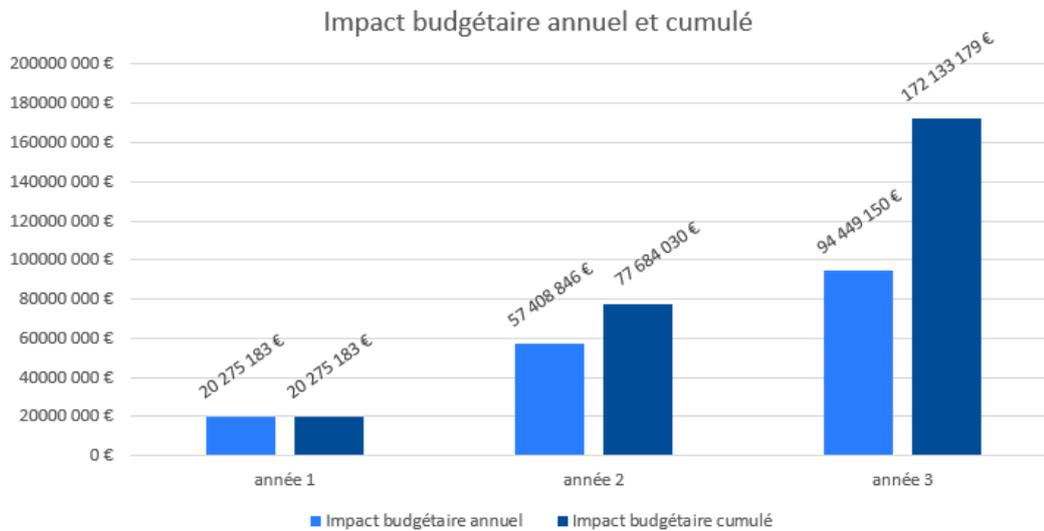


Tableau 40. Les parts de marché sur l'horizon temporel de 5 ans (résultats présentés en analyse de scénario)

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
OPTUNE + TMZ	██	██	██	██	██
TMZ	██	██	██	██	██

5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Tableau 41 : Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité et les valeurs à tester

Paramètres	Valeur dans l'analyse de référence	Analyse de sensibilité		Source / justification des valeurs testées en analyses de sensibilité
		Valeur basse	Valeur haute	
Coûts				
Coût de traitement mensuel – TMZ (hors mois n°1)	264,09 €	211 €	317 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût de traitement mensuel – OPTUNE	██████	██████	██████	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût du traitement OPTUNE + TMZ dans l'état post-progression - mois 1	5 617 €	4 494 €	6 740 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût du traitement OPTUNE + TMZ dans l'état post-progression - mois 2+	400 €	320 €	480 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût du traitement TMZ dans l'état post-progression - mois 1	4 992 €	3 994 €	5 990 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût du traitement TMZ dans l'état post-progression - mois 2+	466 €	373 €	559 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Temps médian des patients dans l'état post-progression	14 mois	11 mois	16 mois	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût de décès	3 846 €	3 077 €	4 616 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût des EI liés au traitement OPTUNE + TMZ	1 873 €	1 498 €	2 248 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût des EI liés au traitement TMZ	1 379 €	1 103 €	1 655 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Fréquence des EI liés au traitement OPTUNE	Base case	Borne basse	Borne haute	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Fréquence des EI liés au traitement TMZ	Base case	Borne basse	Borne haute	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$

Coût de suivi dans l'état survie sans progression pendant la chimiothérapie à l'année 1	84 €	67 €	101 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût de suivi dans l'état survie sans progression sans traitement par chimiothérapie à l'année 1	51 €	41 €	61 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût de suivi dans l'état survie sans progression pendant la chimiothérapie après l'année 1	81 €	65 €	98 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût de suivi dans l'état survie sans progression sans traitement par chimiothérapie après l'année 1	49 €	39 €	58 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Coût de suivi dans l'état post-progression	57 €	46 €	69 €	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Durée de traitement				
OPTUNE	KM	Borne basse de l'intervalle de confiance de la courbe de Kaplan-Meier	Borne haute de l'intervalle de confiance de la courbe de Kaplan-Meier	Courbe de Kaplan-Meier de l'essai EF-14
TMZ* : bras TMZ seul et bras TFields + TMZ	KM	Borne basse de l'intervalle de confiance de la courbe de Kaplan-Meier	Borne haute de l'intervalle de confiance de la courbe de Kaplan-Meier	Courbe de Kaplan-Meier de l'essai EF-14
Population				
Surface corporelle moyenne (m ²)	1,70	1,36	2,0	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Proportion de patient éligible à OPTUNE	44 %	35 %	53 %	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$

Population incidente à l'année 1	983	786	1 179	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Population incidente à l'année 2	983	786	1 179	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Population incidente à l'année 3	983	786	1 179	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Population incidente à l'année 4	983	786	1 179	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$
Population incidente à l'année 5	983	786	1 179	Hypothèse de variation de $\pm 20\%$

* La borne basse et la borne haute pour les deux courbes de durée de traitement par TMZ varient en même temps.

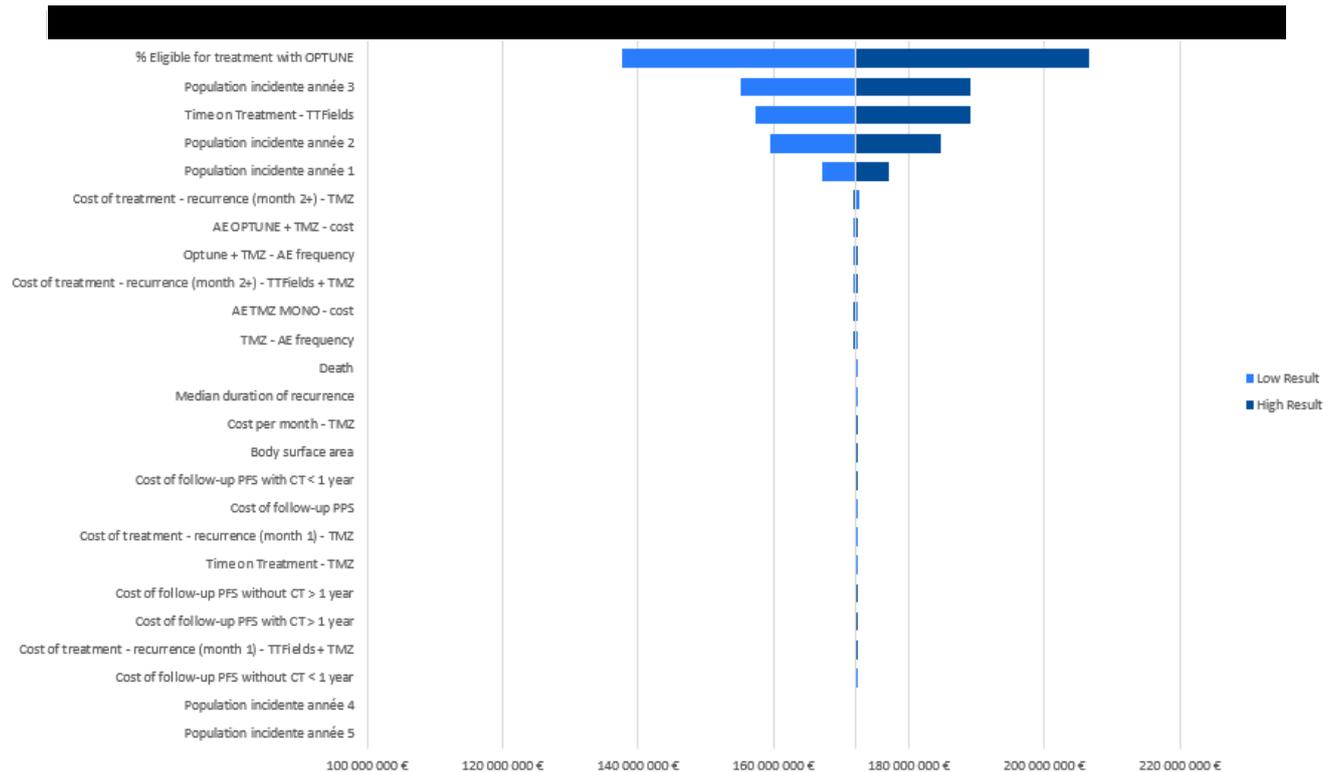
Résultat

Tableau 42. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Borne basse	Borne haute	Variation borne basse	Variation borne haute
Coût d'OPTUNE par mois	137 641 905 €	206 624 454 €	-20%	20%
Pourcentage de patients éligibles au traitement avec OPTUNE	137 706 543 €	206 559 815 €	-20%	20%
Population incidente année 3	155 226 796 €	189 039 563 €	-10%	10%
Durée de traitement par OPTUNE	157 292 533 €	189 167 011 €	-9%	10%
Population incidente année 2	159 601 916 €	184 664 443 €	-7%	7%
Population incidente année 1	167 144 190 €	177 122 168 €	-3%	3%
Coût du traitement TMZ dans l'état post-progression - mois 2+	172 584 024 €	171 682 334 €	0%	0%
Coûts des événements indésirables du bras TTFIELDS + TMZ	171 753 720 €	172 512 638 €	0%	0%
Fréquence des événements indésirables du bras TTFIELDS + TMZ	171 753 720 €	172 512 638 €	0%	0%
Coût du traitement OPTUNE + TMZ dans l'état post-progression - mois 2+	171 831 775 €	172 434 583 €	0%	0%
Coûts des événements indésirables du bras TMZ	172 412 529 €	171 853 830 €	0%	0%
Fréquence des événements indésirables du bras TMZ	172 412 529 €	171 853 830 €	0%	0%
Décès	172 191 869 €	172 074 489 €	0%	0%
Durée médiane de progression	172 233 962 €	172 123 173 €	0%	0%
Coût par mois du TMZ	172 105 618 €	172 160 741 €	0%	0%
Surface corporelle moyenne	172 105 820 €	172 160 539 €	0%	0%
Coût de suivi en SSP avec traitement par TMZ en année 1	172 107 681 €	172 158 677 €	0%	0%
Coût de suivi en post-progression	172 141 708 €	172 124 650 €	0%	0%
Coût du traitement TMZ dans l'état post-progression - mois 1	172 137 674 €	172 128 684 €	0%	0%
Durée de traitement par TMZ	172 141 283 €	172 133 179 €	0%	0%
Coût de suivi en SSP > 1 an sans traitement par TMZ	172 131 051 €	172 135 307 €	0%	0%

Coût de suivi en SSP > 1 an avec traitement par TMZ	172 131 771 €	172 134 587 €	0%	0%
Coût du traitement OPTUNE + TMZ dans l'état post-progression - mois 1	172 131 940 €	172 134 419 €	0%	0%
Coût de suivi en SSP sans traitement par TMZ en année 1	172 134 406 €	172 131 953 €	0%	0%

Figure 12. Diagramme en Tornado



Analyses de scénario

Méthode

Tableau 43. Analyses en scénarios testées

Paramètre	Analyse de sensibilité	Commentaire
Parts de marché OPTUNE	+10 % (chaque année)	Afin de tester l'impact des hypothèses de parts de marché d'OPTUNE
	-10 % (chaque année)	
Prix revendiqué d'OPTUNE	- 20 % soit ██████████	Afin de tester des scénarios des prix alternatifs
	- 10 % soit ██████████	
	+ 20 % soit ██████████	
Durée de traitement par TTFields	Spline 1 nœud	Afin de tester l'impact du choix de la fonction d'extrapolation de la durée de traitement.

Extrapolation des données de Survie sans progression	Spline 2 nœuds	Afin de tester l'impact du choix de la fonction d'extrapolation de la survie sans progression considéré
Durée de l'horizon temporel	5 ans	Afin de tester un horizon temporel alternatif
Source de données pour la valorisation des coûts de post-progression	Etude Henaine et al.	Afin de tester l'impact du choix de la source des coûts liés à la post-progression

Résultat

Paramètre étudié	Scénario	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	% variation
Parts de marché d'OPTUNE	+10% chaque année	189 346 497 €	10%
	-10% chaque année	154 919 861 €	-10%
Prix d'OPTUNE	+20% ██████████	206 624 454 €	+ 20%
	-10% ██████████	154 887 542 €	-10%
	-20% (██████████)	137 641 905 €	-20%
Durée de traitement par TTFields	TTD TTFields – KM + Spline 1 nœud	172 133 179 €	0%
Estimation de la survie sans progression	PFS – KM + Spline 2 nœuds	172 133 183 €	0%
Coût de la post-progression – EF 14	Coût de la post-progression – Henaine et al.	172 315 823 €	0,1%
Horizon temporel – 3 ans	Horizon temporel – 5 ans	416 589 666 €	142%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	71
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	72

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 18/12/2020) ;
- Rapports techniques des modèles d'efficience et d'impact budgétaire (version du 18/12/2020) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version du 18/12/2020)

Les réponses aux questions techniques ont été adressées le 19/02/2021, les rapports techniques ainsi que les modèles Excel ont été mis à jour suite à ces réponses. L'analyse critique finale se fonde sur ces documents actualisés.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 44 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 44. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Mapping du questionnaire EQ-5D-5L en EQ-5D-3L	19
Scénario de l'analyse d'impact budgétaire à 5 ans	26

Généralité

Présentation du dispositif

- 1. Pourriez-vous décrire précisément l'implication de l'entreprise Novocure dans le suivi et la logistique des patients traités par Optune ?**

Explication : il est indiqué un coût mensuel du dispositif, or tous les éléments ne sont pas à changer mensuellement d'après les durées de vie présentées des batteries et chargeurs notamment. Il est attendu que soit décrit plus en détail ce que rémunère ce coût mensuel aussi bien en termes de matériel qu'en termes de logistique, par exemple (liste non exhaustive) : quelles pièces du dispositif sont à changer et comment elles sont transmises au patients (envoi par la poste, distribution au domicile), comment sont gérés les déchets, quelles mesures sont prises, quels actes sont effectués par les opérateurs/techniciens de Novocure au domicile des patients, quelle est la durée des visites des techniciens, à quel intervalle, quelles analyses sont réalisées par Novocure en dehors du domicile du patient, si le suivi se fait à distance ou si différents pôles techniques seront basés dans toute la France pour permettre des visites régulières, existe-t-il un service d'aide disponible 24/24 en cas de problème...

Données cliniques

- 2. Utilisation du dispositif en vie réelle : Il est attendu une présentation et une discussion de toutes les données disponibles sur l'utilisation du dispositif en vie réelle, en insistant sur les potentielles différences qu'engendreraient le suivi en pratique courante versus le suivi dans l'essai sur l'utilisation du dispositif par les patients.**

Explication : la question porte notamment sur l'observance du traitement, en termes, par exemple, de protocole de changement/remplacement des arrays sur le crâne des patients dans l'essai, versus le changement qui sera réalisé en pratique courante, Novocure était-il davantage impliqué dans l'essais ? Y-a-t-il un risque de mauvaise utilisation du dispositif en vie réelle

(changement des arrays moins fréquent, moins bon placement des arrays, diminution du temps de portage du dispositif...) ?

3. **Durée de suivi** : Pourriez-vous présenter sous forme de tableau les différentes durées de suivies de l'essai EF-14 en fonction du critère de jugement et des bras de traitement ? Pourriez-vous préciser pourquoi ces temps sont différents en fonction du critère de jugement et du bras de traitement ?

Pathologie

4. Pourriez-vous préciser s'il existe une différence de pronostic entre les patients atteints de glioblastome primaire ou secondaire ?

Choix de modélisation

Événements intercurrents

5. Il est attendu la présentation des traitements reçus après la progression dans l'essai EF-14 et leur répartition, ainsi qu'une discussion sur la transposabilité aux données utilisées en analyse de référence issues de l'étude Henaine et al. Il est notamment indiqué page 58 du dossier médicotechnique que certains patients ont continué le traitement par Optune jusqu'à la 2e progression. De ce fait, sauf justification contraire, la répartition des traitements post-progression en analyse de référence devra correspondre à celle observée dans l'essai pivot. A minima, une analyse de scénario est attendue utilisant ces données.
6. Le modèle prend en compte les traitements en cas de progression de la maladie :
 - Quels sont les motifs d'arrêt de traitement en dehors de la progression dans l'essai EF-14 ?
 - Des traitements sont-ils initiés à ces patients qui arrêtent leur traitement avant la progression ? Si oui, lesquels sont-ils ?
7. La sélection des seuls événements indésirables (EI) de grade 3/4 au seuil de 5% ne semble pas permettre de capter les EIs cutanés spécifiques du traitement par Optune. Il est indiqué que plus de la moitié des patients ont souffert d'irritations cutanées légères à modérées, et 2% ont eu une atteinte sévère. De plus, d'après les résultats en termes de qualité de vie collectés dans l'essai EF-14, les irritations cutanées étaient la seule conséquence d'une dégradation de la qualité de vie chez les patients traités par Optune. Au regard de ces éléments, et en l'absence de justification contraire, il est attendu que ces EI spécifiques soient pris en compte dans la modélisation, en termes de coût et d'utilité.

Horizon temporel et gestion de la dimension temporelle

8. D'une manière générale, il est attendu la présentation des courbes extrapolées au-delà de la période d'observation de l'essai. Une discussion sur la plausibilité des queues de courbes suivant la fonction paramétrique appliquée est attendue.

Explication : la plausibilité clinique sur le long terme ne peut pas être interprétée en l'absence de présentation de ces extrapolations. Il est attendu, aussi bien pour la survie sans progression (SSP) que pour la survie globale (SG), une présentation graphique de toutes les fonctions et hypothèses testées sur la durée de l'horizon temporel et au-delà (jusqu'à épuisement de la cohorte).

9. D'après les hypothèses d'extrapolation de l'analyse de référence, à combien d'année correspondrait un horizon temporel vie entière ? C'est à dire, combien d'années faut-il jusqu'à

l'épuisement de la cohorte traitée par TMZ seul ? Cela semble-t-il cohérent avec la gravité connue du glioblastome ?

10. Il est attendu la présentation d'une comparaison et d'une discussion des caractéristiques de la population de l'étude de Porter, à celles de l'étude EF-14 et celles de Fabbro 2019.
11. Une comparaison graphique des extrapolations sur tout l'horizon temporel (post-durée d'observation dans les essais) avec les données françaises de la publication de Fabbro ainsi qu'avec celles des données de SEER est attendue.
12. Les hypothèses d'extrapolation de l'analyse de référence actuelle engendrent un gain en survie post-progression (SPP) important chez les patients traités par TTFIELDS par rapport à ceux traités par TMZ seul. Ce gain en SPP est même supérieur au gain en SSP (+5.9 mois de SSP contre +10.3 mois de SPP pour les patients traités pas Optune). Comment ce gain peut-il être justifié au regard des données cliniques disponibles ? En l'absence de justification suffisante, il est attendu que les hypothèses d'extrapolation sélectionnées en analyse de référence génèrent des résultats plus conservateurs en termes de gain en SPP.
13. Il est indiqué page 76 du rapport technique « *ceci [aucun survivant à partir de la 15ème année] n'est pas en accord avec ce qui est retrouvé dans des publications qui suggèrent que certains patients sont toujours vivants après 20 ans, voire même en rémission* ». Il est attendu une présentation de ces publications, des similitudes et des différences entre les populations de ces études et celle de l'analyse, ainsi qu'une discussion sur la plausibilité d'appliquer ces hypothèses de survie à la population moyenne simulée. De plus, ces études ne sont pas fournies dans la bibliographie.

Explication : les publications citées dans le rapport technique suggérant une survie voire une rémission des patients au-delà de 20 ans ne permettent pas de justifier l'application des données de la mortalité générale de la population française au-delà de 15 ans pour les patients en vie dans le modèle. Par exemple, dans l'étude référencée 67, deux cas rares de « survivants » ont été rapportés et il s'agissait de patients jeunes, avec une résection totale de leur tumeur.

14. Suivant les réponses apportées à toutes les questions précédentes sur les hypothèses d'extrapolation, il est attendu une révision de ces choix, générant des résultats moins optimistes en termes de survie globale à 30 ans, en l'absence de donnée de validation plausible à cet horizon, et au regard de la gravité de la maladie. Ces modifications d'extrapolation peuvent engendrer une diminution de la durée de l'horizon temporel qui apparaît très long, comme le souligne certaines agences d'évaluations (cf. avis du TLV).

Identification, mesure et valorisation des utilités

15. Pourriez-vous préciser la nature du questionnaire supplémentaire complété par les patients ? Les résultats de ce questionnaire permettent-ils de conclure à la transposabilité des patients de l'étude de Chavez à ceux de l'essai EF-14, notamment en termes de caractéristiques démographiques et cliniques (âge, statut de la maladie et la survie globale) ?
16. Il est attendu une présentation plus détaillée du protocole de l'étude de Chavez collectant les questionnaires d'utilité EQ-5D-5L. Les arguments de l'utilisation des résultats d'une analyse intermédiaire ne sont pas clairs. Pouvez-vous nous fournir le rationnel de l'utilisation de cette analyse et préciser si les effectifs de celle-ci permettent des estimations robustes des utilités associées aux états de santé du modèle ?
17. Pourriez-vous fournir des précisions sur l'estimation des utilités SSP et SPP ? Sauf erreur de notre part, ces deux estimations ne sont pas issues du poster de l'étude de Chavez.

18. Pourriez-vous préciser la proportion des données manquantes portant sur les valeurs de l'EQ-5D-5L associées à chaque état de santé ?
 19. Pourriez-vous présenter une analyse de scénario utilisant l'approche du « crosswalk » : application de l'algorithme de van Hout et al. pour convertir les réponses de l'EQ-5D-5L vers les réponses de l'EQ-5D-3L, puis pondération par les poids français décrit par Chevalier et al ?
 20. Pourriez-vous comparer la population de l'étude de Garside et al. utilisée en analyse de scénario, à celles de l'essai pivot et de l'étude ad-hoc (ex : fournir les caractéristiques cliniques et démographiques) ?
 21. Le poster de Chavez présente un effet statistiquement significatif négatif de l'âge sur les utilités :
 - L'impact de l'application d'une désutilité sur le RDCR est mesuré dans une analyse en scénario (n°9), qui applique une désutilité plus importante dans le bras témozolomide (0,04) par rapport au bras TTFIELDS + témozolomide (0,01) sans que cela ne soit justifiée. D'où proviennent ces estimations ?
 - Au regard des résultats sur la qualité de vie de l'essai EF-14, il ne semble pas cohérent d'appliquer une désutilité en fonction de l'âge différente entre les bras et en faveur d'Optune, puisque seuls les patients traités par Optune ont montré une baisse cliniquement significative de leur qualité de vie sur une des échelles. Sauf justification contraire, il n'est pas attendu qu'une différence de désutilité entre les bras de traitement soit considérée.
 - Étant donné que l'étude de Chavez conclut à un effet significatif de l'âge sur l'utilité, pourquoi ne pas appliquer cette hypothèse en analyse de référence ?
-

Identification, mesure et valorisation des coûts

22. Il est indiqué qu'au cours de l'essai EF-14 les patients réalisaient une IRM 1 fois tous les 2 mois, contre 1 fois tous les 3 mois dans les recommandations actuelles. Étant donné que le traitement par Optune modifie les conditions de prise en charge standards, un suivi spécifique pour les patients recevant ce traitement peut-il être envisagé ? Une analyse de sensibilité augmentant la fréquence des IRM pour les patients traités par Optune pourra être présentée.
-

Validation

23. Il est attendu un travail plus développé sur la validation des données d'extrapolation au-delà de 5 ans. En l'absence de données disponibles, les choix de l'analyse de référence sont attendus plus conservateurs en termes de survie au long terme.
-

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Population cible

24. Il semblerait que le traitement d'entretien par TMZ n'était pas le standard pour la population concernée au moment de l'évaluation de Fabbro (2008 – 2015). Comment se justifie aujourd'hui la proportion réduite de patients qui démarrent le traitement d'entretien à 44% ? Sans argument

contraire il est attendu que tous les patients ayant débuté la radiochimiothérapie associée au TMZ, débutent le traitement d'entretien par TMZ (soit 60% de la population atteinte de glioblastome d'après les références citées dans le rapport).

Parts de marché

25. Pouvez-vous discuter les hypothèses concernant la vitesse de pénétration du marché d'Optune ? Notamment, est-il attendu que les parts de marché atteignent un plateau à 3 ans ?

Analyse de sensibilité

26. Une analyse complémentaire avec un horizon temporel de 5 ans est attendue.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique 19/02/2021)	31
Figure 2 Extrapolation de la survie sans progression dans l'essai EF-14, bras témozolomide (source : réponses aux questions techniques 19/02/2021)	32
Figure 3 Extrapolation de la survie sans progression dans l'essai EF-14, bras Optune (source : réponses aux questions techniques 19/02/2021)	33
Figure 4 Extrapolation des SG du témozolomide (TMZ) et d'Optune (TTFields)	34
Figure 5 Sources de données utilisées pour la SG (source : rapport technique 19/02/2021)	36
Figure 6 Durée de traitement par le témozolomide dans les 2 bras de l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)	38
Figure 7 Durée de traitement par Optune dans l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)	39
Figure 8. Répartition des postes de coûts par intervention comparées	47
Figure 9. Diagramme de Tornado	53
Figure 10. Impact budgétaire annuel net et cumulé de l'introduction d'OPTUNE dans la population totale	62
Figure 11. Impact budgétaire annuel et cumulé d'OPTUNE	63
Figure 12. Diagramme en Tornado	68

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	12
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des patients du bras témozolomide de l'essai EF-14 aux patients de l'étude française de Fabbro et al (source : rapport technique 19/02/2021)	30
Tableau 7 Critères statistiques et extrapolation de la SSP du bras témozolomide (source : rapport technique 19/02/2021)	32
Tableau 8 Critères statistiques et extrapolation de la SSP du bras Optune (source : rapport technique 19/02/2021)	33
Tableau 9 Critères statistiques et résultats d'extrapolation de la SG pour le bras témozolomide (TMZ) et Optune (TTFields) (source : rapport technique 19/02/2021)	35
Tableau 10 Synthèse des choix d'extrapolation en analyse de référence (source : rapport technique 19/02/2021)	37

Tableau 11 Fréquence d'occurrence des événements indésirables par comparateur (source : rapport technique 19/02/2021)	37
Tableau 12 Pourcentages de patient encore sous traitement par témozolomide à la fin du suivi (source : rapport technique 19/02/2021)	38
Tableau 13 Extrapolation de la durée de traitement par Optune de l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)	39
Tableau 14 Répartition des traitements post-progression d'après l'essai EF-14 (source : rapport technique 19/02/2021)	40
Tableau 15. Répartition des patients dans les états de santé pour chaque année	40
Tableau 16 Données d'utilité en EQ-5D-5L et EQ-5D-3L issues de l'étude de Cavez	41
Tableau 17 Valorisation des consultations effectuée en suivi (source : rapport technique 19/02/2021)	43
Tableau 18 Fréquences des consultations considérées (source : rapport technique 19/02/2021) – d'après Henaine et al	43
Tableau 19 Valorisation des examens biologiques effectués (source : rapport technique 19/02/2021)	43
Tableau 20 Fréquence mensuelle des examens biologiques – d'après RCP et recommandations ANOCEF (source : rapport technique 19/02/2021)	43
Tableau 21 Valorisation des coûts des actes techniques considérés dans le modèle (source : rapport technique 19/02/2021)	44
Tableau 22 Coût de suivi par mois (source : rapport technique 19/02/2021)	44
Tableau 23 Coût de suivi en fonction du traitement et de l'année (source : rapport technique 19/02/2021)	44
Tableau 24 Coût de prise en charge des EI de grade 1 à 2 de type réaction cutanée selon une perspective collective (source : rapport technique 19/02/2021)	44
Tableau 25 Synthèse des coûts des EI de grade 3 à 4 (source : rapport technique 19/02/2021)	45
Tableau 26 Synthèse des coûts de traitements et de suivi dans l'état post-progression (source : rapport technique 19/02/2021)	45
Tableau 27 coût du transport sanitaire	46
Tableau 28 Calcul du coût de décès (source : rapport technique 19/02/2021)	46
Tableau 29. Synthèse des valeurs testées pour les différents paramètres en analyse de sensibilité déterministe	48
Tableau 30. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	51
Tableau 31. Synthèse des distributions utilisées pour les différents paramètres en analyse de sensibilité probabiliste	53
Tableau 32. Résultats de l'analyse probabiliste	57
Tableau 33. Synthèse des analyses en scénario réalisées	57
Tableau 34. Coût mensuel du témozolomide	59
Tableau 35. Synthèse des coûts unitaires de suivi	59

Tableau 36. Coût de suivi (SSP) en fonction de l'année	59
Tableau 37. Synthèse des coûts de traitements et de suivi dans l'état post-progression	60
Tableau 38. Répartition des coûts par poste dans le scénario « sans OPTUNE » dans la population totale	61
Tableau 39. Répartition des coûts par poste dans le scénario « avec OPTUNE »	62
Tableau 40. Les parts de marché sur l'horizon temporel de 5 ans (résultats présentées en analyse de scénario)	63
Tableau 41 : Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité et les valeurs à tester	64
Tableau 42. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	67
Tableau 43. Analyses en scénarios testées	68
Tableau 44. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)	72

Références bibliographiques

- Bernard-Arnoux F, L. M. (août 2016). The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol.*, 18(8):1129-36. .
- Connock M, A. P. (2019). Cost-effectiveness of tumor-treating fields added to maintenance temozolomide in patients with glioblastoma: an updated evaluation using a partitioned survival model. *J Neurooncol*, 143(3):6.
- Darlix A, Z. S.-B.-D. (2017). Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol*, 131(3):525-46.
- Fabbro-Peray P, Z. S. (2019). Supplement: Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy–temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma:.. *J. Neurooncol*.
- Garside R, P. M. (2007). 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. .
- Gordon Chavez, C. P. (2020). First health utilities of GBM patients using TTFields treatment.
- Henaine AM, P. N. (2016). Current trends in the management of glioblastoma in a French University Hospital and associated direct costs. . *J Clin Pharm Ther*, 41(1):47-53.
- Porter KR, M. B. (2011). Conditional Survival of All Primary Brain Tumor Patients by Age, Behavior, and Histology. *Neuroepidemiology.* , 36(4):230-9.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AIC	Akaike information criteria
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANOCEF	Association des Neuro-oncologues d'Expression Française
ASA	Amélioration du service attendu
AV	Année de vie
BIC	Bayesian information criteria
CA	Chiffre d'affaires
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Conformité européenne
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
EHPAD	Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Évènement indésirables
ENCC	Échelle nationale des coûts à méthodologie commune
FDA	Food and drug administration
GBM	Glioblastome
GHS	Groupe homogène de séjour
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
HT	Hors taxe
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
KM	Kaplan Meier
LPPR	Liste de produits et prestations remboursables
MCO	Médecine chirurgie et obstétrique
NABM	Nomenclatures des actes de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé

QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SA	Service attendu
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SG	Survie globale
SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TLV	Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket
TTC	Toutes taxes comprises
TTD	Time to treatment discontinuation

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

