

Optune – et medisinsk teknisk produkt som generer «tumor treating fields» ved behandling av glioblastom

Nye metoder: ID2018_053

Forskningsformidlingssak november 2018

Av Lise Lund Håheim og Lene Juvet

Fagfelle vurdering ved seksjonsoverlege Einar Vik-Mo som har ansvar for gliombehandlingen ved nevrokirurgisk avdeling, Rikshospitalet

Formålet med rapporten fra Tandvårds- och Läkemedelsförmansverket (TLV), Sverige, 2017 (1) var å finne hva som foreligger av kunnskap om effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved behandling av nydiagnostisert glioblastom, en alvorlig type hjernekreft, med Optune (TTF = tumour treating fields) i tillegg til standard behandling med temozolomid (TMZ), et cytostatika, sammenliknet med kun TMZ. TTF er alternerende elektriske felt med middels frekvens og lav intensitet som hemmer celledeling (mitose) av prolifererende celler.

Rapporten fra Tandvårds- och Läkemedelsförmansverket er skrevet på svensk. Den baserer seg på resultater fra en randomisert studie, EF-14 studien (2). Det ble ikke funnet nødvendig å oversette rapporten til norsk slik at kun hovedpunkter er inkludert i denne omtalen. TLVs rapport er derfor inkludert som saksgrunnlag for omtalen.

I tillegg ble det publisert (august 2018) en rapport om effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med TTF fra Health Technology Assessment Program (HTA), Washington State Health Care Authority, US (3). Denne rapporten inkluderer den samme RCT, EF-14 studien (n=695) som TLV, men har tatt med vurdering av en liten observasjonell studie (n=42) for samme komparator, TMZ, og utfall. Oppsummert vurderte denne rapporten også TTF ved ulike kontrollbehandlinger med eller uten andre-linje behandling eller andre-linje behandling ved tilbakevendende glioblastom; seks studier (2 RCT og fire observasjonelle studier) resultater for effekt, ti studier (2 RCT og 8 observasjonelle studier) evidens for sikkerhet og en studie ga evidens for kostnad. Hovedelementer fra rapporten blir også referert her.

Sykdomsbeskrivelse

Glioblastom (engelsk forkortelse GBM) er kjent som astrocytom grad IV og disse utgjør om lag halvparten av de astrocyttiske maligne tumorer. Disse høygradige tumorcellene prolifererer raskt, tumoren er heterogen med hensyn til genetiske og epigenetiske forandringer, og den voksende tumor er aggressiv og infiltrerer omkringliggende hjernevev. Glioblastom kan forekomme i alle aldersgrupper, men insidensen øker med alder og er vanligst over 65 år.

Behandlingsmetodene er kirurgi, stråleterapi og kjemoterapi. Imidlertid får pasientene residiv vanligvis innen ni måneder. Overlevelse er cirka 15 måneder og færre enn 5 % overlever i fem år i henhold til den svenske TLV-rapporten. TLV bedømmer alvorlighetsgraden som meget høy da sykdommen i den aktuelle pasientgruppen er progredierende, savner praktisk talt mulighet for kurativ behandling, og leder til redusert livslengde med sterkt redusert livskvalitet. Behandling regnes som palliativ og gir pasienten forlenget liv og minsker sykdomsbyrden.

Forekomst

En norsk studie for perioden 2000 til 2007 viste totalt 1 157 tilfeller av glioblastom i Norge i denne perioden varierende fra 131 til 162 per år (4).

I Europa diagnostiseres omtrent 27 000 per år med kreft som oppstår fra hjernens stjerneformede gliaceller (astrocytter) (1).

Behandling

Optune brukes på pasienter som har fått sin diagnose histologisk bekreftet. Optune brukes som vedlikeholdsbehandling av nydiagnostiserte pasienter med supratentoriell glioblastom (i storehjernen) sammen med temozolomid etter gjennomgått maksimal reseksjon og samtidig kjemoterapi. I korthet bygger Optune på teknikken «tumor treating fields» (TTF) som er alternerende elektriske felt med middels frekvens (100-300 kHz) og lav intensitet (1-3 V/cm). TTF hemmer celledelingen (mitosen) uten å påvirke hvilende, ikke-proliferende celler. Glioblastom behandles med en frekvens på 200 kHz. Fire kontaktplater som hver har ni strømførende keramiske plater limes på barbert hode i henhold til MRI-resultater. Disse bør byttes ut hver fjerde dag. Pasientene i E-14-studien brukte Optune i mer enn 18 timer per dag i studieperioden. Utstyret er bærbart.

Fagfellekommentar:

Her bør det kommenteres at utstyret blir montert og fulgt opp av en utstyrspesialist. Effekten av denne personen som ekstra omsorg er en sentral del av den vurderingen som er gjort av metoden i Sverige.

Hva sier resultatene fra den randomiserte kontrollerte studien?

EF-14 studien er en åpen, multisenter, randomisert fase III-studie av pasienter med nydiagnostisert glioblastom som var progresjonsfri ved avsluttet kjemoterapi (samtidig stråle- og cytostatika behandling). Tabell 1 viser resultater fra publikasjonen (3).

Tabell 1 Oppsummerte resultater av TTF med TMZ versus TMZ (3).

| Progression free survival (PFS) from randomisation | TTF med TMZ N=466 | TMZ N=229 |
|---|------------------------------|----------------------|
| Median | 6.7 months (mo) | 4.0 mo |
| 95% CI | 6.1-8.1 mo | 3.8-4.4 |
| Hazard rate | 0.63 (CI 0.52-0.76) | |
| P-verdi | p<0.001 | |
| PFS from diagnosis | | |
| Median | 11.2 mo | 7.8 mo |
| 95% CI | 10.0 – 11.8 | 7.3 – 8.2 |

| Overall survival (OS) from randomisation | | |
|---|---------------------|-------------|
| Median | 20.9 months (mo) | 16.0 mo |
| 95% CI | 19.3 – 22.7 mo | 14.0 – 18.4 |
| 2 years OS | 43 % | 31 % |
| 95% CI | 39 – 48 % | 25 – 38 % |
| Hazard rate | 0.63 (CI 0.53-0.76) | |
| P-verdi | p<0.001 | |
| OS from diagnosis | | |
| Median | 24.5 mo | 19.8 mo |
| 95% CI | 22.8 – 26.3 | 17.6 – 22.1 |

GRADE-vurdering ved Health Technology Assessment Program, Washington State Health Care Authority av den randomiserte studien EF-14 (2) mht effekt, sikkerhet og kost-nytte tabell 2, 3, og 4:

Tabell 2. GRADE-vurdering av effekt av TTF med TMZ versus TMZ i EF-14 studien

| Endepunkt | Antall pasienter | Antall studier | Hazard rate (95 % konfidens-intervall) | Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE) Retning av effekt |
|-----------|------------------|----------------|--|--|
| PFS | 695 | 1 | 0.63 (0.52-0.76) | For nytte med TTF Lav ⊕⊕○○ |
| OS | 695 | 1 | 0.63 (0.53-0.76) | For nytte med TTF Lav ⊕⊕○○ |

Tabell 3. GRADE-vurdering av sikkerhet av TTF med TMZ versus TMZ i EF-14 studien

| Endepunkt | Antall pasienter | Antall studier | Rate av alvorlige hendelser, p-value for forskjell | Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE) |
|---------------------|------------------|----------------|---|--|
| Alvorlige hendelser | 695 | 1 | Forskjell i alvorlig hendelser mellom gruppene, grad 3 eller 4: p=0.58 | For minimal skade med TTF i tillegg til TMZ Lav ⊕⊕○○ |

Tabell 4. GRADE-vurdering av kost-nytte av TTF med TMZ versus TMZ i EF-14 studien

| Endepunkt | Antall pasienter | Antall studier | Incremental cost effectiveness ratio (ICER) | Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE) |
|-----------|------------------|----------------|---|-------------------------------------|
|-----------|------------------|----------------|---|-------------------------------------|

| | | | | |
|------------|-----|---|---|-----------------------------------|
| Kost-nytte | 695 | 1 | The discounted payer perspective ICER was \$817,001 (95% CI, \$612,352 to \$ 1,021,651) per life year gained | Ikke kost-effektiv Lav ⊕⊕○○ |
|------------|-----|---|---|-----------------------------------|

Helseøkonomiske analyse

Optunes produsent har levert en kostnadseffektivitets modell med 40-års tidshorison og en antatt gjennomsnittlig behandlingstid på 8,2 måneder. Livskvalitetsvekter brukt i modellen var 0,85 med stabil sykdom og 0,73 etter progresjon. Resultatene viste en estimert kostnad på vunnet QALY på ca. 1,8 mill SEK ved behandling med Optune + temozolomid sammenlignet med temozolomid alene.

Sensitivitetsanalyse viste at usikkerhet i både gjennomsnittlig behandlingstid og antatt livskvalitetsvekt etter sykdomsprogresjon har størst innvirkning på resultatene.

TLV godkjente modellen men justerte tidshorisonen til 20 år basert på sin vurdering av overlevelsesanalyser. Resultatene fra TLV viste en estimert kostnad på vunnet QALY på 2,1 mill SEK. En 10 år tidshorison gir en estimert kostnad på vunnet QALY på 2,9 mill SEK. TLV har også justert noen kostnader i modellen, men disse hadde liten påvirkning på resultatene.

Produktkostnad for Optun er 189 000 SEK per måned.

Kostnader ved sykehusbehandling er vist i tabell 3 og er i henhold til den helseøkonomiske modellen som TLV har benyttet.

Tabell 5. Kostnader ved sykehusbehandling, TLV (1)

| | Antall per 3-måneders periode | Enhetskostnad, SEK |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Progressionsfri | | |
| Legebesøk | 1 | 970 |
| MRT | 0,3 | 3 420 |
| Datortomografi | 0,1 | 1 740 |
| Sykehusinnleggelse | 0,2 | 940 |
| Etter progresjon | | |
| Legebesøk | 0,4 | 1 310 |
| MRT | 0,2 | 3 420 |
| Datortomografi | 0,1 | 1 740 |
| Sykehusinnleggelse | | |
| - palliativ | 0,5 | 48 340 |
| - intensiv | 0,05 | 2 500/time |
| - annen | 1,1 | 940 |

Kommentar fra fagfelle til tabell 5:

- A) Vanlegvis er det MR kontroll kvar 3. Månad. Altså 1 og ikkje 0,3 slik det er satt opp her
B) CT er lite brukt i Norge ved oppfølging, men kan bli nytta ved rask fallering.

Godkjenninger

2011 – godkjent av FDA som monoterapibehandling for residiverende og progredierende glioblastom i USA.

2015 – godkjent av FDA for pasienter med nydiagnostisert glioblastom sammen med temozolid etter kirurgi som standard behandling.

2015 – fikk CE merke i Europa for andre generasjon Optune og brukes først og fremst i Tyskland, Sveits og Østerrike. Optune behandling er også godkjent i Japan, Israel og Australia. I Sverige, Belgia, Italia, Tsjekkia, England og Frankrike behandles et fåtall pasienter på begrenset indikasjon («compassionate use»).

2016 – FDA godkjente den lettere (1,2Kg) og annen generasjon Optune.

Pågående studier, National Trial Register

Følgende liste er hentet fra WA – Health Technology Assessment-rapport (3) per august 2018:

| Studie status | Ny-diagnostisert glioblastom | Recidiverende glioblastom | Andre kreftformer |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Ikke startet rekruttering | 0 | 1 | 4 |
| Rekrutterer | 9 | 8 | 8 |
| Aktiv og rekrutterer ikke | 2 | 0 | 3 |
| Ferdig | 1 (EF-14) | 1 (EF-11) | 1 |
| Trukket tilbake | 0 | 1 | 0 |
| Avsluttet | 0 | 1 | 0 |
| Ukjent | 0 | 0 | 2 |
| Totalt | 12 | 12 | 18 |

Konklusjon

Utdrag fra TLVs bedømmelse og sammenfatning (1):

- PFS var 6.7 måneder, median verdi, fra randomisering med Optun og TMZ versus fire måneder med TMZ (HR=0.63, p-verdi =0.00005).
- OS var 20.9 måneder, median verdi, fra randomisering med Optun og TMZ versus 16 måneder med TMZ (HR=0.63, p-verdi =0.00006).
- Fem-års overlevelse med Optun og TMZ var 13% versus 5% ved TMZ.
- Vanligste bivirkning var hudreaksjon ved Optun.
- Produktkostnad for Optun er 189 000 SEK per måned.
- TLV beregner kostnad per QALY for behandling som inkluderer Optun til 2.1 mill SEK sammenlignet med produsents estimat på 1.8 mill SEK. Forskjellen skyldes TLV modellens kortere tidshorisont.

Utdrag fra WA – Health Technology Assessment bedømmelse og sammenfatning (3):

«Findings are based on a small body of evidence graded as low or very low because of a paucity of RCT data and comparative observational studies that have a high risk of bias.

We conclude with very low to low certainty that the addition of TTF to usual care with TMZ increases overall and progression –free survival among patients with newly diagnosed GBM*.

For patients with recurrent GBM, there may or may not be survival benefits associated with TTF treatment with or without second-line therapy (very low certainty).

We conclude with very low certainty from RCT data that TTF improves quality of life and functional status among patients with newly diagnosed or recurrent GBM.

We found evidence of minimal harm attributed to TTF treatment for GBM; TTF is likely safe for newly diagnosed and recurrent GBM (very low to low certainty), though likely not cost-effective for newly diagnosed GBM (low certainty).

We found no evidence on which to draw conclusions about the cost-effectiveness of TTF for recurrent GBM or the impact of TTF treatment of non-GBM cancers.”

* GBM: Engelsk forkortelse for glioblastom

Referanser

- (1) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Optune – medicinteknisk produkt som genererer «tumor treating fields» för behandling av glioblastom. Underlag för beslut i landstingen. 2017. https://www.tlv.se/download/18.3d5ca496161de47811d12d84/1519898132284/halsoekonomisk_utverdering_optune.pdf
- (2) Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomid alone for glioblastoma: A randomized controlled trial. JAMA 2015;314:2535-43.
- (3) Health Technology Assessment Program, Washington State Health Care Authority. Tumor treating fields (Optune). Draft evidence report. August 2018. [tff-draft-rpt-20180827_0.pdf](#)
- (4) Pål Rønning, Eirik Helseth, Torstein R. Meling, and Tom B. Johannesen. A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. Neuro Oncol. 2012 Sep; 14(9): 1178–1184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3424214/>