



RAPID HTA REVIEW		
N° richiesta	Data richiesta	Richiedente
260	14/09/2022	Dipartimento del farmaco USL Nord-Ovest, G. Taurino
Tipo di scheda		
Nuova scheda		Si
Aggiornamento di una scheda precedente		No
Se aggiornamento, indicare il motivo:		

Dati generali della tecnologia in valutazione					
Nome commerciale					
OPTUNE (NOVOTTF-200A)					
Nome generico					
TTF (tumour treating field)					
Nome fabbricante					
Novocure GmbH					
Nome fornitore					
Novocure GmbH					
RDM	REF				
2149063	TFH9100EU				
Tipo	Marchio CE (data)	Classe di rischio	Approvazione FDA		
1	27/01/2020	IIB	Si		
CND					
Z12040299					
Campo di applicazione					
Oncologico					
Paziente target					
Pazienti con glioblastoma multiforme di recente diagnosi dopo chirurgia e radioterapia con temozolomide adiuvante in combinazione con temozolomide di mantenimento.					
Indicazione d'uso da scheda tecnica					
Il kit è destinato a pazienti con glioblastoma multiforme di recente diagnosi o recidivante.					
Principali competitor					
Non ci sono competitor					

Dettagli tecnologici
Descrizione
Dispositivo alimentato a batteria che, attraverso dei trasduttori, crea campi elettrici alternati, chiamati Tumor Treating Fields o TTF sul tumore esercitando una forza sui componenti della cellula caricati elettricamente che svolgono una funzione cruciale nella replicazione cellulare. Il dispositivo, che si presenta come un "caschetto" flessibile viene indossato sulla testa. A differenza della precedente generazione di Optune, che pesava 2,7 Kg, la versione attuale pesa circa 1 Kg.

**Elementi di innovazione**

Come riportato più avanti, Optune soddisfa i criteri di innovatività riconosciuti dalla Regione Toscana. Il DM non dà particolari effetti collaterali (salvo il peso) e nemmeno tossicità. Al momento non esistono analoghi.

Evidenze cliniche ed economiche**Studi clinici**

In virtù delle sue caratteristiche di innovatività, la letteratura scientifica su Optune è abbondante (ad es, le review indicate come Referenze 1-3 ed i report istituzionali indicati come Referenze 4-5) a fronte tuttavia di un numero limitatissimo di studi clinici (principalmente, lo studio di Stupp et al [6]). E' disponibile anche uno studio di valutazione sulla qualità della vita dei pazienti trattati [7].

La presente sinossi, tratta dalla review di Fabian et al [1] riassume le caratteristiche dei due studi principali (denominati EF-10 e EF-14), ambedue caratterizzati da una cospicua casistica.

Cancers 2019, 11, 174

Table 1. Completed clinical trials using tumor treating fields (TTF) for glioblastoma (GBM), published¹.

Trial Name	Patient Cohort	Number of Patients	Study Design	Intervention	Endpoints
EF-11 (NCT00379470)	GBM, progressed on prior therapy	237	Prospective, randomized (1:1) Phase III	Standard: best available CHT alone; Experimental: TTF alone (20–24 h/d)	Median OS 6.6 vs. 6.0 months (primary endpoint); 1-y OS 20% vs. 20%; 6-month PFS 21.4% vs. 15.1% (NS)
EF-14 (NCT00916409)	Newly diagnosed GBM after completion of concurrent TMZ and RT.	695	Prospective, randomized (2:1) Phase III	Standard: Maintenance TMZ (150–200 mg/m ² /d for 5 days every 28 days for 6–12 cycles); Experimental: Maintenance TMZ with TTF (>18 h/d)	Median PFS 20.9 months vs. 16.0 months (<i>p</i> < 0.001)

¹ Abbreviations: GBM: glioblastoma multiforme, CHT: chemotherapy, TMZ: temozolomide, TTF: tumor treating fields, OS: overall survival

EF-14 è lo studio che corrisponde all'indicazione di utilizzo in add-on che si intende perseguire per Optune. Il beneficio in termini di prolungamento della sopravvivenza progression-free mediana è pari a 4.9 mesi guadagnati per paziente. L'end-point secondario della overall survival mostra un guadagno di circa 4 mesi.

Sperimentazioni cliniche

Almeno 4 tuttora in corso

Linee guida

Nessuna

Analisi di costo-efficacia

E' disponibile un'analisi costo-efficacia riferita al contesto europeo [8], che mostra risultati farmacoeconomici sfavorevoli a Optune. I principali dati riportati in tale analisi sono i seguenti:

"The base-case analysis showed a life expectancy of 22.08 months in the TTF therapy strategy and 18 months in the conventional strategy (incremental effectiveness: 4.08 life months gained or 0.34 LYG). The total costs of TTF therapy and conventional therapy strategies were EUR 243141 and EUR 57665, respectively (incremental cost: EUR 185476). This analysis resulted in an ICER of EUR 549909/LYG. After applying a 4% annual rate discount, the ICER was estimated at EUR 596411/LYG (incremental cost: EUR 180431; incremental effectiveness: 0.30 LYG)."

**Prezzo value-based**

Usando i dati dell'analisi costo-efficacia sopra descritta [8], il prezzo value-based può essere calcolato in riferimento alle seguenti informazioni:

- confronto: Optune + terapia standard vs terapia standard da sola.
- costo terapia per paziente (per durata di 4.1 mesi, vedasi [9]): EUR 21mila/mese x 4.1 mesi = EUR 86100
- efficacia incrementale: 0.3 LYG.
- soglia willingness-to-pay: euro 60mila /LYG.
- prezzo value-based: euro 18mila.

Report HTA

Vedasi report di CADTH (Agenzia Canadese) [4] e IQWiG tedesco [5]. Ai fini della valutazione di Optune da parte della RT, tali report risultano di scarso interesse perchè, posto che il prezzo di Optune assume un'importanza fondamentale nel contesto di tale valutazione, i dati di costo ivi riportati non corrispondono al prezzo di Optune praticati in Italia.

Ai fini della presente valutazione HTA, risulta preferibile far riferimento al calcolo del prezzo value-based sopra descritto.

Benefici attesi

Eventuale prolungamento della sopravvivenza.

Prezzo e costo terapia per paziente

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Optune NOVOTTF-200A (Novocure GmbH)	Canone di noleggio per apparecchiature sanitarie: 21.000/mese + iva 22%	Terapia rinnovabile dopo un mese di trattamento

Prezzo e costo terapia per paziente con le alternative terapeutiche già in uso

Prodotto (Fabbricante)	Prezzo unitario (euro)	Costo terapia per paziente (euro)
Nessun trattamento alternativo in particolare dato che Optune si propone come add-on.		non pertinente

Impatto economico ed organizzativo

Optune si propone come add-on

Rimborso procedura legata all'uso del dispositivo medico richiesto

Codice ICD9-CM di diagnosi principale (descrizione)	Codice ICD9-CM di intervento (descrizione)	Codice DRG (descrizione)	Tariffa (euro)
191.9 Glioblastoma	01.24		Si sottolinea la natura atipica della gestione economica di Optune. In concreto, Optune si propone tal quale come un farmaco oncologico di fascia H gestito in distribuzione diretta, però è un DM. In caso di



		approvazione, andrà presumibilmente stabilita una gestione economica ad hoc.
--	--	--

Valutazione di innovatività (secondo Delibera regionale N° 737/2022, cliccare qui)	
Dispositivo innovativo (S/N)	Si, dato che l'entità del prolungamento della sopravvivenza (circa 4 mesi, o più esattamente 0.30 life years, LYs [8]) si colloca sopra la soglia di 0,15 QALYs stabilita dalla RT ai fini del riconoscimento della innovatività. Stante la disponibilità di un paio di studi che indicano una buona qualità della vita con Optune, si può concludere che 0,33 LYs determinino più di 0,15 QALYs.
Se sì, indicare quali Criteri 1, 2 e 3 risultano soddisfatti:	Criterio 2

Dati riassuntivi		
Numero richiesta	Data richiesta	Richiedente
260	Settembre 2022	ASLNO
Tecnologia in valutazione		
Dispositivo che emette un campo elettrico tramite applicazione sulla cute della testa		
Eventuali esperti esterni coinvolti		
Nessuno		
Conclusioni e parere del Centro Operativo (CO)		
<p>Da un lato, Optune dimostra caratteristiche di innovatività, ma d'altro lato il beneficio incrementale che determina non è particolarmente rilevante e, soprattutto, è sostenuto da un solo studio controllato suppur con casistica numerosa. Peraltro si sottolinea che Optune si pone come add-on e quindi non ha alternative che possano competere con Optune stesso.</p> <p>Il fattore di gran lunga più importante ai fini della decisione su Optune è costituito dal prezzo a cui Optune viene offerto e dal conseguente rapporto costo-efficacia (RCE). Come sopra evidenziato, Optune (in riferimento al prezzo di listino praticato in Italia) si colloca ad un prezzo più che quadruplo rispetto al prezzo value-based. Analogamente, il suo RCE risulta essere più che quadruplo rispetto alla soglia convenzionale di 60mila euro per QALY guadagnato.</p> <p>A queste condizioni, il parere proposto dal CO è sfavorevole.</p>		
Data di redazione della scheda		
14 Ottobre 2022		
Estensore della scheda		
Andrea Messori		
Farmacista aziendale referente per la richiesta		
Giuseppe Taurino		



Decisione della Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari (C-HTA)

La Commissione approva l'acquisto di Optune a condizione che il suo prezzo sia proporzionato all'entità del beneficio clinico. In particolare, sulla base dell'analisi di costo-efficacia descritta nella scheda, il prezzo value-based di Optune è 4390 euro (18000 euro/4.1 mesi) a trattamento.

Data della decisione della C-HTA

7 Novembre 2022

BIBLIOGRAFIA

1. Fabian D, Guillermo Prieto Eibl MDP, Alnahhas I, Sebastian N, Giglio P, Puduvali V, Gonzalez J, Palmer JD. Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor-Treating Fields (TTF): A Review. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 2;11(2):174. doi: 10.3390/cancers11020174. PMID: 30717372; PMCID: PMC6406491
2. Kinzel A, Ambrogi M, Varshaver M, Kirson ED. Tumor Treating Fields for Glioblastoma Treatment: Patient Satisfaction and Compliance With the Second-Generation Optune® System. *Clin Med Insights Oncol*. 2019 Jan 29;13:1179554918825449. doi: 10.1177/1179554918825449. PMID: 30728735; PMCID: PMC6351720.
3. Alphanđéry E. Glioblastoma Treatments: An Account of Recent Industrial Developments. *Front Pharmacol*. 2018 Sep 13;9:879. doi: 10.3389/fphar.2018.00879. PMID: 30271342; PMCID: PMC6147115.
4. Topfer LA, Farrah K. Alternating Electric Fields ("Tumour-Treating Fields") for the Treatment of Glioblastoma. 2018 Jan 1. In: *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016-. 165. PMID: 29989769.
5. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Tumour-treating fields in addition to current standard therapy for glioblastoma as first-line treatment: IQWiG Reports – Commission No. N18-02 [Internet]. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2019 Oct 18. PMID: 31790166.
6. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meo F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23):2306-2316. doi: 10.1001/jama.2017.18718. Erratum in: *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1824. PMID: 29260225; PMCID: PMC5820703.
7. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S, Toms SA, Honnorat J, Chen TC, Sroubek J, David C, Idbaih A, Easaw JC, Kim CY, Bruna J, Hottinger AF, Kew Y, Roth P, Desai R, Villano JL, Kirson ED, Ram Z, Stupp R. Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Apr 1;4(4):495-504. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5082. PMID: 29392280; PMCID: PMC5885193.
8. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2016 Aug;18(8):1129-36. doi: 10.1093/neuonc/now102. Epub 2016 May 13. PMID: 27177573; PMCID: PMC4933490.



Regione Toscana

**Commissione per la valutazione delle tecnologie e
degli investimenti sanitari**

Centro operativo

9. Toms, S.A. Effects of Tumor Treating Fields (TTFields) on Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Newly Diagnosed Glioblastoma: An Exploratory Analysis of the EF-14 Randomized Phase III Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018, 102, S170–S171.

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta>.

Redazione a cura del Centro Operativo istituito con decreto n.17610 del **7 Settembre 2022**.