

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****OPTUNE**

Générateur de champ électrique antimitotique

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 20 juillet 2021**

Faisant suite à l'examen du 25 mai 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 6 juin 2021. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 6 juillet 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 juillet 2021.

**Demandeur** : NOVOCURE SAS (France)**Fabricant** : NOVOCURE GmbH (Suisse)

Le modèle proposé par le demandeur a pour référence : NovoTTF 200A.

**L'essentiel**

<b>Indications retenues</b>	En association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. L'instauration d'un traitement par OPTUNE relève d'une décision partagée entre le patient et l'équipe médicale assurant son suivi.
<b>Service attendu (SA)</b>	<b>Suffisant</b>
<b>Comparateur(s) retenu(s)</b>	Traitement d'entretien par témozolomide seul
<b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>ASA de niveau III</b>
<b>Type d'inscription</b>	Nom de marque
<b>Durée d'inscription</b>	5 ans

<b>Données analysées</b>	<p><b>Données non spécifiques</b></p> <p>Quatre rapports d'évaluation technologique d'OPTUNE issus de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'agence suédoise TLV, 2017</li> <li>– l'agence canadienne CADTH, 2018</li> <li>– l'agence américaine Washington State Health Care Authority, 2018</li> <li>– l'agence allemande IQWIG, 2019</li> </ul> <p>Quatre référentiels sur la prise en charge du glioblastome :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– NICE, 2018</li> <li>– ANOCEF, 2018</li> <li>– SNO et EANO, 2020</li> <li>– NCCN, 2020</li> </ul> <p><b>Données spécifiques</b></p> <p>Une étude comparative, randomisée, multicentrique, internationale, réalisée en ouvert, portant sur 695 patients ayant un glioblastome et dont il s'agit de la première ligne de traitement. Elle compare des patients utilisant OPTUNE dans le cadre du traitement d'entretien par témozolomide à ceux traités par le témozolomide seul. La durée médiane de suivi est de 40 mois.</p>
<p><b>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques</b></li> <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b></li> </ul>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au <a href="#">chapitre 5.2</a>.</p>
<p><b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b></p>	<p>La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude prospective de suivi spécifique dont les objectifs seront de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Confirmer le bénéfice lié à l'utilisation d'OPTUNE en termes de survie globale et de survie sans progression, le cas échéant selon le type de tumeur ;</li> <li>– Évaluer la qualité de vie des patients et leur observance à l'utilisation du dispositif.</li> </ul>
<b>Population cible</b>	<p><b>La population cible d'OPTUNE est estimée entre 1500 et 2100 patients par an.</b></p>
<p><b>Informations relatives aux données personnelles</b></p>	<p><b>Protection des données à caractère personnel</b></p> <p>Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.</p>

### **Hébergement des données de santé**

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical OPTUNE implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Avis 2 définitif

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – juillet 2021

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

## 1.2 Modèles et références

Un modèle est proposé par le demandeur :

- Référence : NovoTTF 200A.
- IUD-ID : 07290107981194

*Les électrodes souples autocollantes ne font pas l'objet d'une demande de prise en charge car elles sont incluses dans la prestation proposée.*

## 1.3 Conditionnement

Unitaire comprenant :

- 1 générateur de champ électrique OPTUNE (modèle TFH 9100)
- 4 batteries (modèle IBH 9100)
- 1 chargeur pour batterie (modèle ICH 9100)
- 1 bloc secteur (modèle SPS 9100)
- 1 câble et boîtier de connexion (modèle CAD 9100)
- 4 électrodes souples autocollantes<sup>1</sup> (modèle INE 9020 et INE 9020W)
- 1 câble d'alimentation
- 1 sacoche de transport du dispositif et de la batterie (modèle BAG 9100)
- 1 sac de transport de batteries

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription 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. »

### 1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le demandeur indique qu'il n'existe aucun comparateur en association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien.

### 1.4.3 ASA revendiquée

L'ASA revendiquée est de niveau II (importante).

---

<sup>1</sup> Le terme « électrode » est utilisé dans cet avis en remplacement de celui d'« array », utilisé par le demandeur.

## 2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par Technischer Überwachungs-Verein Rheinland (n°0197), Allemagne.

### 3.2 Description

OPTUNE est un dispositif médical portatif. Il est composé :

- d'un générateur de champ électrique dont la fréquence des oscillations est de 200 kHz ;
- d'électrodes souples autocollantes constituées de 9 disques en céramique recouverts d'hydrogel et disposés sur un support adhésif. Quatre électrodes doivent être utilisées simultanément. Elles sont collées en opposition, deux à deux, sur le crâne du patient. Le positionnement, afin d'optimiser l'intensité du champ électrique, dépend de la localisation de la tumeur. Le cuir chevelu doit être propre et rasé. Les électrodes sont jetables et doivent être remplacées au moins 2 fois par semaine ;
- d'un câble de connexion reliant le générateur aux électrodes ;
- d'un système d'alimentation permettant soit de brancher le générateur électrique sur secteur, soit de l'alimenter par batterie. Chaque batterie a une autonomie de 2 à 3 heures.

Le poids du générateur associé à une batterie est de 1,2 kg.

En l'absence de test réalisé, OPTUNE est contre-indiqué chez la femme enceinte, chez les personnes ayant un défaut osseux au niveau ou des fragments de balle et chez ceux chez lesquels un dispositif médical actif a été implanté. OPTUNE est également contre indiqué en cas de maladie neurologique (épilepsie primaire, démence, encéphalite, hydrocéphalie...) et en cas de sensibilité connue aux hydrogels conducteurs.

#### Informations relatives aux données personnelles

##### Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

##### Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation d'OPTUNE implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit.

*L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.*

### 3.3 Fonctions assurées

Selon le demandeur, le mécanisme d'action est le suivant : les champs électriques générés à une fréquence de 200 kHz par OPTUNE perturberaient les mécanismes mitotiques des cellules en division et conduiraient à l'apoptose des cellules filles. Ils auraient ainsi un impact sur la prolifération tumorale en empêchant la multiplication des cellules cancéreuses. L'effet recherché implique l'utilisation quotidienne en continu d'OPTUNE.

### 3.4 Prestation(s) associée(s)

Le demandeur propose une mise à disposition d'OPTUNE via une prestation globale couvrant :

- La mise à disposition du générateur
- La fourniture des quartets d'électrodes souples autocollantes qui doivent être renouvelés au moins deux fois par semaine
- Une prestation au domicile du patient assurée exclusivement par NOVOCURE.

La Commission estime qu'il faut dissocier les interventions des différents acteurs de la prise en charge. En France, le parcours de soins est organisé différemment qu'à l'étranger : des prestataires de services et distributeurs de matériels sont notamment reconnus dans le Code de la Santé Publique<sup>2,3</sup>.

De ce fait, elle recommande la prestation associée à l'utilisation du dispositif OPTUNE suivante :

- A l'initiation :
  - Fourniture du générateur destiné au patient et des éléments nécessaires à l'initiation du traitement dans le centre initiateur ;
  - Formation technique initiale du patient ou de son entourage à l'utilisation d'OPTUNE, sur prescription du centre initiateur, si cette formation n'est pas réalisée par le centre initiateur. Elle porte sur les modalités d'utilisation de l'appareil, le placement et la connexion des électrodes et la conduite à tenir en cas d'alarme ou de dysfonctionnement du générateur.
  - Visite d'installation à domicile dans les 24h suivant la sortie incluant :
    - La livraison des accessoires et consommables nécessaires pour la suite du suivi
    - Le rappel auprès du patient ou de son entourage de la formation technique initiale.
- Lors du suivi :
  - Transmission mensuelle des données d'utilisation au médecin prescripteur ;
  - Livraison des électrodes à domicile.
- Astreinte téléphonique, 8 heures par jour et 7 jours sur 7, en cas de problème technique, et remplacement sous 24h du générateur, des batteries, des câbles, des électrodes, des systèmes d'alimentation ou de recharge en cas de panne.
- Récupération du générateur et des batteries et recyclage des électrodes fournies.

Selon la notice du produit, OPTUNE ne requiert aucun entretien régulier, ni aucune modification de ses paramètres.

---

<sup>2</sup> Décret n°2006-1637 du 19 décembre 2006 relatif aux prestataires de services et distributeurs de matériels, y compris les dispositifs médicaux, destinés à favoriser le retour à domicile et l'autonomie des personnes malades ou présentant une incapacité ou un handicap.

<sup>3</sup> Arrêté du 19 décembre 2006 définissant les modalités de la délivrance mentionnées aux articles D. 5232-10 et D. 5232-12 et fixant la liste des matériels et services prévue à l'article L. 5232-3 du code de la santé publique

## 4. Service attendu (SA)

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Données non spécifiques

Quatre rapports d'évaluation technologique d'OPTUNE et quatre référentiels sur la prise en charge du glioblastome sont disponibles.

#### → Rapports d'évaluation technologique

##### Rapport d'évaluation technologique de l'agence suédoise TLV 2017<sup>4</sup>

Ce rapport s'appuie sur les données de l'étude EF 14 (cf. 4.1.1.2 Données spécifiques). Il conclut que le bénéfice en termes de survie est cliniquement pertinent. Une analyse médico-économique reposant sur des hypothèses de survie à long terme est effectuée. Le coût par QALY retenu est de 2,1 millions de couronnes suédoises (Environ 200 000 €).

Le rapport n'émet pas de recommandation de prise en charge mais souligne les incertitudes portant sur le gain en survie à long terme et les variations de la qualité de vie.

##### Rapport d'évaluation technologique de l'agence canadienne CADTH 2018<sup>5</sup>

Ce rapport s'appuie sur les données de l'étude EF 14 (cf. 4.1.1.2 Données spécifiques), d'une étude antérieure (EF 11<sup>6</sup>) et les données issues d'un registre de suivi post-commercialisation aux États-Unis.

Il retient que les données disponibles suggèrent qu'OPTUNE pourrait allonger la survie des patients nouvellement diagnostiqués d'un glioblastome. Il précise toutefois que les patients pouvant en tirer le plus bénéfice ne sont pas identifiés.

##### Rapport d'évaluation technologique de l'agence américaine Washington State Health Care Authority 2018<sup>7</sup>

Ce rapport s'appuie sur les données de l'étude EF 14 (cf. 4.1.1.2 Données spécifiques) pour le traitement en première intention des patients ayant développé un glioblastome en complément du traitement d'entretien par témozolomide. Il conclut que les résultats sur la survie globale et sur la qualité de vie sont favorables à OPTUNE mais sont hautement, voire très hautement, incertains.

<sup>4</sup> Health technology assessment report in support of county council decision-making. Optune. TLV 2017. [https://www.tlv.se/download/18.3d5ca496161de47811d16065/1519905690094/bes180222\\_optune\\_eng\\_version.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3d5ca496161de47811d16065/1519905690094/bes180222_optune_eng_version.pdf)

<sup>5</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Alternating Electric Fields ("Tumour- Treating Fields") for the Treatment of Glioblastoma [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0060\\_alternating\\_electric\\_fields\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_glioblastoma.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0060_alternating_electric_fields_for_the_treatment_of_glioblastoma.pdf)

<sup>6</sup> Le schéma de l'étude EF 11 ne s'appuie pas sur le schéma thérapeutique actuel de prise en charge : il compare l'utilisation d'une version antérieure d'OPTUNE seul au traitement par chimiothérapie décidé par le clinicien.

<sup>7</sup> Washington State Health Care Authority : Health Technology Assessment Program (HTA). Tumor treating fields, (Optune®) - re-review Final evidence report October 17, 2018. <https://www.hca.wa.gov/assets/program/tumor-treating-fields-final-report-20181016.pdf>

## Rapport d'évaluation technologique de l'agence allemande IQWiG 2019<sup>8</sup>

Ce rapport s'appuie sur les données de l'étude EF 14 (cf. 4.1.1.2 Données spécifiques). Il souligne le bénéfice en termes de survie globale à utiliser OPTUNE en complément du traitement standard. Il indique la survenue de démangeaisons cutanées imputables à l'utilisation d'OPTUNE et considère que l'analyse des autres critères de jugement ne permet pas de conclure en faveur ou en défaveur d'OPTUNE comparativement au traitement d'entretien par témozolomide.

### → Référentiels sur la prise en charge

#### Référentiel sur la prise en charge du NICE en 2018<sup>9,10</sup>

Le NICE, en 2018 ne recommandait pas l'utilisation des générateurs de champ antimitotique seuls en première intention en raison de résultats jugés insuffisants sur la survie globale ou sans progression pour être coût-efficace. En deuxième intention, sur la base des données plus anciennes<sup>11</sup>, le NICE a considéré qu'il n'y avait pas d'impact sur la survie globale et la prise en charge n'était pas coût-efficace.

#### Référentiel sur la prise en charge de l'Association des neuro-oncologues d'expression française (ANOCEF) en 2018<sup>12</sup>

Les recommandations formulées par l'ANOCEF en 2018 précisent qu'en première intention l'utilisation de champ électriques antimitotiques est une option supplémentaire au traitement des glioblastomes nouvellement diagnostiqués mais que cette approche n'est pas conseillée en cas de récurrence.

#### Référentiel de la Society for Neuro-Oncology (SNO) et l'European Society of Neuro-Oncology (EANO) en 2020<sup>13</sup>

Le schéma de prise en charge recommandé par ces 2 sociétés savantes implique l'association d'OPTUNE au traitement adjuvant par témozolomide après 6 semaines de radiothérapie, chez les patients adultes de moins de 70 ans en bon état général. Chez les patients les plus âgés, ou dont l'état général n'est pas bon, d'autres alternatives, notamment palliatives sont envisagées. OPTUNE n'est pas proposé en cas de récurrence.

#### Référentiel du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en 2020<sup>14</sup>

Le NCCN recommande l'utilisation d'OPTUNE en complément du traitement adjuvant par témozolomide chez les patients de moins de 70 ans nouvellement diagnostiqués et considère que c'est une

<sup>8</sup> IQWiG Reports – Commission No. N18-02. Tumour-treating fields in addition to current standard therapy for glioblastoma as first-line treatment. IQWiG 2019. [https://www.iqwig.de/download/N18-02\\_Tumour-treating-fields-for-glioblastoma\\_Extract-of-rapid-report\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N18-02_Tumour-treating-fields-for-glioblastoma_Extract-of-rapid-report_V1-1.pdf)

<sup>9</sup> Evidence reviews for the investigation, management and follow-up of glioma NICE guideline NG99 Evidence Report A July 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/evidence/a-investigation-management-and-followup-of-glioma-pdf-4903134734>

<sup>10</sup> Brain tumours (primary) and brain metastases in adults. NICE guideline [NG99]. 2018.: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/resources/brain-tumours-primary-and-brain-metastases-in-adults-pdf-1837763558341>

<sup>11</sup> Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V et al.. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Eur J Cancer. 2012;48(14):2192-202.

<sup>12</sup> ANOCEF - Référentiel Glioblastome (grade IV OMS) - Version du 01/01/2018. [https://www.anocef.org/download.php?mod=ele=anocef\\_referentiel\\_glioblastome2018](https://www.anocef.org/download.php?mod=ele=anocef_referentiel_glioblastome2018)

<sup>13</sup> Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol. 2020;22(8):1073-1113.

<sup>14</sup> Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(11):1537-1570.

option possible chez les patients de plus de 70 ans. En cas de récurrence, l'utilisation d'OPTUNE n'est pas recommandée

#### 4.1.1.2 Données spécifiques

La demande repose sur une étude réalisée avec la version TTF 100A d'OPTUNE (version antérieure à TTF 200A faisant l'objet de cette demande)

Le demandeur précise que les modifications suivantes ont été apportées à la précédente version TTF 100A :

- Le Novo TTF 200-A est un dispositif deux fois plus petit et plus léger que le Novo TTF 100A ;
- La batterie a été modifiée pour être plus légère. Elle permet d'avoir une utilisation équivalente à l'ancienne génération (en temps et en puissance) et s'insère dans le générateur de champ. Avec la version antérieure, le générateur et la batterie étaient séparés et reliés par un câble ;
- Le signal obtenu avec Novo TTF 200-A est le même que celui obtenu avec Novo TTF 100-A ;
- Les principaux composants de l'interface utilisateur - le bouton d'alimentation, le bouton « TTFields », l'indicateur d'erreur, l'indicateur de batterie faible, la connexion réseau - sont les mêmes.
- Les électrodes sont les mêmes à l'exception d'un changement de couleur.

**L'étude EF-14**, comparative, randomisée, multicentrique internationale, réalisée en ouvert, portant sur 695 patients ayant un glioblastome et dont il s'agit de la première ligne de traitement. Elle compare des patients utilisant OPTUNE (n=466) dans le cadre du traitement d'entretien par témozolomide à ceux traités par le témozolomide seul (n=229). Les inclusions ont eu lieu entre juillet 2009 et novembre 2014. La durée médiane de suivi est de 40 mois.

Avec OPTUNE, la survie sans progression médiane (critère de jugement principal de cette étude) est significativement améliorée de 2,7 mois, passant de 4,0 mois (IC95% [3,8 ; 4,4 mois]) à 6,7 mois (IC95% [6,1 ; 8,1]). Les critères secondaires dans cette étude sont multiples. Les résultats portant sur la survie sans progression (SSP) à 6 mois et la survie globale (SG) confirment la tendance observée sur le critère de jugement principal :

- Le taux de SSP à 6 mois est, en ITT, de 56 % (IC95% [51 % ; 61 %]) dans le bras OPTUNE + témozolomide par rapport à 37% (IC95% [30% ; 44%]) dans le bras témozolomide seul.
- La survie globale de l'association d'OPTUNE au témozolomide est en médiane de 20,9 mois (IC95% [19,3 ; 22,7]) et celle de ceux traités par témozolomide seul est de 16,0 mois (IC95% [14,0 ; 18,4]) ; soit une différence de 4,9 mois en faveur du groupe utilisant OPTUNE.

La survie à 5 ans est de 13% dans le bras OPTUNE + témozolomide tandis qu'elle est de 5% dans le bras témozolomide seul.

La SG et la SSP semblent liées à l'observance du traitement. Selon une analyse postérieure, la SG était significativement plus longue (22,6 vs 19,1 mois ; p = 0,009) chez les patients ayant utilisé OPTUNE pendant plus de 18 heures par jour pendant les six premiers mois de traitement par rapport à ceux l'utilisant moins longtemps. De même, la SSP était plus longue (8,0 vs. 5,8 mois ; p = 0,001).

La qualité de vie n'étant pas évaluée en aveugle, un biais d'évaluation de ce critère ne peut pas être exclu. De plus, l'absence de réponse sur cet aspect de la part de près de 60% des patients suivis à 12 mois, rend difficile l'interprétation de ces données.

La description de l'étude figure en annexe de cet avis.

### 4.1.1.3 Événements indésirables

#### Événements indésirables des essais cliniques

Au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4<sup>15</sup> a été rapporté pendant l'étude EF-14 chez 218 patients (48 %) du groupe OPTUNE + témozolomide vs 94 (44 %) dans le groupe témozolomide seul.

Des irritations cutanées légères à modérées (érythème, abrasions, folliculites et ulcères) au niveau des électrodes sont décrites chez 52 % des patients du groupe OPTUNE + témozolomide ; elles sont sévères chez 2 % des patients, nécessitant une interruption de traitement ou une intervention chirurgicale.

Des chutes sont recensées chez 8 % des patients du groupe OPTUNE + témozolomide ; elles concernent 3 % des patients du groupe témozolomide. Dans le groupe OPTUNE, celles-ci seraient essentiellement imputables aux câbles de la version utilisée.

D'autres symptômes apparaissent plus fréquemment dans le groupe OPTUNE + témozolomide ayant reçu en moyenne 6,4 cycles de témozolomide (en raison de la faculté laissée aux praticiens de prolonger le traitement d'entretien par témozolomide) par rapport au groupe témozolomide seul ayant en moyenne reçu 6,0 cycles de ce produit. Il s'agit de symptômes :

- Gastrointestinaux (57 % vs 47 %),
- Neurologiques (72 % vs 65 %) dont des maux de têtes (28 % vs 20 %) et des crises d'épilepsie (22 % vs 21 %)
- Psychologiques ou psychiatriques (36 % vs 26 %) dont des insomnies (11 % vs 7 %), de l'anxiété (10 % vs 4 %) et de la confusion (8 % vs 5 %).
- Rénaux (13 % vs 8 %)
- Respiratoires (23 % vs 17 %)
- Affectant l'état général (56 % vs 48 %), se manifestant par de la fatigue, de l'asthénie et des troubles de la marche

#### Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que, durant les cinq dernières années, 78 % des patients traités ont signalé au moins un événement de matériovigilance.

La majorité des incidents déclarés sont liés à l'utilisation d'OPTUNE et correspondent à des événements locaux : réactions cutanées (de 20 à 39 %), des sensations électriques (de 5 à 10 %) ou de chaleur (de 7 à 11 %). Les autres événements sont des maux de tête (de 4 à 8 %), des convulsions (de 6 à 10 %), des chutes (de 3 à 6 %) et des décès (de 9 à 17 %).

Une information de sécurité a été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur, sur le « risque de chute en raison de l'enchevêtrement dans le câble de raccordement »<sup>16</sup>. Cette information, reçue en novembre 2020, indique que des modifications ont été apportées au manuel d'utilisation.

### 4.1.1.4 Données manquantes

<sup>15</sup> Échelle de gravité allant de I (légère) à V (mortelle), issue de la Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, Grade III = événement sévère ; grade IV = événement invalidant ou mettant la vie en danger

<sup>16</sup> <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/generateur-de-stimulation-neurochirurgie-optune-novacare-gmbh>

Des données exploitables permettant d'évaluer la qualité de vie des patients et confirmant les résultats cliniques favorables de la seule étude clinique disponible restent manquantes.

#### 4.1.1.5 Bilan des données

Au total, la demande repose sur une étude internationale mise en place en 2009 et ayant donné lieu à plusieurs publications, réalisée avec une version antérieure du dispositif faisant l'objet de la demande. La Commission ne formule pas d'objection particulière à l'extrapolation des résultats de cette étude à OPTUNE compte tenu des évolutions techniques apportées entre la version TTF-100A d'OPTUNE utilisée dans l'étude et celle faisant l'objet de cette demande (paramètres de stimulation et électrodes identiques).

Les données disponibles dans cette étude montrent l'impact de la version TTF-100A d'OPTUNE sur la survie sans progression qui est améliorée en médiane de 2,7 mois et sur la survie globale qui est améliorée de 4,9 mois dans le traitement du glioblastome. Ce bénéfice est du même ordre que celui obtenu lors l'initiation de l'utilisation du témozolomide avec la radiothérapie par rapport à l'utilisation de la radiothérapie seule : une augmentation de la médiane de survie de 2,5 mois (14,6 mois versus 12,1 mois) et un taux de survie à 2 ans de 26,5% avec le témozolomide contre 10,4% avec la radiothérapie seule<sup>17</sup>. La survie à 5 ans est de 13% dans le bras OPTUNE + témozolomide tandis qu'elle est de 5% dans le bras témozolomide seul.

L'étude porte sur des patients nouvellement diagnostiqués pour lesquels OPTUNE a été utilisé lors de la phase d'entretien du traitement, conformément aux recommandations les plus récentes. Les résultats rapportés sont en cohérence avec ceux mentionnés dans les évaluations technologiques puisque celles-ci se sont également appuyées sur l'étude EF-14.

Les événements indésirables rapportés, imputables au produit, sont essentiellement des irritations cutanées légères ou modérées survenant au niveau de l'emplacement des électrodes.

Les données de qualité de vie ne peuvent pas être interprétées compte tenu de leur caractère parcelaire en raison de la forte proportion de patients n'ayant pas complété ces questionnaires (seulement 42% de réponses à 12 mois dans le groupe OPTUNE + témozolomide). La tolérance du traitement et l'impact psychologique et social sur le patient et son entourage du port d'OPTUNE ne sont pas connus alors qu'une utilisation d'OPTUNE quotidienne et quasi-permanente, c'est-à-dire au moins 18 heures par jour selon une analyse faite dans le cadre de l'étude, permettrait d'apporter une efficacité supérieure à celle obtenue chez les patients ayant une utilisation moindre.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement thérapeutique repose actuellement en première intention sur la résection chirurgicale optimale mais l'infiltration des cellules cancéreuses au sein du tissu cérébral sain rend difficile cette opération. Ensuite, le traitement associe la radiothérapie et le témozolomide puis un traitement d'entretien reposant sur le témozolomide seul est administré au patient.<sup>18,19</sup>

La radiothérapie est débutée dans un délai de 2 à 6 semaines après le geste chirurgical d'exérèse sous réserve de cicatrisation du scalp. La chimiothérapie adjuvante est débutée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie.<sup>12</sup>

<sup>17</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 31 mai 2006 relatif à TEMODAL [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_248169/fr/avis-medicament-ct032614-pdf](https://www.has-sante.fr/jcms/c_248169/fr/avis-medicament-ct032614-pdf)

<sup>18</sup> ANOCEF - Référentiel Glioblastome (grade IV OMS) - Version du 01/01/2018. [https://www.anocef.org/download.php?modele=anocef\\_referentiel\\_glioblastome2018](https://www.anocef.org/download.php?modele=anocef_referentiel_glioblastome2018)

<sup>19</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 31 mai 2006 relatif à TEMODAL. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_248169/fr/avis-medicament-ct032614-pdf](https://www.has-sante.fr/jcms/c_248169/fr/avis-medicament-ct032614-pdf)

OPTUNE constitue un traitement concomitant au traitement d'entretien par témozolomide seul. Cette place est en cohérence avec plusieurs recommandations professionnelles<sup>13,14,14</sup>.

En cas de récurrence, le traitement n'est pas standardisé. OPTUNE n'est pas alors une option recommandée<sup>9,10,12,13,14</sup>.

***Les données disponibles permettent de considérer qu'OPTUNE a une place dans la stratégie thérapeutique du glioblastome en association avec le témozolomide en tant que traitement d'entretien chez les patients nouvellement diagnostiqués. Son effet est dépendant de l'observance du patient et implique un port quasi permanent du dispositif.***

### **Conclusion sur l'intérêt du produit**

Les données fournies montrent l'impact favorable d'OPTUNE sur la survie sans progression et sur la survie globale dans le traitement du glioblastome chez les patients nouvellement diagnostiqués. Cet impact est, d'après ces premières données, de même ordre que celui obtenu par l'adjonction du témozolomide à la radiothérapie.

Malgré des données insuffisantes sur les inconvénients liés à l'utilisation d'OPTUNE et en particulier compte tenu de l'impossibilité d'interpréter les données de qualité de vie disponibles, la Commission considère qu'OPTUNE a un intérêt thérapeutique dans le traitement du glioblastome nouvellement diagnostiqué au regard des options thérapeutiques limitées disponibles.

## **4.2 Intérêt de santé publique**

### **4.2.1 Gravité de la pathologie**

Le glioblastome est la tumeur du système nerveux central la plus fréquente et la plus agressive. Certaines de ces tumeurs ne sont ni opérées ni biopsiées et le diagnostic de glioblastome peut être posé de manière hétérogène selon les équipes médicales.

Selon la classification de l'OMS, le glioblastome est une tumeur de grade IV.

Les facteurs de risque de cette maladie sont en grande partie méconnus. Des prédispositions génétiques héréditaires ont été identifiées mais concernent peu de cas. La survenue de glioblastomes quelques années après une irradiation de l'encéphale pour le traitement d'une autre pathologie est décrite.

La médiane de survie globale (en population générale) est actuellement d'environ 10 mois. Le taux de survie à 5 ans serait de l'ordre de 5 % et celui à 10 ans inférieur à 1 %.<sup>20</sup>

**Le glioblastome est une affection grave engageant le pronostic vital.**

### **4.2.2 Épidémiologie de la pathologie**

En 2018, en France, environ 3 500 personnes auraient eu un diagnostic confirmé histologiquement de glioblastome<sup>20</sup>. Ils prédominent chez l'homme : l'incidence serait de 3,7 / 100 000 cas chez l'homme et de 2,3 / 100 000 cas chez la femme. L'âge médian de diagnostic est de 65 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

<sup>20</sup> Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. InCa 2020. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine>

### 4.2.3 Impact

Dans ce contexte, OPTUNE répond à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert par le traitement pharmacologique d'entretien reposant sur l'usage du témozolomide seul.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des glioblastomes, de leur rapidité d'évolution et de l'impact d'OPTUNE sur le ralentissement de la progression de la maladie, la Commission estime que ce dispositif a un intérêt de santé publique.

### 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'OPTUNE sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

En association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien, après chirurgie et radiochimiothérapie des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué.

L'instauration d'un traitement par OPTUNE relève d'une décision partagée entre le patient et l'équipe médicale assurant son suivi.

## 5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

### 5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

### 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

#### Modalités de prescription

Prescription hospitalière réservée aux neurologues, oncologues, radiothérapeutes et neurochirurgiens, décidée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

#### Modalités d'utilisation

L'utilisation recommandée d'OPTUNE est d'au moins 18 heures par jour.

#### Rôle du centre initiateur

- A l'initiation
  - Détermination par le prescripteur du placement des électrodes, en lien avec le fabricant qui fournit au centre initiateur la cartographie du positionnement des électrodes.

- Mise en place des électrodes et formation par le centre du patient ou de l'aidant sur les points suivants :
  - Modalités d'utilisation de l'appareil
  - Placement et connexion des électrodes
  - Gestion des alarmes et des dysfonctionnements de l'appareil
  - Soins du cuir chevelu
- Lors du suivi
  - Bilan périodique en complément de celui réalisé dans le cadre de la prise en charge habituelle et pour le traitement par le témozolomide, incluant les évaluations de :
    - La tolérance du patient au traitement
    - L'état clinique et, en particulier, l'état cutané du cuir chevelu
    - La durée quotidienne d'utilisation du dispositif à partir des données du générateur transmises par le prestataire de service.

### **Rôle des professionnels de santé au domicile**

- Recours à un infirmier en cas de difficultés pour le patient ou son entourage à changer les électrodes ou pour la réalisation de soins du cuir chevelu, en cas d'altération de celui-ci

## **6. Amélioration du Service attendu (ASA)**

### **6.1 Comparateur(s) retenu(s)**

La stratégie de référence du traitement du glioblastome implique après chirurgie et radiochimiothérapie une phase d'entretien par témozolomide seul.

Comparateur : Le traitement d'entretien par témozolomide seul

### **6.2 Niveau(x) d'ASA**

L'augmentation de la survie globale ou sans progression rapportée dans l'étude fournie, bien qu'elle soit de courte durée (respectivement 4,9 et 2,7 mois) correspond respectivement à un gain de survie de 30 % et de 68 %. Compte tenu de la sévérité du pronostic des patients atteints de glioblastome et malgré l'absence de données suffisantes pour mesurer la qualité de vie des patients traités, ces performances constituent une avancée significative dans la prise en charge de ces patients.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) d'OPTUNE par rapport au traitement d'entretien par témozolomide seul.**

## **7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription**

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique dont les objectifs seront de :

- Confirmer le bénéfice lié à l'utilisation d'OPTUNE en termes de survie globale et de survie sans progression, le cas échéant, selon le type de tumeur ;

- Évaluer la qualité de vie des patients et leur observance à l'utilisation du dispositif.

## 8. Durée d'inscription proposée

5 ans

## 9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqués et pour lesquels un traitement d'entretien par témozolomide doit être initié après chirurgie et radiochimiothérapie, correspondant à des patients âgés d'au plus de 70 ans et avec un état général correct<sup>17</sup>.

La commission de la Transparence a estimé, en 2006 la population cible du témozolomide, sur avis d'experts, entre 1 000 à 2 000 patients/an<sup>17</sup>. Quelques données plus récentes permettent de confirmer et de préciser cette estimation.

L'incidence des glioblastomes était de 3500 nouveaux cas en France en 2018<sup>20</sup>.

Aucune donnée récente permettant de dénombrer les patients qui, après chirurgie et radiochimiothérapie, seraient éligibles à un traitement d'entretien par témozolomide n'a été identifiée. Toutefois, l'étude Fabbro et coll<sup>21</sup> portant sur une cohorte de patients français diagnostiqués en 2008, rapporte que 60% des patients ont débuté une phase de radiochimiothérapie puis que 44% de l'ensemble des patients atteints de glioblastome ont débuté un traitement d'entretien par témozolomide seul.

Tous les patients débutant une phase de radiochimiothérapie étant potentiellement éligibles à son issue au traitement d'entretien, on estime, en appliquant les taux de l'étude de Fabbro et coll. aux données d'incidence, qu'entre 1500 et 2100 patients pourraient être traités par OPTUNE en association au témozolomide dans le cadre du traitement d'entretien.

**La population cible d'OPTUNE est estimée entre 1500 et 2100 patients par an.**

---

<sup>21</sup> Fabbro-Peray P, Zouaoui S, Darlix A, Fabbro M, Pallud J, Rigau V et al. Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy-temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study. *J Neurooncol.* 2019;142(1):91-101.

# Annexes

## Annexe 1. Données cliniques

<b>Référence</b>	Étude EF-14, protocole et rapport d'étude fournis Stupp R et al. 2015 <sup>22</sup> Stupp R et al. 2017 <sup>23</sup> Stupp R et al. 2017 – Supplement 1 <sup>24</sup> Toms SA et al. 2019 <sup>25</sup> Taphoorn MJB et al. 2018 <sup>26</sup>
<b>Type de l'étude</b>	Comparative, randomisée, multicentrique, internationale, en ouvert
<b>Date et durée de l'étude</b>	Inclusions entre juillet 2009 et novembre 2014. Date des dernières données analysées : décembre 2016.
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparaison de l'efficacité du traitement d'entretien par témozolomide associé à OPTUNE au traitement d'entretien par témozolomide seul

### Méthode

<b>Critères de sélection</b>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Diagnostic de glioblastome (GBM) documenté selon les critères de classification de l'OMS.</li><li>b. Age &gt; 18 ans.</li><li>c. Patients ayant eu une résection chirurgicale maximale suivie d'une radiothérapie (45-70 Gy) associée au traitement par témozolomide. (les patients ayant reçu des implants de Gliadel avant de participer à l'essai pouvaient être inclus, tout autre traitement supplémentaire était considéré comme un motif de non-inclusion)</li><li>e. Indice de Karnofsky &gt;70</li><li>f. Espérance de vie d'au moins 3 mois</li><li>g. Utilisation d'une contraception efficace pour les patientes en âge de procréer</li><li>h. Consentement éclairé fourni par écrit</li><li>i. Début du traitement au moins 4 semaines après l'intervention chirurgicale</li><li>j. Début du traitement au moins 4 semaines mais pas plus de 7 semaines après la radiothérapie</li><li>k. Début du traitement au moins 4 semaines après la radiothérapie</li></ul> <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Progression de la maladie (selon les critères de MacDonald). Si une pseudoprogession était suspectée, des examens d'imagerie supplémentaires devaient être réalisées pour exclure une véritable progression.</li><li>b. Participation (en cours) à un autre essai clinique</li><li>c. Patiente enceinte</li></ul>
------------------------------	--

<sup>22</sup> Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(23):2535–2543.

<sup>23</sup> Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(23):2306-2316. Erratum in: JAMA. 2018;319(17):1824.

<sup>24</sup> Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(23):2306-2316. Supplement 1. Trial protocol and statistical analysis plan.

<sup>25</sup> Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. J Neurooncol. 2019;141(2):467-473.

<sup>26</sup> Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S et al. Influence of treatment with tumor-treating fields on health-related quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:495-504.

- d. Co-morbidités importantes à l'inclusion qui empêcheraient le traitement d'entretien par le témozolomide :
- Thrombocytopénie (numération plaquettaire < 100 x 10<sup>3</sup>)
  - Neutropénie (nombre absolu de neutrophiles < 1,5 x 10<sup>3</sup>)
  - Toxicité non hématologique de grade 4 (selon la classification CTC à l'exception des toxicités suivantes : alopecie, nausées, vomissements)
  - Altération significative de la fonction hépatique - ASAT ou ALAT > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
  - Bilirubine totale > à la LSN
  - Atteinte rénale significative (créatinine sérique > 1,7 mg/dL)
- e. Stimulateur cardiaque implanté, défibrillateur ou stimulateur cérébral profond implanté, ou arythmies cliniquement significatives documentées
- f. Tumeur sous-tentorielle
- g. Preuve d'une augmentation de la pression intracrânienne (déviations de la ligne médiane > 5 mm, œdème papillaire cliniquement significatif, vomissements et nausées ou niveau de conscience réduit)
- h. Antécédents de réaction d'hypersensibilité au témozolomide ou antécédents d'hypersensibilité à la dacarbazine.

<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	83 centres en Amérique du Nord, Europe, Corée, et Israël dont 6 centres français ayant inclus 81 patients																		
<b>Produits étudiés</b>	<p>Le dispositif OPTUNE utilisé est la version NovoTTF-100A (version antérieure de NovoTTF-200A).</p> <p>Le traitement d'entretien dans les deux bras est conduit par témozolomide (150-200mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 28 jours pendant 6 cycles). La prolongation du traitement d'entretien au-delà de 6 cycles, concomitamment à l'utilisation d'OPTUNE était autorisée localement.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #e0f2f1;"> <th colspan="3">Schéma de l'étude</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #e0f2f1;"><b>Avant J0</b></td> <td colspan="2">Chirurgie puis traitement par témozolomide et radiothérapie</td> </tr> <tr style="background-color: #e0f2f1;"> <th colspan="3">Randomisation 2 :1</th> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0f2f1;"><b>Traitement d'entretien</b></td> <td>OPTUNE + 6 cycles de témozolomide</td> <td>6 cycles de témozolomide</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0f2f1;"><b>Absence de progression</b></td> <td>OPTUNE + témozolomide apprécié localement</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0f2f1;"><b>Progressions ou intolérance au témozolomide</b></td> <td>OPTUNE + 2ème ligne de traitement Puis suivi médical seul en cas de 2ème progression ou incapacité à utiliser OPTUNE</td> <td>2ème ligne de traitement  Puis suivi médical seul en cas de 2ème progression</td> </tr> </tbody> </table>	Schéma de l'étude			<b>Avant J0</b>	Chirurgie puis traitement par témozolomide et radiothérapie		Randomisation 2 :1			<b>Traitement d'entretien</b>	OPTUNE + 6 cycles de témozolomide	6 cycles de témozolomide	<b>Absence de progression</b>	OPTUNE + témozolomide apprécié localement		<b>Progressions ou intolérance au témozolomide</b>	OPTUNE + 2ème ligne de traitement Puis suivi médical seul en cas de 2ème progression ou incapacité à utiliser OPTUNE	2ème ligne de traitement  Puis suivi médical seul en cas de 2ème progression
Schéma de l'étude																			
<b>Avant J0</b>	Chirurgie puis traitement par témozolomide et radiothérapie																		
Randomisation 2 :1																			
<b>Traitement d'entretien</b>	OPTUNE + 6 cycles de témozolomide	6 cycles de témozolomide																	
<b>Absence de progression</b>	OPTUNE + témozolomide apprécié localement																		
<b>Progressions ou intolérance au témozolomide</b>	OPTUNE + 2ème ligne de traitement Puis suivi médical seul en cas de 2ème progression ou incapacité à utiliser OPTUNE	2ème ligne de traitement  Puis suivi médical seul en cas de 2ème progression																	
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Médiane de la survie sans progression</b></p> <p>La détermination de la progression a été effectuée par le biais d'une IRM dans tous les cas où celle-ci était disponible. La progression de la maladie était définie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit par une croissance tumorale &gt; 25 % par rapport à la plus petite taille tumorale mesurée pendant l'essai ;</li> <li>- soit par l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles tumeurs dans le cerveau (diagnostiquées radiologiquement comme étant des GBM) ;</li> </ul> <p>Dans les cas où une IRM n'était pas disponible, des critères cliniques ont été utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baisse de l'état fonctionnel, défini par une diminution de l'indice de Karnofsky &gt; 10 points, et</li> <li>- baisse de la fonction neurologique définie par une diminution de 2 points ou plus sur l'échelle Medical research Council (MRC) « neurological status », et</li> <li>- augmentation de ≥ 50% de la dose de stéroïdes.</li> </ul> <p>Dans les cas où la progression n'était pas déterminée selon l'une des méthodes ci-dessus, un comité d'adjudication des événements cliniques déterminait la date de progression en fonction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'évaluation radiologique,</li> </ul>																		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'évaluation de la progression par l'investigateur,</li> <li>- des critères cliniques ci-dessus,</li> <li>- des événements et des changements de traitement.</li> </ul>
<b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<p>Critère secondaire hiérarchisé : Survie globale (SG) définie comme le temps entre la date la randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause ou de la date de censure. Les patients ont été censurés pour la SG à la date des dernières nouvelles (avec l'information que le patient était vivant pour les patients perdus de vue) ou au moment de l'analyse finale.</p> <p>Autres critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression à 6 mois (SSP6) estimée par la méthode de Kaplan Meier</li> <li>- Taux de survie à 1, 2, 3 et 5 ans, estimé par la méthode de Kaplan Meier</li> <li>- Qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30)</li> </ul> <p>Taux de réponse radiologique</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>700 patients dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 420 patients dans le bras OPTUNE + 10% pour compenser les perdus de vue</li> </ul> <p>210 dans le bras comparateur</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation 2 :1 par bloc, centralisée par site web
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>L'analyse du critère principal a été effectuée dans la population en ITT en utilisant un test du log-rank stratifié.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés en per protocole et en ITT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse de la SG : Ce critère a été analysé par un test du log rank stratifié comme le critère principal. La SG n'était testée statistiquement que si l'analyse de SSP concluait à une différence significative.</li> <li>- Analyse des taux de survie globale et du taux de réponse radiologique : test du chi2 unilatéral (fondé sur l'hypothèse de taux de survie à un et deux ans plus élevés dans le bras TTFIELDS par rapport au bras témoin).</li> <li>- Qualité de vie :</li> </ul>

## Résultats

<b>Nombre de sujets analysés</b>	Au total 466 patients ont été randomisés dans le bras OPTUNE et 229 dans le bras témozolomide seul. Ces patients représentent l'effectif de la population en ITT.		
<b>Durée du suivi</b>	Au moment de l'analyse finale, 695 patients inclus avec un suivi médian de 40 mois [34-66] avec une durée minimale de 24 mois.		
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>		<b>TTFIELDS + témozolomide (n = 466)</b>	<b>témozolomide (n = 229)</b>
<b>Age médian (min - max)</b>		56,0 (19-83)	57,0 (19-80)
<b>&lt;65 ans [n (%)]</b>		377 (81)	184 (80)
<b>Indice de Karnofsky entre 90 et 100</b>		308 (66)	149 (65)
<b>Sexe masculin [n (%)]</b>		316 (68)	157 (69)
<b>Origine caucasienne [n (%)]</b>		416 (89)	201 (88)
<b>Étendue de la résection</b>			
- Biopsie [n (%)]		60 (13)	29 (13)
- Résection partielle [n (%)]		157 (34)	77 (33)
- Résection totale (>95%) [n (%)]		249 (53)	123 (54)
<b>Site de la tumeur</b>			
- Corps calleux [n (%)]		25 (5)	12 (5)

– Lobe frontal [n (%)]	190 (41)	84 (37)
– Lobe occipital [n (%)]	58 (12)	27 (12)
– Lobe pariétal [n (%)]	146 (31)	89 (39)
– Lobe temporal [n (%)]	191 (41)	90 (40)
– Donnée manquante [n (%)]	3 (1)	3 (1)
<b>Radiothérapie</b>		
– 57-63 Gy [n (%)]	422 (91)	212 (93)
– <57 Gy [n (%)]	21 (5)	11 (5)
– >63 Gy [n (%)]	18 (4)	3 (1)
– Dose non disponible [n (%)]	5 (1)	3 (1)
<b>Traitement concomitant par radiothérapie et témozolomide</b>		
– Oui [n (%)]	433 (93)	212 (93)
– Non documenté [n (%)]	33 (7)	17 (7)
<b>Temps écoulé entre le dernier jour de radiothérapie et la randomisation (min - max)</b>	37 (15-128)	36 (15-70)

À l'origine, les groupes apparaissent comparables.

#### Résultats inhérents au critère de jugement principal

##### **Survie sans progression (SSP)**

Analyse finale (695 patients)

La médiane de SSP a été de 6,7 mois (IC95% [6,1 ; 8,1]) pour les patients traités par l'association d'OPTUNE au témozolomide par rapport à 4,0 mois (IC95% [3,8 ; 4,4 mois] pour les patients traités par témozolomide seul.

L'amélioration de la survie sans progression est donc en médiane de 2,7 mois. HR de 0,63 (IC95% [0,52-0,76]) ; p < 0,001.

#### Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

##### **Survie globale (SG)**

- Analyse finale (ITT)

Après un suivi médian de 40 mois, la survie globale

	<b>OPTUNE + témozolomide</b>	<b>témozolomide seul</b>
<b>SG médiane</b>	20,9 mois (IC95% [19,3 ; 22,7])	16,0 mois (IC95% [14,0 ; 18,4]).
<b>Différence</b>	4,9 mois HR = 0,63 (IC95% [0,53-0,76]) ; p < 0,001	

Les analyses en sous-groupes (post hoc) de la SG mettent en évidence un allongement de celle-ci dans le groupe OPTUNE quel que soit le sous-groupe étudié (c'est-à-dire, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de Karnofsky, du statut méthylé ou non du promoteur de MGMT, de la région géographique et de l'étendue de la résection).

- Analyse per protocole (PP)

	<b>OPTUNE + témozolomide</b>	<b>témozolomide seul</b>
<b>SG médiane</b>	21,6 mois (IC95% [19,7 ; 23,9])	13,9 mois (IC95% [12,5 ; 16,1])
<b>Différence</b>	7,7 mois HR = 0,53	

### Autres critères secondaires

#### – Taux de SSP à 6 mois

Le taux de SSP à 6 mois est, en ITT, de 56 % (IC95% [51 % ; 61 %]) dans le bras OPTUNE + témozolomide par rapport à 37% (IC95% [30% ;44%]) dans le bras témozolomide seul (p < 0,001).

Survie sans progression % [IC95%]		
	OPTUNE + témozolomide	témozolomide seul
À 6 mois	55,6 [50,6 ; 60,2]	36,5 [29,7 ; 43,4]
À 12 mois	29,4 [25,0 ; 34,0]	20,5 [15,0 ; 26,6]
À 18 mois	19,5 [15,6 ; 23,7]	13,2 [8,7 ; 18,7]
À 24 mois	14,2 [10,7 ; 18,3]	9,5 [5,4 ; 14,9]

#### – Taux de survie à deux, trois et cinq ans

Compte tenu de la durée de suivi plus longue que prévue, les taux de SG ont pu être comparés annuellement jusqu'à 5 ans. Les taux de SG ont été significativement plus élevés dans le bras OPTUNE + témozolomide par rapport au bras témozolomide seul :

SG	OPTUNE + témozolomide	témozolomide seul
À 1 an	73%	65%
À 2 ans	43 %	31%
À 3 ans	26%	16%
À 4 ans	20%	8%
À 5 ans	13%	5 %

#### – Qualité de vie

Le taux de patients ayant répondu au questionnaire de qualité de vie est précisé dans le tableau ci-dessous :

	OPTUNE + témozolomide N = 466		témozolomide seul N = 229	
	Patients vivants	Patients sans progression	Patients vivants	Patients sans progression
Baseline [n (%)]	437 (93,8%)		202 (88,2%)	
A 3 mois [n (%)]	305 (68,2%)	265 (77,7%)	126 (60,6%)	97 (78,9%)
A 6 mois [n (%)]	244 (58,0%)	172 (75,1%)	107 (56,0%)	54 (81,8%)
A 9 mois [n (%)]	156 (41,4%)	104 (72,2%)	78 (47,0%)	41 (78,9%)
A 12 mois [n (%)]	139 (42,3%)	75 (75,0%)	58 (40,3%)	28 (80,0%)

n = effectif ; (%) = pourcentage de patients ayant complété le questionnaire de qualité de vie parmi l'effectif considéré

Les mesures de la qualité de vie disponibles réalisées à 3, 6 9 et 12 mois ne montrent pas de différence entre les deux groupes.

L'échelle relative aux symptômes montre toutefois davantage de plaintes pour des irritations cutanées chez les patients utilisant OPTUNE. Celles-ci sont principalement dues aux irritations causées par les électrodes.

– Taux de réponse radiologique

Le taux de réponse suivant est fondé sur les dernières images disponibles avant fin de suivi, décès, ou retrait de consentement.

Réponse radiologique		OPTUNE + témozolomide n (%)	témzolomide seul n (%)
	N	466	229
	Progression de la maladie	75 (17,9%)	53 (28,2%)
Bénéfice clinique	Stabilité de la maladie	313 (74,7%)	110 (58,5%)
	Réponse partielle	30 (7,2%)	21 (11,2%)
	Réponse complète	1 (0,2%)	4 (2,1%)

**Analyse post-hoc : observance au traitement**

La survie globale des patients traités par OPTUNE et ayant été observants, en moyenne durant les 6 premiers mois, au moins 18 heures par jour (n=265) ont eu une survie globale de 22,6 mois (IC95% [19,7-25,1]) supérieure à celle des 185 dont l'observance a été inférieure à 18 heures par jour qui a été de 19,1 mois (IC95% [16,5-21,9]). HR = 0,65 (IC95% [0,49-0,85], p = 0,009). De même, la SSP est plus longue chez les patients observants plus de 18 heures par jour (8,0 vs 5,8 mois ; p = 0,001)

**Effets indésirables**

Au moins un événement indésirable de grade 3 et 4<sup>27</sup> a été rapporté pendant l'étude EF-14 chez 218 patients (48 %) du groupe OPTUNE + témozolomide vs 94 (44 %) dans le groupe témzolomide seul.

	OPTUNE + témzolomide n (%)	témzolomide n (%)
<b>N</b>	456 (100)	216 (100)
<b>≥1 Événement indésirable</b>	218 (48)	94 (44)
<b>Affections du système sanguin et lymphatique</b>	59 (13)	23 (11)
<b>Thrombocytopénie</b>	39 (9)	11 (5)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	23 (5)	8 (4)
<b>Asthénie, fatigue et troubles de la marche</b>	42 (9)	13 (6)
<b>Infections</b>	32 (7)	10 (5)
<b>Blessures, empoisonnements et complications procédurales (chutes et réactions au site du dispositif médical)</b>	24 (5)	7 (3)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie, déshydratation et hyperglycémie)</b>	16 (4)	10 (5)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	21 (5)	9 (4)
<b>Affections du système nerveux</b>	109 (24)	43 (20)
<b>Convulsions</b>	26 (6)	13 (6)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (embolie pulmonaire, dyspnée et pneumopathie d'aspiration)</b>	24 (5)	11 (5)

<sup>27</sup> Échelle de gravité allant de I (légère) à V (mortelle), issue de la Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, Grade III = événement sévère ; grade IV = événement invalidant ou mettant la vie en danger

Des irritations cutanées légères à modérées (érythème, abrasions, folliculites et ulcères) au niveau des électrodes sont décrites chez 52% des patients du groupe OPTUNE + témozolomide ; elles sont sévères chez 2 % des patients du même groupe, nécessitant une interruption de traitement ou une intervention chirurgicale.

Des chutes, imputées aux câbles du dispositif, sont recensées chez 8 % des patients du groupe OPTUNE + témozolomide ; elles concernent 3 % des patients du groupe témozolomide.

D'autres symptômes apparaissent plus fréquemment dans le groupe OPTUNE + témozolomide ayant reçu en moyenne 6,4 cycles de témozolomide (en raison de la faculté laissée aux praticiens de prolonger le traitement d'entretien par témozolomide) par rapport au groupe témozolomide seul ayant en moyenne reçu 6,0 cycles de ce produit. Il s'agit de symptômes :

- Gastrointestinaux (57% vs 47%),
- Neurologiques (72 % vs 65 %) dont des maux de têtes (28 % vs 20 %) et des crises d'épilepsie (22 % vs 21 %)
- Psychologiques ou psychiatriques (36 % vs 26 %) dont des insomnies (11 % vs 7 %), de l'anxiété (10 % vs 4 %) et de la confusion (8 % vs 5 %).
- Rénaux (13 % vs 8 %)
- Respiratoires (23 % vs 17 %)
- Affectant l'état général (56 % vs 48 %), se manifestant par de la fatigue, de l'asthénie et des troubles de la marche