

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****OPTUNE LUA****Système générateur de champ électrique
antimitotique**

Inscription

LPPR**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 14 avril 2026**

Faisant suite à l'examen du 3 février 2026, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 17 février 2026.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 31 mars 2026. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 14 avril 2026.

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

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

L'essentiel

Indication retenue	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, à l'exclusion des métastases cérébrales, ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine en 1 ^{ère} ligne, non éligibles à l'immunothérapie en 1 ^{ère} ligne, mais potentiellement éligibles à l'immunothérapie en 2 ^{nde} ligne, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
Service Attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Le traitement standard (immunothérapie notamment atézolizumab, nivolumab et pembrolizumab, selon le statut PD-L1).
Amélioration du Service Attendu (ASA)	ASA de niveau IV
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	3 ans

Données analysées	Les données suivantes ont été retenues et analysées : Données non spécifiques – 4 recommandations (ESMO (2025), ASCO (2025), ONCO AURA (2025) et NCCN (2025)) ; – Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert, de supériorité, nommée LUNAR (protocole et rapport d'étude ainsi que la publication de Leal <i>et al.</i> (2023)), dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de l'association des TTFields (NovoTTF-100L et NovoTTF-200T) à un traitement standard par chimiothérapie ou par immunothérapie par rapport à un traitement d'entretien standard seul, chez 276 patients atteints de CBNPC métastatique avec un suivi médian de 10 mois. Données spécifiques – Argumentaire d'évolution de gamme (NovoTTF-100L et NovoTTF-200T).
Éléments conditionnant le Service Attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, notamment les premiers résultats des études LUNAR II et LUNAR IV ainsi que des données d'usage et de tolérance en vie réelle.
Population cible	La population cible d'OPTUNE LUA est de l'ordre 934 patients/an.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Prestations associées	6
4. Service Attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	14
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)	15
5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)	15
5.1 Spécifications techniques minimales	15
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	15
6. Amélioration du Service Attendu (ASA)	16
6.1 Comparateur retenu	16
6.2 Niveau d'ASA	16
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	16
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17
Annexes	18

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 2026

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

Le modèle est le suivant : OPTUNE LUA, référence NovoTTF-200T (IUD-ID : 0729010798403WA).

1.3 Conditionnement

Unitaire comprenant :

- 1 générateur de champs électriques OPTUNE LUA (modèle TFT 9200),
- 1 bloc d'alimentation (modèle SPS 9200),
- 1 chargeur de batteries (modèle ICH 9100),
- Électrodes souples autocollantes¹ au choix :
 - Boîte de 60 petites électrodes (modèles ITE 1013B ou ITE 1013W),
 - Boîte de 60 grandes électrodes (modèles ITE 1020B ou ITE 1020W),
- 1 câble de connexion (modèle CAD 9100),
- 4 batteries lithium-ion (modèle IBH 9200),
- 1 sac de transport pour les batteries.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« *Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ou du docétaxel* ».

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué par la firme est : « *le traitement standard* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Une ASA de niveau II est revendiquée.

¹ Chacune des électrodes souples autocollantes est conditionnée dans une enveloppe transparente stérile.

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par TÜV Rheinland LGA Products GmbH (n°0197), Allemagne.

3.2 Description

OPTUNE LUA est un dispositif médical portatif composé :

- d'un générateur de champ électrique alternatif (*Tumor Treating Fields ; TTFields*) dont la fréquence des oscillations est de 150 kHz ;
- d'électrodes souples autocollantes (petites ou grandes) constituées de 13 ou 20 disques en céramique recouverts d'hydrogel et disposés sur un support adhésif. Quatre électrodes doivent être utilisées simultanément. Elles doivent être directement appliquées par paires sur la poitrine et le dos du patient, préalablement rasés et nettoyés. Le positionnement, afin d'optimiser l'intensité du champ électrique, dépend de la morphologie du patient. 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 rechargeables. Chaque batterie a une autonomie d'une heure environ.

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

La durée de vie du dispositif OPTUNE LUA et de l'ensemble des composants du système est de 5 ans, à l'exception des électrodes souples autocollantes, dont la durée de vie est de 9 mois ou jusqu'à la date de péremption.

Les paramètres de fonctionnement d'OPTUNE LUA sont préréglés et ne peuvent pas être modifiés par le patient. Aussi, le dispositif est équipé d'un système de protection contre la surtension et la surintensité, et comprend un système de coupure du signal de précision.

En l'absence de test réalisé, OPTUNE LUA est contre-indiqué chez les personnes chez lesquels un dispositif médical actif a été implanté (stimulateurs cérébraux profonds, les stimulateurs de moelle épinière, les stimulateurs du nerf vague, les stimulateurs cardiaques et les défibrillateurs). OPTUNE LUA est également contre indiqué en cas de sensibilité connue aux hydrogels conducteurs.

3.3 Fonctions assurées

Selon le demandeur, le mécanisme d'action est le suivant : les champs électriques générés à une fréquence de 150 kHz par OPTUNE LUA 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 LUA (*a minima* 12 heures par jour).

3.4 Prestations associées

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

- La mise à disposition du générateur,
- La fourniture des électrodes souples autocollantes qui doivent être renouvelés au moins 2 fois par semaine,
- Une prestation au domicile du patient assurée exclusivement par NOVOCURE.

La prestation proposée est la 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 LUA, 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 souples autocollantes 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 souples autocollantes fournies ».

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

Le demandeur a fourni les données non spécifiques suivantes :

Recommandations

- Le référentiel national de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de l'INCa (2015)² sur les cancers bronchiques non à petites cellules. *Compte tenu de son ancienneté, ce référentiel n'est retenu par la Commission.*

² [INCa. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. 2015.](#)

- Les recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) (2025)³ sur le diagnostic, le traitement et le suivi des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatique non dépendant d'un oncogène ;
- Les recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (2025)⁴ sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade IV ;
- Le référentiel de l'ONCO AURA (2025)⁵ sur les cancers bronchiques non à petites cellules ;
- Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2025)⁶ sur les cancers bronchiques non à petites cellules ;

Etude non spécifique

- Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert, de supériorité, nommée LUNAR (protocole et rapport d'étude⁷ ainsi que la publication de Leal *et al.* (2023)⁸), dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de l'association des TTFields (NovoTTF-100L et NovoTTF-200T) à un traitement standard par chimiothérapie ou par immunothérapie par rapport à un traitement d'entretien standard seul, chez 276 patients atteints de CBNPC métastatique avec un suivi médian de 10 mois.

→ Recommandations

Recommandations ESMO (2025)

L'ESMO recommande, pour le traitement du CBNPC avancé et métastatique, en l'absence de cible moléculaire actionnable :

- En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie :
 - 1ère ligne : une immunothérapie anti-PD-L1 et/ou une chimiothérapie à base de platine, selon le statut PD-L1 et le score PS ;
 - 2ème ligne et suivantes : dépend du traitement de 1ère ligne, les patients ayant reçu une immunothérapie anti-PD-L1 seule recevront le plus souvent une chimiothérapie à base de sels de platines. Ceux ayant déjà reçu cette chimiothérapie en 1ère ligne associée à l'immunothérapie recevront une chimiothérapie (majoritairement docetaxel).
 - Après un traitement de 1ère ligne par chimiothérapie, lorsque les patients n'ont pas pu accéder à une immunothérapie de 1ère ligne : une immunothérapie est recommandée (monothérapie anti-PD-(L)1 : nivolumab, pembrolizumab ou atézolizumab).
- En cas de contre-indication à l'immunothérapie :
 - 1ère ligne : une chimiothérapie à base de platine ;
 - 2ème ligne : une chimiothérapie (principalement docetaxel).

³ Hendriks LEL, Cortiula F, Martins-Branco D, Mariamidze E, Popat S, Reck M; Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene-addicted metastatic NSCLC Living Guideline. *Ann Oncol.* 2025;36(10):1223-1227.

⁴ Leigh NB, Ismaila N, Durm G, Florez N, Freeman-Daily J, Pellini B, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.3. *J Clin Oncol.* 2025;43(10):e17-e30.

⁵ Couraud S, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Galvaing G, et al., le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2025. [ARISTOT 2025.](#)

⁶ NCCN. Non-small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 8.2025. 2025.

⁷ Novocure GmbH. Protocole (version 7.1) et rapport d'étude (daté du 16 juillet 2023). LUNAR: Pivotal, randomized, open-label study of Tumor Treating Fields (TTFields) concurrent with standard of care therapies for treatment of stage 4 non-small cell lung cancer (NSCLC) following platinum failure.

⁸ Leal T, Kotecha R, Ramlaui R, Zhang L, Milanowski J, Cobo M, et al. ; LUNAR Study Investigators. Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(9):1002-1017. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024;25(6):e234.

L'ESMO précise que chez les patients présentant un PS 0-2 et qui ont progressé sous chimiothérapie à base de platine :

- L'ajout d'un traitement par TTFIELDS au docétaxel peut être envisagé [II, C] chez les patients contre-indiqués à l'immunothérapie.
- Chez les patients qui n'ont pas été traités précédemment par immunothérapie et sans contre-indications à cette dernière, l'ajout d'une thérapie TTFIELDS à une immunothérapie (monothérapie) [II, B] ou au docétaxel [II, C] peut être envisagé.

Recommandations ASCO (2025)

L'ASCO mentionne les résultats de l'étude LUNAR et précise que l'extrapolation de ses résultats à la population américaine est limitée, en particulier, car l'immunothérapie est recommandée en 1ère intention. L'ASCO conclut que l'association des TTFIELDS ne peut, à ce stade, être formellement recommandée pour la majorité des patients et que des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour recommander l'utilisation des TTFIELDS en 1ère intention chez les patients n'ayant jamais reçu d'immunothérapie et dans le cadre d'un traitement par chimio-immunothérapie.

Référentiel ONCO AURA (2025)

Les protocoles recommandés en 1ère ligne par l'ONCO AURA dans les CBNPC métastatiques (PS 0-1) en l'absence ciblable EGFR, ALK ou ROS1 est l'immunothérapie et/ou une chimiothérapie. Le traitement de 2nde ligne dépend de la nature du traitement utilisé en 1ère ligne :

- Patients traités par immunothérapie en monothérapie : il est recommandé d'utiliser une chimiothérapie à base de sels de platine, si l'état général le permet.
- Patients ayant reçu une immunothérapie en association à la chimiothérapie : le traitement recommandé repose sur une chimiothérapie en monothérapie.

L'essai LUNAR ou les TTFIELDS ne sont pas mentionnés.

Recommandations NCCN (2025)

Le NCCN recommande, en 1ère ligne, le recours à une immunothérapie ± associée à une chimiothérapie, en l'absence de cible moléculaire actionnable. En cas de progression, les associations de thérapies suivantes sont recommandées : nivolumab, pembrolizumab ou atezolizumab, docétaxel, gemcitabine, ramucirumab/docetaxel ...

L'essai LUNAR ou les TTFIELDS ne sont pas mentionnés.

Au total, les dernières recommandations des sociétés savantes ne font pas toutes mention du traitement par TTFIELDS. Au niveau européen (ESMO), les TTFIELDS peuvent être envisagés en 2ème ligne chez les patients présentant un PS 0-2 et qui ont progressé sous chimiothérapie. Les sociétés américaines (ASCO) ne recommandent pas, à ce stade, le recours au TTFIELDS.

→ Etude LUNAR

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

NB : Lors de la rédaction en 2016 du protocole de l'étude LUNAR, le traitement de référence en 1^{ère} ligne pour les patients atteints de CBNPC métastatique était la chimiothérapie. Depuis, les recommandations préconisent désormais, chez les patients atteints de CBNPC métastatique, le recours à une immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab ou atézolizumab) associée ou non à une chimiothérapie.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert, de supériorité, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité de l'association des TTFIELDS (NovoTTF-100L et NovoTTF-200T) à un traitement standard par chimiothérapie ou par immunothérapie par rapport à un traitement d'entretien standard seul, chez 276 patients atteints de CBNPC métastatique avec un suivi de médian de 10 mois.

Méthode

Les patients avec un diagnostic de CBNPC inopérable et métastatique, qui ont progressé pendant ou après un traitement systémique à base de platine, ont été inclus.

Le critère de jugement principal était la survie globale (OS). Un critère de jugement secondaire hiérarchisé était proposé : la survie globale dans les sous-groupes :

- TTFIELDS + immunothérapie vs immunothérapie seule ;
- TTFIELDS + docétaxel vs docétaxel seul.

Après analyse intermédiaire en mars 2021, le comité scientifique de suivi de l'étude a conclu qu'un total de 276 patients (138 par bras) suivis sur 12 mois permettait une puissance suffisante.

Les patients devaient utiliser le traitement par TTF au moins 18h/jour (moyenne mensuelle).

Résultats

Entre février 2017 et novembre 2021, 276 patients ont été inclus et randomisés 1:1 dans 130 centres (dont 5 en France). Leurs caractéristiques étaient les suivantes :

	TTFIELDS (N=137)	Témoin (N=139)
Age (année)	63 (36 – 85)	65 (22 – 86)
Sexe féminin	46 (33,6%)	52 (37,4%)
Statut de performance ECOG-PS		
0	38 (27,7%)	40 (28,8%)
1	93 (67,9%)	95 (68,3%)
2	6 (4,4%)	4 (2,9%)
Antécédent de tabagisme		
N'a jamais fumé	20 (14,6%)	23 (16,5%)
Fumeur actuellement	35 (25,5%)	29 (20,9%)
Ancien fumeur	81 (59,1%)	87 (62,6%)
Inconnu	1 (0,7%)	0 (0%)
Histologie de la tumeur		
Non-épidermoïde	79 (57,7%)	77 (55,4%)
Epidermoïde	58 (42,3%)	62 (44,6%)
Présence de métastases hépatiques	21 (15,3%)	22 (15,8%)
Présence de métastases cérébrales	0 (0%)	2 (1,4%)

Lignes de traitement antérieures		
1	119 (86,9%)	121 (87,1%)
2	9 (6,6%)	10 (7,2%)
≥ 3	6 (4,4%)	2 (1,4%)
Donnée manquante	3 (2,2%)	6 (4,3%)
Traitement antérieur par immunothérapie	43 (31,4%)	44 (31,7%)
Mois écoulés depuis le diagnostic initial	10,3 (2,7 – 127,2)	9,9 (2,5 – 164,6)

Les caractéristiques liées à l'utilisation des TTFields sont les suivantes :

	TTFields + Docétaxel (n=68)*	TTFields + Immunothérapie (n=66)
Utilisation moyenne par mois**	54,5%	52,7%
Utilisation >18h/jour	17 (26%)	13 (19%)
Discontinuation	66 (100%)	60 (89,6%)

* 3 patients ont été randomisés mais n'ont pas été traités.

** Selon la notice, OPTUNE LUA doit être pendant au minimum 12h/j, soit 50% par mois.

– Critère de jugement principal

La survie globale (OS) était significativement plus longue dans le bras TTFields que dans le bras Témoin : HR=0,74 (IC95% : 0,56-0,98 ; p=0,035*) en faveur du traitement par OPTUNE LUA.

	TTFields (N=137)	Témoin (N=139)	p
Survie globale médiane (mois)	13,2 (IC95% : 10,3 ; 15,5)	9,9 (IC95% : 8,1 ; 11,5)	0,035*

* Le seuil actualisé de signification statistique du CJP, calculé selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming lors de l'analyse finale, était de 0,0462 (en ITT).

– Critères secondaires d'efficacité

• Survie globale en mois dans les sous-groupes

Les patients recevant un traitement TTFields en plus d'une immunothérapie ont présenté une amélioration significative de leur OS par rapport aux patients recevant uniquement une immunothérapie : HR=0,63 (IC95% : 0,41-0,96 ; p=0,03).

Bras de traitement	Médiane OS en mois (IC95%)
Sous-groupe immunothérapie	
TTFields + immunothérapie (n=66)	18,5 (10,6 ; 30,3)
Immunothérapie seule (n=68)	10,8 (8,2 ; 18,4)
p	0,03
Sous-groupe chimiothérapie	
TTFields + docétaxel (n=71)	11,1 (8,2 ; 14,1)
Docétaxel seul (n=71)	8,7 (6,3 ; 11,3)
HR	0,81 (0,55 ; 1,19)
p	NS

- Survie globale à 1 an

Bras de traitement	% (IC95%)
TTFIELDS + traitement standard (n=137)	53% (44 ; 61)
Traitement standard (n=139)	42% (34 ; 50)
Sous-groupe immunothérapie	
TTFIELDS + immunothérapie (n=66)	60% (47 ; 71)
Immunothérapie seule (n=68)	46% (33 ; 57)
Sous-groupe chimiothérapie	
TTFIELDS + docétaxel (n=71)	46% (33,3 ; 57,1)
Docétaxel seul (n=71)	38% (27 ; 49)

- Evénements indésirables

La plupart des patients traités par TTFIELDS ont présenté une toxicité cutanée liée au dispositif (95 (71,4%)). Seuls 8 (6%) patients ont signalé une toxicité cutanée de grade 3 qui a nécessité une interruption du traitement. Ces événements étaient attendus et font partie du profil de tolérance connu du traitement par TTFIELDS.

Effets indésirables cutanés de grade 1 – 2 (85%) : dermatite (52 patients, soit 39%), prurit (16 patients, soit 12%), éruption cutanée (12 patients, soit 9%) et ulcère cutané (11 patients, soit 8%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, outre la toxicité cutanée liée au dispositif, étaient ceux associés aux traitements systémiques ou à la maladie elle-même : fatigue chez 87 (33%) patients, douleurs musculosquelettiques chez 84 (31,5%) patients, anémie chez 60 (22,6%) patients, dyspnée chez 60 (22,5%) patients, diarrhée chez 50 (18,7%) patients et toux chez 50 (18,7%) patients.

Aussi, 30/267 (11%) patients ont interrompu le traitement standard en raison de la toxicité liée à ce dernier. Sur les 133 patients ayant reçu un traitement par TTFIELDS, 18 (14%) ont abandonné le traitement en raison d'une toxicité liée à l'utilisation du dispositif.

Un total de 23 (8,6%) décès est survenu à la suite d'un événement indésirable. Aucun événement indésirable lié au dispositif n'a entraîné le décès.

Commentaire

En conclusion, cette étude rapporte une amélioration de la survie globale chez les patients du groupe TTFIELDS par rapport au groupe témoin traité par immunothérapie seule ou docétaxel seul (13,2 vs 9,9 mois ; HR=0,74 (IC95% : 0,56-0,98 ; p=0,035)). Cette amélioration est plus marquée chez les patients traités par TTFIELDS en association avec une immunothérapie. L'utilisation quotidienne >18h/j d'OPTUNE LUA a été constatée chez seulement 22,4% du groupe TTFIELDS. A noter qu'il y a eu une déviation majeure au protocole avec un patient recruté alors qu'il était porteur d'un stimulateur cardiaque (critère d'exclusion et contre-indication aux TTFIELDS). En termes de sécurité, une toxicité cutanée a été rapportée chez 71,4% des patients. Celle-ci était attendue et limitée à des grades de sévérité 1-2.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les résultats de l'étude LUNAR portant sur les dispositifs NovoTTF-100L et NovoTTF-200T n'étant pas dissociables, aucune donnée spécifique n'a été fournie.

Le dispositif OPTUNE LUA (NovoTTF-200T) est une évolution de gamme du dispositif NovoTTF-100L. Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau suivant :

	NovoTTF-100L (génération 1.5)	NovoTTF-200T (génération 2)
Poids	2,7 Kg	1,2 Kg
Design	Générateur et batterie séparés en 2 parties (l'une en dessous de l'autre) reliées par un câble de connexion.	Un seul élément compact. La batterie s'insère dans un compartiment intégré.
Générateur de champs électrique	Forme rectangulaire	Forme ergonomique
Batterie	Plate avec connecteur externe. Pièce séparée du générateur, située en dessous et connectée par un câble installé par l'utilisateur.	Cylindrique et compacte. Batterie intégrée qui se glisse dans l'enceinte de l'appareil. Plus légère et plus petite. La batterie intègre un bouton de jauge, permettant à l'utilisateur d'estimer la charge restante. Un indicateur sur le panneau avant de l'appareil informe l'utilisateur de l'utilisation de la batterie ou de l'alimentation générale (les deux peuvent être connectés en même temps). Par défaut, l'appareil fonctionne sur l'alimentation générale chaque fois qu'il y est branché.
Chargeur de batterie	Chargeur et support de batterie séparés.	Chargeur et support de batterie intégrés, plus compact.
Alimentation électrique	Bloc secteur et pré-isolation externe	Bloc secteur et pré-isolation combinés
Sac de transport	Sac à dos uniquement Adapté au port du générateur et de la batterie Débit d'air suffisant	Sac de transport ergonomique adaptée au nouveau design, plus compact. 2 types de sac : porté sur l'épaule ou à la main et un sac à dos

Compte tenu du fait que les modifications apportées ne portent pas sur les électrodes souples auto-collantes et sur la délivrance des champs électriques alternatifs, la Commission accepte l'extrapolation des données du dispositif NovoTTF-100L à OPTUNE LUA (NovoTTF-200T).

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude LUNAR sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéριοvigilance

Les données issues de la matériοvigilance transmises par le demandeur rapportent, entre octobre 2024 et novembre 2025 :

- En France, aucun dispositif commercialisé ;
- En Europe (Allemagne uniquement), 53,8% d'évènements rapportés au nombre d'unités distribuées avec majoritairement des réactions cutanées ;
- Dans le monde (Etats-Unis uniquement), 45,2% d'évènements rapportés au nombre d'unités distribuées avec majoritairement des réactions cutanées, des sensations électriques et de chaleur ainsi qu'un inconfort.

4.1.1.4 Etudes en cours

Un total de 2 études est en cours dans le CNBPC :

- L'étude contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert, nommée LUNAR II (NCT06216301) dont l'objectif est d'évaluer la supériorité de l'association des TTFIELDS (OPUNE LUA NovoTTF-200T) au pembrolizumab et à une chimiothérapie à base de platine, en comparaison au traitement par l'association pembrolizumab et chimiothérapie à base de platine seuls, chez des patients atteints de CNBPC métastatique. Un total de 734 patients a été inclus et ses résultats sont attendus pour fin 2028.
- L'étude multicentrique, à collecte des données prospective, simple bras, en ouvert, nommée LUNAR IV (NCT06558799) qui vise à évaluer l'association des TTFIELDS (OPTUNE LUA NovoTTF-200T) au pembrolizumab chez les patients atteints de CNBPC métastatique précédemment traités par immunothérapie et une chimiothérapie à base de platine. Elle a inclus 69 patients et ses résultats sont attendus pour 2026.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, selon les dernières recommandations européennes (ESMO), les TTFIELDS peuvent être envisagés en 2ème ligne chez les patients présentant un PS 0-2 et qui ont progressé sous chimiothérapie. Les autres sociétés savantes ne recommandent pas ou ne mentionnent pas, à ce stade, les TTFIELDS.

L'étude contrôlée, randomisée, LUNAR, montre une supériorité de l'ajout des TTFIELDS au traitement standard par rapport au traitement standard seul par immunothérapie ou docétaxel (amélioration de la survie globale à 13,2 vs 9,9 mois ; HR=0,74 (IC95% : 0,56-0,98 ; p=0,035)). Cette amélioration est plus marquée chez les patients traités par TTFIELDS en association avec une immunothérapie. En termes de sécurité, une toxicité cutanée a été rapportée. Celle-ci était attendue et limitée à des grades de sévérité 1-2.

La Commission déplore que l'utilisation quotidienne >18h/j d'OPTUNE LUA, telle que prévue au protocole, soit modeste (22,4% dans le groupe TTFIELDS) et questionne le seuil de 12h/jour mentionné dans la notice d'utilisation d'OPTUNE LUA.

La Commission souligne la qualité méthodologique de l'étude LUNAR fournie. Elle regrette, par ailleurs, que la 1ère ligne de l'étude LUNAR (les patients ont majoritairement reçu une chimiothérapie en 1ère ligne) ne corresponde plus à la prise en charge actuelle du CNBPC métastatique (immunothérapie en 1ère ligne).

Finalement, OPTUNE LUA est une option supplémentaire pour les patients ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine en 1ère ligne (non éligibles à l'immunothérapie en 1ère ligne mais potentiellement éligibles à l'immunothérapie en 2nde ligne) et sans métastases cérébrales.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic^{3,4,5,6}:

- Aux stades localisés (stades I et II), une prise en charge chirurgicale d'emblée est recommandée chez les patients considérés comme éligibles (exérèse complète estimée possible, absence de contre-indication à la chirurgie d'exérèse).
- Au stade localement avancé (stade III), plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée,

chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, ou radio-chimiothérapie suivie d'immunothérapie d'emblée.

- Au stade métastatique (stade IV), une immunothérapie seule ou associée à une chimiothérapie peuvent être proposées, selon le profil du patient (score PS et expression du PD-L1 notamment). En cas de progression, OPTUNE LUA peut se positionner en complément d'une immunothérapie³.

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)⁹.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à OPTUNE LUA dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en 2^{ème} ligne de traitement en complément d'une immunothérapie.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients présentent d'emblée une maladie à un stade localement avancé ou métastatique ce qui grève la survie. Tous stades confondus, la survie nette standardisée des patients atteints de cancers du poumon à 5 ans est estimée à environ 21% en France¹⁰.

Selon les données de la base américaine SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), entre 2015 et 2021, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 9,7% pour les stades métastatiques (stade IV), de 37,1% pour les stades localement avancés (stade III) et de 64,7% pour les stades localisés (stades I-II)¹¹.

Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs sont des affections graves engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2023, dont 63% chez l'homme¹². L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez les hommes et de 66 ans chez les femmes avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80%) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques^{11,12}. Avec 30 896 décès estimés en 2022, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer en France chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme¹². Son principal facteur de risque est le tabac (80% des cancers du poumons).

⁹ Haute Autorité de Santé. Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

¹⁰ Delafosse P, Defossez G, Molinié F, D'Almeida T, Lecoffre C, Lafay L et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Poumon cancers épidermoïdes. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer mars 2021, 12 p.

¹¹ SEER database – Lung and bronchus cancer.

¹² INCa. Panorama des cancers en France – Edition 2025. Juin 2025.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques (environ 85% des cas). Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15-25%) et non épidermoïdes (75-85%), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules^{3,13}.

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, le dispositif OPTUNE LUA répond à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert, en cas de progression malgré un traitement de 1ère ligne au stade métastatique.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des cancers bronchiques non à petites cellules dans la population française et de l'amélioration de la survie globale qui peut être espérée, OPTUNE LUA 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 LUA 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 l'indication suivante :

Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, à l'exclusion des métastases cérébrales, ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine en 1ère ligne, non éligibles à l'immunothérapie en 1ère ligne, mais potentiellement éligibles à l'immunothérapie en 2nde ligne, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

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 pneumologues, oncologues, et radiothérapeutes, décidée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Modalités d'utilisation : OPTUNE LUA est à utiliser au moins 50% du mois. L'effet recherché implique l'utilisation quotidienne en continu d'OPTUNE LUA (a minima 12 heures par jour).

Rôle du centre initiateur :

A l'initiation :

¹³ [Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017.](#)

- 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 information 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 ;

Lors du suivi :

- Bilan périodique en complément de celui réalisé dans le cadre de la prise en charge habituelle, incluant les évaluations de :
 - La tolérance du patient au traitement ;
 - L'état clinique et, en particulier, l'état cutané ;
 - La durée quotidienne d'utilisation du dispositif à partir des données du générateur transmises par Novocure.

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 cutanés.

Adéquation avec les modèles, références et conditionnements

Au vu des informations transmises par le demandeur, la Commission estime que les modèles, les références et les conditionnements du produit sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation retenues.

6. Amélioration du Service Attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Le comparateur retenu par la Commission est le traitement standard (immunothérapie notamment atézolizumab, nivolumab et pembrolizumab, selon le statut PD-L1).

6.2 Niveau d'ASA

Compte tenu de la gravité des cancers bronchiques non à petites cellules et de l'augmentation significative de la survie globale dans le groupe TTFIELDS dans l'étude LUNAR, plus marquée dans le sous-groupe ayant reçu une immunothérapie, la mise à disposition d'OPTUNE est une option thérapeutique supplémentaire en 2nde ligne de traitement.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) d'OPTUNE LUA par rapport au traitement standard (immunothérapie notamment atézolizumab, nivolumab et pembrolizumab, selon le statut PD-L1).

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux

recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, notamment les premiers résultats des études LUNAR II et LUNAR IV ainsi que des données d'usage et de tolérance en vie réelle.

8. Durée d'inscription proposée

3 ans.

9. Population cible

La population cible est celle des patients atteints de d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, à l'exclusion des métastases cérébrales, ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine en 1ère ligne, non éligibles à l'immunothérapie en 1ère ligne, mais potentiellement éligibles à l'immunothérapie en 2nde ligne, en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et susceptibles de bénéficier d'OPTUNE LUA.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

En 2023, 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon ont été estimés en France métropolitaine en dont 85% de CBNPC. Parmi eux, 70 à 80% sont diagnostiqués à des stades localement avancés ou métastatiques, soit au plus 35 889 patients avec un CBNPC métastatique^{11,12}.

Par ailleurs, selon la cohorte KBP-2020-CPHG¹⁴, 33 à 37% des patients avec un CBNPC non épidermoïde (environ 80% des CBNPC, soit 10 049 patients) et 12 à 14% avec un CBNPC épidermoïde (environ 20% des CBNPC, soit 934 patients) développeraient des métastases cérébrales, soit 10 983 patients exclus de la population cible.

Parmi les 24 906 patients restants, on estime que 40-60% d'entre eux ne présentent pas d'altérations génomiques^{15,16,17}. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC métastatique en 1ère ligne, est estimé à 12 453 patients.

De plus, environ 15% n'auront pas accès à une immunothérapie en 1ère ligne et seront traités par chimiothérapie seule¹⁴, soit 1 868 patients.

Enfin, la proportion de patients qui passent de la 1ère ligne à la 2e ligne (non décédés et susceptibles de bénéficier d'une 2nde ligne de traitement) est estimée autour de 50% selon avis d'experts.

Au total, 934 patients pourraient bénéficier d'OPTUNE LUA.

La population cible d'OPTUNE LUA est de l'ordre 934 patients/an.

¹⁴ Corre R, Léna H, Eberlin A, Spampinato A, Guimard V, Dousa S, Debieuvre D. Traitements systémiques de première ligne en vie réelle des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques (CBNPCm) – Données issues de la cohorte KBP-2020-CPHG. Bull Cancer. 2026.

¹⁵ [ESME info - Lung Cancer 2025](#)

¹⁶ Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. J Clin Oncol. 2013;31(8):1039-49.

¹⁷ [INCa. Activité des plateformes de génétiques moléculaire des cancers en 2019-2020. Rapport d'activité. 2023.](#)

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude LUNAR Protocole et Rapport d'étude. Leal T, Kotecha R, Ramlau R, Zhang L, Milanowski J, Cobo M, et al. ; LUNAR Study Investigators. Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study. Lancet Oncol. 2023;24(9):1002-1017. Erratum in: Lancet Oncol. 2024;25(6):e234.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée, multicentrique, en ouvert, de supériorité.
Date et durée de l'étude	Etude initiée le 13 février 2017 et terminée le 19 novembre 2021.
Objectif de l'étude	Evaluer l'ajout de TTFields (NovoTTF-100L ou NovoTTF 200T) à un traitement par docétaxel ou immunothérapie, pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en progression, au cours ou après une chimiothérapie à base de platine.

Méthode

Critères de sélection	Critères d'inclusion : – Age $\geq$ 22 ans ($\geq$ 18 ans en Europe) avec une espérance de vie $\geq$ 3 mois ; – Statut de performance ECOG 0 – 2 ; – Diagnostic histologique ou cytologique de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) épidermoïde ou non, inopérable métastatique ; – CBNPC métastatique avec progression confirmée sur critères radiologiques pendant ou après un traitement systémique à base de platine (jusqu'à 6 mois suivant la fin d'un traitement d'entretien à base de platine) ; – Traitement à base de platine constituant le traitement le plus récent ayant été administré avant l'inclusion, exception faite des traitements d'entretien ; – Capacité à faire fonctionner les TTFields de manière autonome ou avec l'aide d'un soignant. Critères d'exclusion : – Métastases au système nerveux central (SNC) avec symptômes cliniques ou signes de nouvelles métastases au SNC lors du dépistage. Les patients neurologiquement stables présentant des métastases du système nerveux central traitées ont pu être inclus ; – Pathologie hématologique, hépatique, rénale ou cardiaque active ; – Antécédents de maladie cardiovasculaire, sauf si la maladie est bien contrôlée ; – Antécédents de pneumopathie interstitielle ; – Antécédents d'AVC dans les 6 mois précédant la randomisation ; – Infection active ou pathologie secondaire grave susceptible de compromettre la capacité du patient à recevoir le traitement étudié ; – Antécédent d'autre tumeur maligne ayant nécessité un traitement antitumoral, dans les 3 ans précédant l'inclusion dans l'étude (à l'exclusion du cancer de la prostate de stade 1, du cancer de la peau non mélanomateux, du cancer du col de l'utérus in situ ou du cancer du sein in situ) ; – Participation en cours à une autre étude pour un traitement médicamenteux du CBNPC ; – Présence d'un dispositif médical électronique implanté (exemples : stimulateur cardiaque, défibrillateur) dans la partie supérieure du torse ; – Pour les patients du bras destiné à recevoir le traitement par immunothérapie : contre-indication à un traitement par immunothérapie ; – Pour les patients du bras destiné à recevoir le traitement par docétaxel : contre-indication à un traitement par docétaxel ; – Allergies connues aux adhésifs médicaux ou à l'hydrogel ; – Femme enceinte ou allaitante.
Cadre et lieu de l'étude	130 centres dans 19 pays en Amérique du Nord, Europe (dont 5 centres en France) et Asie (210 centres initialement prévus dont 30% aux Etats-Unis).
Produits étudiés	Randomisation des patients entre les deux bras suivants : – Bras expérimental : TTFields (NovoTTF-100L ou NovoTTF-200T, NOVOCURE Inc) + traitement standard ;

	– Bras témoin : traitement standard seul. Traitement standard constitué de l'un des traitements suivants : – Chimiothérapie, avec le médicament suivant : • Docétaxel (75 mg/m² pendant 1 heure toutes les 3 semaines) ; – Immunothérapie, avec l'un des médicaments suivants : • Nivolumab (240 mg toutes les 2 semaines, 480 mg toutes les 4 semaines ou dose calculée en fonction du poids du patient) ; • Pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines, 400 mg toutes les 6 semaines ou dose calculée en fonction du poids du patient) ; • Atezolizumab (840 mg toutes les 2 semaines, 1200 mg toutes les 3 semaines ou 1680 mg toutes les 4 semaines) durant une heure. Tous les traitements systémiques standards ont été administrés jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une de toxicité inacceptable. TTFields (150 kHz), administré en continu (au moins 18h/jour) dans la région thoracique : – Disposition des électrodes déterminée par l'investigateur en fonction du sexe, de la gravité de la maladie, de la taille du patient et modifiée si nécessaire tout au long de la période de traitement ; – Remplacement des électrodes tous les 3 – 4 jours.
Critère de jugement principal	Survie globale des patients traités par TTFields + docétaxel ou immunothérapie, par rapport aux patients traités par docétaxel ou immunothérapie seuls, définie par le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés : – Survie globale (OS), définie par le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause, dans les sous-groupes : – TTFields + immunothérapie vs immunothérapie seule. – TTFields + docétaxel vs docétaxel seul ; Autres critères secondaires non hiérarchisés ou exploratoires : – Survie globale des patients traités par docétaxel + TTFields par rapport à la survie globale des patients traités uniquement par immunothérapie (testée en non-infériorité) ; – Survie sans progression (PFS) évaluée radiologiquement (critère RECIST¹⁸) ; – Taux de réponse globale, évaluée radiologiquement (critère RECIST) ; – Qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30¹⁹ ; – Effet de l'observance sur la OS et la PFS (définie comme un temps d'utilisation mensuel $\geq 75\%$ du temps prescrit) ; – Taux d'événements indésirables et décès. Analyses en sous-groupes : – Sur la OS et la PFS en fonction du traitement de reçu (immunothérapie ou docétaxel) ; – Sur la OS et la PFS en fonction de l'histologie (épidermoïde ou non épidermoïde).
Taille de l'échantillon	Hypothèses formulées par les auteurs : – 25% des patients ont une histologie épidermoïde et 75% une histologie non épidermoïde – Le traitement standard sera composé à 40% de patients recevant du docétaxel et à 60% de patients traités par immunothérapie (2/3 de nivolumab, 1/6 d'atezolizumab et 1/6 de pembrolizumab). – Médiane de survie globale dans le bras contrôle : 10,78 mois – Médiane de survie dans le sous-groupe immunothérapie : 12,05 mois – Médiane de survie dans le sous-groupe docétaxel : 8,9 mois – Taux de perdus de vue estimé à 10%, pour une période de suivi de 18 mois. Pour détecter un hazard ratio (HR) de décès $< 0,75$ chez les patients recevant une thérapie par TTFields + traitement standard par rapport à un traitement standard seul (correspondant à une augmentation de la médiane de survie globale de 10,8 à 14,3 mois), avec une puissance de 80% et un risque α bilatéral = 0,05, l'étude devait inclure 534 patients (267 dans chaque bras). Analyse intermédiaire du CJP prévue après enrôlement de 432/534 patients.

¹⁸ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

¹⁹ EORTC QLQ-C30 : questionnaire composé de 30 items destiné à évaluer certains des différents aspects qui définissent la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Un score QoL stable était défini comme une variation < 10 points, tandis qu'une variation ≥ 10 points indiquait une détérioration ou une amélioration, selon l'échelle/l'élément.

	Après analyse intermédiaire en mars 2021, le comité scientifique de suivi de l'étude a conclu que la poursuite du recrutement jusqu'à l'effectif total prévu de 534 patients n'était pas nécessaire. Il a été calculé qu'un total de 276 patients (138 par bras) suivis sur 12 mois permettait une puissance suffisante pour conclure sur les critères de jugement principaux et secondaires.																		
Méthode de randomisation	– Randomisation 1:1 entre le bras témoin et le bras TTFields effectuée par le biais d'un site web et stratifiée selon les paramètres suivants : – Histologie de la tumeur (épidermoïde ou non-épidermoïde) ; – Traitement par chimiothérapie ou par immunothérapie.																		
Méthode d'analyse des résultats	Populations d'analyse : – Population en intention de traiter (ITT) : ensemble des patients randomisés dans l'étude ; – Population de sécurité : ensemble des patients qui ont reçu un traitement à l'étude et ont été analysés en fonction du traitement effectivement reçu. Critère de jugement principal : – L'estimation de la survie globale a été réalisée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, dans la population ITT. Une estimation du Hazard Ratio pour la supériorité des TTFields + traitement de référence vs. traitement de référence a été réalisée. Les intervalles de confiance à 95% et les estimations du p sont dérivées d'un modèle de Cox utilisation les paramètres de stratification comme covariables. Critères de jugement secondaires hiérarchisés : – Afin d'éviter l'inflation du risque α et de préserver l'erreur de type I, les critères de jugement secondaires sont testés (risque α unilatéral à 0,025) si le critère de jugement principal est atteint. – Dans chaque sous-groupe (docétaxel ou immunothérapie), une estimation du Hazard Ratio pour la supériorité des TTFields + traitement de référence vs. traitement de référence a été réalisée, sur la base des estimations de Kaplan-Meier de la survie globale dans chaque sous-groupe. Les intervalles de confiance à 95% et les estimations du p sont dérivées d'un modèle de Cox utilisation les paramètres de stratification comme covariables. Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés ou exploratoires : – Les critères concernant le délai pour la survenue d'un événement (décès, progression, réponse au traitement) ont été analysés selon la méthode de Kaplan-Meier. – Les scores de qualité de vie ont été résumés par des statistiques descriptives.																		
Résultats																			
Nombre de sujets analysés	Au total, 387 patients ont été sélectionnés et 276 ont été inclus (83 ne répondaient pas aux critères d'inclusion, 10 ont refusé de participer, 9 autres raisons et 9 raisons inconnues). Un patient a été exclu de l'étude et randomisé par erreur et 1 patient randomisé pour recevoir un traitement TTFields a finalement reçu uniquement les soins standards. 276 patients inclus dans la population en ITT : – 137 patients dans le bras TTFields (TTFields + traitement standard) dont 134 ont reçu le traitement ; – 139 patients dans le bras témoin (traitement standard seul) dont 133 ont reçu le traitement. Soit 267 patients dans la population de sécurité : – 133 patients dans le bras TTFields (Docétaxel (n=66) et Immunothérapie (n=67) ; – 134 patients dans le bras témoin (Docétaxel (n=68) et Immunothérapie (n=66).																		
Durée du suivi	Suivi initial prévu pour 18 mois, puis de 12 mois à la suite de l'analyse intermédiaire. Les visites ont eu lieu toutes les 6 semaines. Durant le suivi : <table><tr><td></td><td>TTFields (N=137)</td><td>Témoin (N=139)</td></tr><tr><td>Patients qui ne sont plus suivis</td><td>114</td><td>117</td></tr><tr><td>Décès</td><td>91</td><td>92</td></tr><tr><td>Retrait du consentement</td><td>17</td><td>18</td></tr><tr><td>Perdu de vue</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>Autres raisons</td><td>4</td><td>3</td></tr></table> Suivi médian de 10 mois : – Bras expérimental (TTFields + traitement standard) : 10,6 mois (6,1 – 33,7) ; – Bras témoin (traitement standard seul) : 9,5 mois (0,1 – 32,1).		TTFields (N=137)	Témoin (N=139)	Patients qui ne sont plus suivis	114	117	Décès	91	92	Retrait du consentement	17	18	Perdu de vue	2	4	Autres raisons	4	3
	TTFields (N=137)	Témoin (N=139)																	
Patients qui ne sont plus suivis	114	117																	
Décès	91	92																	
Retrait du consentement	17	18																	
Perdu de vue	2	4																	
Autres raisons	4	3																	

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Les caractéristiques des patients sont les suivantes :

	TTFields (N=137)	Témoin (N=139)
Age (année)	63 (36 – 85)	65 (22 – 86)
Sexe féminin	46 (33,6%)	52 (37,4%)
Région		
Amérique du Nord	41 (29,9%)	43 (30,9%)
Europe de l'Ouest et Israël	42 (30,7%)	41 (29,5%)
Europe de l'Est	41 (29,9%)	43 (30,9%)
Asie	13 (9,5%)	12 (8,6%)
Statut de performance ECOG-PS		
0	38 (27,7%)	40 (28,8%)
1	93 (67,9%)	95 (68,3%)
2	6 (4,4%)	4 (2,9%)
Antécédent de tabagisme		
N'a jamais fumé	20 (14,6%)	23 (16,5%)
Fumeur actuellement	35 (25,5%)	29 (20,9%)
Ancien fumeur	81 (59,1%)	87 (62,6%)
Inconnu	1 (0,7%)	0 (0%)
Histologie de la tumeur		
Non-épidermoïde	79 (57,7%)	77 (55,4%)
Epidermoïde	58 (42,3%)	62 (44,6%)
Présence de métastases hépatiques	21 (15,3%)	22 (15,8%)
Présence de métastases cérébrales	0 (0%)	2 (1,4%)
Meilleure réponse au traitement antérieur		
Réponse complète	8 (5,8%)	5 (3,6%)
Réponse partielle	32 (23,4%)	36 (25,9%)
Maladie stable	47 (34,3%)	44 (31,7%)
Maladie en progression	29 (21,2%)	36 (25,9%)
Inconnu	21 (15,3%)	17 (12,2%)
Donnée manquante	0 (0%)	1 (0,7%)
Lignes de traitement antérieures		
1	119 (86,9%)	121 (87,1%)
2	9 (6,6%)	10 (7,2%)
≥ 3	6 (4,4%)	2 (1,4%)
Donnée manquante	3 (2,2%)	6 (4,3%)
Traitement antérieur par immunothérapie	43 (31,4%)	44 (31,7%)
Mois écoulés depuis le diagnostic initial	10,3 (2,7 – 127,2)	9,9 (2,5 – 164,6)
Niveau d'expression du marqueur PD-L1		
< 1%	23 (16,8%)	23 (16,5%)
1 – 49%	37 (27%)	40 (28,8%)
≥ 50%	10 (7,3%)	18 (12,9%)
Inconnu	67 (48,9%)	58 (41,7%)

Les caractéristiques liées à l'utilisation des TTFields sont les suivantes :

Modèle de TTF	N
NovoTTF-100L seulement	111
NovoTTF-200T seulement	16
Patients qui sont passés du 100L au 200T	6
Total	133*

* 133/134 patients ont reçu des TTFields, 1 patient randomisé pour recevoir un traitement TTFields a finalement reçu uniquement les soins standards.

Analyse sur la population de sécurité	TTFields + Docétaxel (n=66*)	TTFields + Immunothérapie (n=67)
Utilisation moyenne des TTFields**	54,5%	52,7%
Utilisation >18h/jour	17 (26%)	13 (19%)
Arrêt des TTFields	66 (100%)	60 (89,6%)
Demande du patient (à l'exception d'une toxicité intolérable)	11 (16,7%)	12 (20%)
Mauvaise observance	3 (4,5%)	1 (1,7%)
Toxicité intolérable	3 (4,5%)	3 (5%)
Progression de la maladie au niveau du thorax ou du foie	29 (43,9%)	18 (30%)
Décès	4 (6,1%)	0
Retrait du consentement	0	3 (5%)

Evènements indésirables	11 (16,7%)	14 (23,3%)
Autre	5 (7,6%)	9 (15%)

* 3 patients ont été randomisés mais n'ont pas été traités.

** Selon la notice, OPTUNE LUA doit être pendant au minimum 12h/j, soit 50% par mois.

Les immunothérapies administrées étaient les suivantes :

	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
TTFields + Immunothérapie (n=68)	18% (12)	71% (48)	12% (8)
Immunothérapie seul (n=65)	31% (20)	55% (36)	14% (9)
Total patients (n=133)*	32	84	17

* 2 patients randomisés pour recevoir du docétaxel + TTFields ont reçu une immunothérapie : l'un a reçu du nivolumab et l'autre du pembrolizumab. Un patient du groupe de traitement par immunothérapie a reçu du docétaxel.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

La survie globale était significativement plus longue dans le bras TTFields que dans le bras Témoin : HR=0,74 (IC95% : 0,56-0,98 ; p=0,035*) en faveur du traitement par TTFields.

	TTFields (N=137)	Témoin (N=139)	p
Survie globale médiane (mois)	13,2 (IC95% [10,3 ; 15,5])	9,9 (IC95% [8,1 ; 11,5])	0,035*

* Le seuil actualisé de signification statistique du CJP, calculé selon la méthode de Lan-De-Mets O'Brien-Fleming lors de l'analyse finale, était de 0,0462 (en ITT).

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

- Critères secondaires d'efficacité
 - Survie globale en mois dans les sous-groupes

Les patients recevant un traitement TTFields en plus d'une immunothérapie ont présenté une amélioration significative de leur OS par rapport aux patients recevant uniquement une immunothérapie : HR=0,63 (IC95% : 0,41-0,96 ; p= 0,03).

Bras de traitement	Médiane OS en mois (IC95%)
Sous-groupe immunothérapie	
TTFields + immunothérapie (n=66)	18,5 (10,6 ; 30,3)
Immunothérapie seule (n=68)	10,8 (8,2 ; 18,4)
p	0,03
Sous-groupe chimiothérapie	
TTFields + docétaxel (n=71)	11,1 (8,2 ; 14,1)
Docétaxel seul (n=71)	8,7 (6,3 ; 11,3)
HR	0,81 (0,55 ; 1,19)
p	NS
Sous-groupe cancer non-épidermoïde	
TTFields + traitement standard (n=79)	12,6 (8,8 ; 19,8)
Traitement standard seul (n=77)	9,9 (6,9 ; 16,4)
p	NS
Sous-groupe cancer épidermoïde	
TTFields + traitement standard (n=58)	13,9 (9,7 ; 17,1)
Traitement standard seul (n=62)	10,1 (8,3 ; 14,3)
p	0,050

- Survie globale à 1 an

Bras de traitement	% (IC95%)
TTFields + traitement standard (n=137)	53% (44 ; 61)
Traitement standard (n=139)	42% (34 ; 50)
Sous-groupe immunothérapie	
TTFields + immunothérapie (n=66)	60% (47 ; 71)
Immunothérapie seule (n=68)	46% (33 ; 57)
Sous-groupe chimiothérapie	
TTFields + docétaxel (n=71)	46% (33,3 ; 57,1)
Docétaxel seul (n=71)	38% (27 ; 49)

- Critères secondaires exploratoires
 - Survie globale des patients traités par docétaxel + TTFields par rapport à ceux traités uniquement par immunothérapie (non-infériorité)

Bras de traitement	Médiane OS en mois (IC95%)	HR
TTFields + docétaxel (n=71)	11,1 (8,2 ; 14,1)	1,13 (0,8 ; 1,7)
Immunothérapie seule (n=68)	10,8 (8,2 ; 18,4)	

- Survie globale à 2 et 3 ans

2 ans	% (IC95%)
TTFIELDS + traitement standard (n=137)	27% (19 ; 36)
Traitement standard (n=139)	21% (14 ; 29)
3 ans	
TTFIELDS + traitement standard (n=137)	18% (11 ; 27)
Traitement standard (n=139)	7% (2 ; 15)

- Survie sans progression (PFS)

Bras de traitement	PFS en mois
TTFIELDS + traitement standard (n=137)	4,8 (4,1 ; 5,7)
Traitement standard (n=139)	4,1 (3,1 ; 4,6)
HR	0,85 (0,67 ; 1,11)
Sous-groupe immunothérapie	
TTFIELDS + immunothérapie (n=66)	5,9 (4,1 ; 9,4)
Immunothérapie seule (n=68)	4,0 (2,4 ; 5,6)
Sous-groupe chimiothérapie	
TTFIELDS + docétaxel (n=71)	4,4 (3,0 ; 5,6)
Docétaxel seul (n=71)	4,2 (3,1 ; 5,0)

- Taux de réponse ORR (RECIST)

Critère	TTFIELDS (n=137)	Témoin (n=139)
Patients ayant passé au moins un scanner post-inclusion	122 (89%)	127 (91%)
Réponse globale (complète + partielle) (n ; % (IC95%))	28 (20,4% ; 14,0 – 28,2)	24 (17,3% ; 11,4 – 24,6)
Meilleure réponse globale		
Réponse complète	4 (2,9%)	1 (0,7%)
Réponse partielle	24 (17,5%)	23 (16,5%)
Maladie stable	67 (48,9%)	65 (46,8%)
Maladie en progression	24 (17,5%)	36 (25,9%)
Non évaluable	3 (2,2%)	2 (1,4%)
Différence ORR (%)	3,17 (-8,54 ; 14,99)	

Tous les cas de réponse complète (4 patients dans le groupe TTFIELDS et 1 patient dans le groupe Témoin) concernaient des patients traités par immunothérapie.

- Qualité de vie (mesurée toutes les 6 semaines)

	TTFIELDS (N=137)		Témoin (N=139)	
	Score	Δ	Score	Δ
A l'inclusion	58,8 (21,18) (n=134)	0,0 (21,3)	59,8 (19,7) (n=136)	+6,4 (22,4)
A la fin du suivi (54 semaines)	66,2 (18,5) (n=19)		70,8 (19,2) (n=18)	

L'état de santé global déclaré par les patients, mesuré par le questionnaire EORTC QLQ-C30, ne s'est pas dégradé au cours du suivi (changement du score <10 points).

- Effet de l'observance sur la OS et la PFS

Les données d'utilisation étaient disponibles pour 133 patients dans le groupe TTFIELDS. Au cours de l'étude, une utilisation mensuelle moyenne du dispositif d'au moins 18h/j (75% de chaque journée) a été atteinte par 13 patients (19,4%) sous immunothérapie et 17 patients (25,8%) sous docétaxel. Ces données n'ont pas permis de montrer un lien entre une utilisation mensuelle moyenne de 75% et des résultats en termes d'efficacité.

- Patients ayant progressés

Au total, 41 (29,9%) patients du groupe TTFIELDS et 36 (25,9%) du groupe Témoin ont progressé et ont bénéficié d'une thérapie de secours.

Effets indésirables

Au total, 251 (94%) patients ont eu au moins un événement indésirable, parmi eux, 130 (49%) ont eu un événement sévère (grade 3-4) dont 78 (58,6%) dans le groupe TTFIELDS et 75 (56%) dans le groupe Témoin.

La plupart des patients traités par TTFIELDS ont présenté une toxicité cutanée attendue liée au dispositif (95 (71,4%)). Seuls 8 (6%) patients ont signalé une toxicité cutanée de grade 3 qui a nécessité une interruption du traitement.

Effets indésirables cutanés de grade 1 – 2 (85%) : dermatite (52 patients, soit 39%), prurit (16 patients, soit 12%), éruption cutanée (12 patients, soit 9%) et ulcère cutané (11 patients, soit 8%).

Type d'événements indésirables graves observés :

	TTFields (N=133)	Témoin (N=134)
Tout événement indésirable grave	70 (52,6%)	51 (38,1%)
Troubles sanguins et lymphatiques	10 (7,5%)	9 (6,7%)
Troubles cardiaques	6 (4,5%)	4 (3%)
Arythmie	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Infection de la thyroïde	1 (0,8%)	0
Troubles gastro-intestinaux	8 (6%)	5 (3,7%)
Troubles généraux et réactions au site d'administration	6 (4,5%)	5 (3,7%)
Détérioration physique générale	2 (1,5%)	2 (1,5%)
Troubles hépatobiliaires	0	1 (0,7%)
Infections	27 (20,3%)	22 (16,4%)
Pneumonie	14 (10,5%)	16 (11,9%)
Sepsis	4 (3%)	5 (3,7%)
Fracture	3 (2,3%)	0
Investigations	1 (0,8%)	1 (0,7%)
Troubles du métabolisme	3 (2,3%)	1 (0,7%)
Troubles musculosquelettiques	0	1 (0,7%)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés	7 (5,3%)	2 (1,5%)
Métastases du système nerveux central	3 (2,3%)	2 (1,5%)
Troubles du système nerveux	6 (4,5%)	4 (3%)
Troubles rénaux et urinaires	1 (0,8%)	1 (0,7%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	25 (18,8%)	21 (15,7%)
Insuffisance respiratoire	4 (3%)	6 (4,5%)
Epanchement pleural	4 (3%)	5 (3,7%)
Hémorragie pulmonaire	7 (5,3%)	2 (1,5%)
Embolie pulmonaire	2 (1,5%)	4 (3%)
BPCO	3 (2,3%)	2 (1,5%)
Pneumonie	2 (1,5%)	3 (2,2%)
Dermatite et ulcère cutanés	2 (1,5%)	0
Troubles vasculaires	1 (0,8%)	0

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, outre la toxicité cutanée liée au dispositif, étaient ceux associés aux traitements systémiques ou à la maladie elle-même : fatigue chez 87 (33%) patients, douleurs musculosquelettiques chez 84 (31,5%) patients, anémie chez 60 (22,6%) patients, dyspnée chez 60 (22,5%) patients, diarrhée chez 50 (18,7%) patients et toux chez 50 (18,7%) patients.

Événements graves imputables aux TTFields	
Douleur	1 (1,5%)
Infection cutanée	1 (1,5%)
Fistule bronchopleurale	1 (1,5%)
Dermatite	3 (4,5%)
Prurit	1 (1,5%)
Ulcère cutané	1 (1,5%)

30 (11%) des 267 patients ont interrompu le traitement standard en raison de la toxicité liée à ce dernier. Sur les 133 patients ayant reçu un traitement par TTFields, 18 (14%) ont abandonné le traitement en raison d'une toxicité liée à l'utilisation du dispositif.

– Décès

Au total, 92 et 109 décès sont survenus dans les groupes TTFields et Témoin respectivement.

Bras de traitement	Nb décès
Sous-groupe immunothérapie	
TTFields + immunothérapie (n=66)	38

Immunothérapie seule (n=68)	52
Sous-groupe chimiothérapie	
TTFields + docétaxel (n=71)	54
Docétaxel seul (n=71)	57

Les principales causes de décès connues étaient les suivantes :

- Progression du CBNPC (n=95) ;
- Adénocarcinome du poumon CBNPC (n=35) ;
- Affection sous-jacente (n=5) ;
- Cancer du poumon métastatique (n=4).

23 (8,6%) décès sont survenus à la suite d'un événement indésirable :

- Aucun événement indésirable lié au dispositif TTFields n'a entraîné le décès ;
- 2 (0,7%) étaient liés au docétaxel ;
- 1 (0,4%) était lié à l'immunothérapie ;
- Principalement en raison d'infection, de sepsis ou de pneumonie (n=5) et de troubles respiratoires (n=15).