


AVIS

Dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Dispositif Optune^{MC} pour le traitement
des patients adultes atteints d'un
glioblastome nouvellement
diagnostiqué

Rédaction

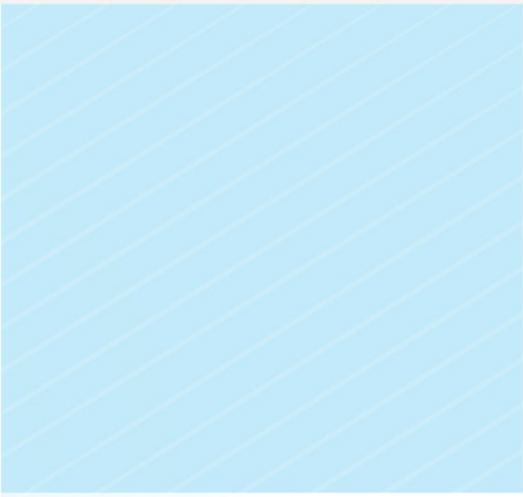
Benoit Mailhot
Bertrand Allard
Amélie Rousseau
Dave Corbin
Géraldine Foin

*Coordination scientifique et
économique*

Sara Beha
Julie Nieminen
Joël Brabant

Direction

Sylvie Bouchard
Mélanie Caron



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP-RA) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 15 juin 2023.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Benoit Mailhot, Ph. D
Bertrand Allard, Ph. D
Amélie Rousseau, M. Sc.
Dave Corbin, M.A.

Coordonnatrices scientifiques

Sara Beha, M. Sc.
Julie Nieminen, Ph. D.

Coordonnateur économique

Joël Brabant, M. Sc.

Directrice adjointe

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD.D

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Démarches consultatives

Géraldine Foin, Ph. D.

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.
Bin Chen, techn. docum.

Gestion de l'information

Sandra Bernier

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-95563-4 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. Avis rédigé par Benoit Mailhot, Bertrand Allard, Amélie Rousseau et Dave Corbin. Québec, Qc : INESSS; 2023. 40 p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Comité consultatif

Le comité consultatif suivant a été constitué afin de collecter les données expérientielles et contextuelles pertinentes et de contribuer à valider des aspects spécifiques de ce produit de connaissance.

D^e Samuel Bergeron Gravel, radio-oncologue, CIUSSS de la Capitale-Nationale, CHU de Québec

D^r André Blais, hémato-oncologue, CIUSSS de la Capitale-Nationale, CHU de Québec

D^r David Fortin, neurochirurgien, CIUSSS de l'Estrie, CHUS

D^r Pascal Lavergne, neurochirurgien, CIUSSS du Nord-de l'Île-de Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur

Patients/proches aidants/usagers/citoyens consultés

Deux proches aidants, trois patients qui ont recours au dispositif Optune^{MC} ainsi que trois patients accompagnés de leurs aidants ont été consultés via des entrevues individuelles.

Comité permanent de l'INESSS

Le Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP-RA) apprécie les savoirs recueillis, analysés et intégrés pour chacune des dimensions de l'évaluation (clinique, populationnelle, économique, organisationnelle et socioculturelle) sur les objets d'évaluation pertinents. En s'appuyant sur les savoirs pour chaque dimension et en tenant compte des incertitudes associées, le CDP-RA évalue en quoi et comment l'introduction, l'usage ou le retrait de l'intervention évaluée contribue à créer, ou non, de la valeur dans chacune de ces dimensions. La force des arguments qui en découlent et leur importance relative sont discutées, en tenant compte du bien-être collectif de la population et afin de dégager des orientations pour les recommandations, y compris, le cas échéant, les modalités et les conditions appropriées pour leur mise en œuvre. De plus, le CDP-RA peut guider l'élaboration de constats ou de positions pour d'autres types de produits de connaissance qui ne mènent pas à la formulation d'une recommandation.

Présidente

D^e Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne, CISSSS de la Montérégie-Centre, professeure adjointe de clinique, Université de Sherbrooke

M^{me} France Dumont, directrice générale et secrétaire de l'Ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste gériatre, CISSS de la Gaspésie, Hôpital de Sainte-Anne-des-Monts

M^{me} Maude Laberge, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier – Saint-Jacques

M^{me} Miruna Minea-Burga, Master of Management in Artificial Intelligence (MMAI), M. Sc., M. Adm.

M. Claude Pérusse, physicien, conseiller à la Direction des services techniques, CISSS de la Montérégie-Centre

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médi-Clinique de la Capitale, Urgences CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membre citoyenne

M^{me} Mélanie Gagnon

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés ci-après ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres des comités consultatif et délibératif.

Le D^r Samuel Bergeron Gravel et le D^r André Blais ont déclaré avoir participé à une formation donnée par le fabricant afin de pouvoir prescrire le dispositif Optune^{MC}.

Tous les cliniciens du comité consultatif peuvent avoir recours à la technologie visée par le présent rapport dans leurs activités professionnelles.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	VI
SIGLES ET ACRONYMES	XI
1 MANDAT	1
1.1 Description de la technologie	1
2 MÉTHODOLOGIE	3
2.1 Démarche de l'évaluation	3
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant	3
2.1.2 Données issues des banques médico-administratives	3
2.1.3 Données issues du processus de consultation	4
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	4
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	5
3.1 Engouement et acceptabilité	5
3.2 Priorités au Québec	5
3.3 Décisions d'autres agences	6
4 DIMENSION POPULATIONNELLE	7
4.1 Description et gravité de la condition	7
4.2 Données épidémiologiques	8
4.3 Prise en charge au Québec	9
4.3.1 Diagnostic	9
4.3.2 Trajectoire de soins	9
4.4 Besoins de santé non comblés	10
4.4.1 Perspective des patients et des proches consultés	11
5 DIMENSION CLINIQUE	12
5.1 Résultats cliniques	12
5.1.1 Revue de la littérature	12
5.1.2 Description de l'étude pivot	12
5.1.3 Efficacité – Étude pivot	13
5.1.4 Efficacité – Données complémentaires	14
5.1.5 Innocuité et gestion des risques	14
5.1.6 Impact sur la qualité de vie	15
5.1.7 Qualité de l'étude et appréciation de la preuve	16
5.1.8 Perspective des membres du comité consultatif	16
5.2 Perspective des patients et des proches sur leur expérience avec le dispositif Optune ^{MC}	17
5.2.1 Pose des électrodes et routine	17
5.2.2 Chaleur émise par le dispositif	17
5.2.3 Alarmes sonores	18
5.2.4 Poids du système et câbles de connexion	18

5.2.5	Loisirs, voyages et interactions sociales.....	18
5.2.6	Effets indésirables	18
6	DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	19
6.1	Modification de l'algorithme de traitement	19
6.2	Formation du personnel de soins	19
6.3	Épreuves diagnostiques.....	20
6.3.1	Prise en charge des patients.....	20
6.3.2	Formation des patients	20
6.3.3	Assistance technique provinciale	20
6.3.4	Sollicitation des ressources du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS).....	21
6.3.5	Aspects éthiques relatifs à l'introduction du dispositif Optune ^{MC}	22
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	24
7.1	Efficiences.....	24
7.1.1	Revue de la littérature.....	24
7.1.2	Analyse de l'efficacité par l'INESSS	25
7.2	Impact budgétaire.....	27
7.2.1	Description de l'analyse	27
7.2.2	Résultats	29
8	PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES.....	31
9	RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS DU COMITÉ PERMANENT - REMBOURSEMENT ET ACCÈS (CDP-RA).....	34
9.1	Motifs de la décision	34
	RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	36
	RÉFÉRENCES.....	37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Principaux résultats de l'étude pivot EF-14.....	13
Tableau 2	Résultats différentiels de l'analyse économique comparant l'utilisation du dispositif Optune ^{MC} en concomitance avec le témozolomide, par rapport au témozolomide seul, pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un GBM supratentorial, selon une approche probabiliste	27
Tableau 3	Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire élaborée par l'INESSS.....	29
Tableau 4	Impact budgétaire du remboursement public du dispositif Optune ^{MC} pour le traitement d'un GBM supratentorial chez les adultes en combinaison avec les thérapies standards...	30

FIGURE

Figure 1	Algorithme de traitement prévu	19
----------	--------------------------------------	----

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu le mandat du Bureau de l'innovation d'estimer la valeur de la technologie Optune^{MC} et la pertinence de sa couverture par le régime public en tant que dispositif de traitement des patients adultes souffrant d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué avec et après la chimiothérapie d'entretien standard au témozolomide.

Description

Pour l'indication demandée, le dispositif requiert la pose de matrices de transducteurs fixées sur le crâne rasé des patients afin de délivrer un champ électrique alternatif antitumoral via le générateur de champ Optune^{MC}. Les champs antitumoraux visent à stopper la progression des tumeurs en ciblant les étapes de la mitose des cellules cancéreuses et ils doivent agir en continu. Le dispositif Optune^{MC} est donc proposé avec des accessoires permettant un traitement ambulatoire et constant des patients.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin d'évaluer les preuves scientifiques concernant l'application des champs de traitement des tumeurs (*Tumor treating field*) procurés par le dispositif Optune^{MC} de Novocure pour le traitement du glioblastome nouvellement diagnostiqué. Une collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes a également été effectuée par l'entremise d'un comité consultatif constitué d'experts et par des entrevues individuelles menées auprès de proches aidants et de patients qui ont eu recours au dispositif Optune^{MC}.

Dimension socioculturelle

Malgré la visibilité médiatique du dispositif Optune^{MC} et l'engouement pour les nouvelles options thérapeutiques, le niveau d'acceptabilité du dispositif par les patients québécois est difficile à prédire, car plusieurs facteurs doivent être pris en considération – p. ex. l'aspect esthétique, la portabilité du dispositif et les exigences liées à son utilisation. Selon les membres du comité consultatif, le taux d'acceptabilité maximal pourrait atteindre 50 % des patients à qui on proposerait le traitement.

Certaines agences d'évaluation des technologies en santé ont évalué le dispositif Optune^{MC} et ont émis des recommandations divergentes, tantôt favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS, France), tantôt défavorable du National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni). Les publications des sociétés savantes en oncologie répertoriées ont quant à elles choisi de suggérer le dispositif Optune^{MC} comme option thérapeutique complémentaire au témozolomide chez les patients de moins de 70 ans.

Dimension populationnelle

Le glioblastome est une maladie hétérogène avec des sous-types plus agressifs que d'autres, qui touche une population estimée à 150 nouveaux patients/an au Québec. La survie médiane est d'environ 8 mois avec un taux de survie à 1 an de 25 %. C'est une maladie qui est cognitivement et physiquement invalidante et pour laquelle l'aide des proches aidants est importante.

La prise en charge actuelle repose principalement sur le diagnostic fait avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM), suivi d'une résection de la tumeur lorsque possible, d'une radiothérapie combinée au témozolomide, suivie d'une chimiothérapie d'entretien au témozolomide (protocole de Stupp). En dépit des traitements, 90 % des patients vont voir leur cancer récidiver dans un horizon de 7 mois. À ce stade, aucun standard de soins n'est reconnu. Le glioblastome est donc une pathologie incurable avec des options de traitement limitées, et un besoin de santé important en ce qui a trait aux options qui permettraient de prolonger la vie et de diminuer le risque de récurrence.

Dimension clinique

L'efficacité du dispositif Optune^{MC} est appuyée par l'étude EF-14, une étude clinique de phase 3 à répartition aléatoire multicentrique ouverte menée dans 14 pays, dont le Canada. Cette étude visait à comparer l'efficacité de la combinaison du dispositif Optune^{MC} / témozolomide par rapport au témozolomide seul chez les patients adultes atteints d'un glioblastome supratentorial. L'étude EF-14 est jugée de bonne qualité méthodologique malgré la présence d'un biais de sélection favorisant l'inclusion d'individus qui ont un meilleur pronostic. La population de l'étude est par ailleurs plus jeune, elle a un indice de performance plus élevé et elle contient une plus grande proportion d'individus présentant une méthylation du promoteur MGMT (6-O-Méthylguanine-ADN méthyltransférase) que la population de patients québécois atteints d'un glioblastome.

Les principaux résultats de l'étude ont montré des gains cliniquement significatifs quant à la survie sans progression de 2,7 mois et à la survie globale de 4,9 mois. Un effet dose-réponse a aussi été observé selon le niveau d'adhésion des patients au traitement, avec un seuil minimal d'utilisation de 50 % pour obtenir un avantage, soit 12 heures par jour. Les analyses secondaires n'ont pas permis de déterminer une sous-population qui pourrait bénéficier davantage du traitement et elles montrent que tous les sous-groupes traités avec le dispositif Optune^{MC} en retirent un avantage. Les principaux effets indésirables attribuables à ce dispositif étaient les réactions et irritations cutanées.

Les résultats de l'évaluation de la qualité de vie indiquent que le dispositif est bien toléré par les patients, comme illustré par l'atteinte du seuil de 75 % d'adhésion par 75 % de la cohorte. Les irritations cutanées étaient la principale cause d'une diminution de la qualité de vie chez la cohorte étudiée. Les autres résultats sont empreints d'incertitude en raison du devis ouvert de l'étude, de la faible réponse des patients aux questionnaires sur la qualité de vie, du modèle du dispositif utilisé, soit un modèle plus lourd, imposant et bruyant que le modèle actuellement disponible.

Dimension organisationnelle

Le dispositif Optune^{MC} ne remplace pas la prise en charge actuelle, mais il s'ajoute au traitement d'entretien standard. Les images d'IRM sont transmises au fabricant pour la création des matrices. Après l'évaluation de l'admissibilité du patient par le professionnel de la santé et la transmission de l'ordonnance au fabricant, ce dernier facture une somme mensuelle pour le remplacement illimité des matrices, la livraison du matériel, le service au patient (assistance technique et formation) ainsi que le service au professionnel de la santé, qui inclut la formation et la transmission des résultats de l'adhésion des patients au traitement.

Ce modèle locatif n'est pas usuel au Québec, et la participation réelle des professionnels et des ressources du réseau de la santé au suivi de l'utilisation du dispositif par les patients est aussi incertaine, par exemple concernant les effets cutanés, le repositionnement des matrices et les problèmes techniques. Des centres québécois ont toutefois participé à l'étude EF-14 et possèdent donc une certaine expérience avec le dispositif et le fabricant.

Le dispositif Optune^{MC} nécessite l'aide d'un tiers pour la pose des matrices d'électrodes, ce qui peut représenter un enjeu pour les patients qui n'auraient pas de proches aidants et/ou pour lesquels des ressources du réseau de la santé pourraient être sollicitées. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis qu'à défaut d'avoir accès à une telle ressource les patients pourraient être dans l'impossibilité d'utiliser le dispositif. De plus, il subsiste une incertitude concernant les critères d'arrêt optimaux à privilégier pour les patients traités avec le dispositif Optune^{MC}. En effet, selon les membres du comité consultatif, il n'y aurait pas d'avantage clinique à poursuivre le traitement après une première récurrence. En raison des enjeux organisationnels soulevés, plusieurs incertitudes demeurent quant à la capacité de reproduire les résultats de l'étude clinique en contexte réel de soins.

Dimension économique

L'utilisation du dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué en concomitance avec le témozolomide par rapport au témozolomide seul n'est pas efficiente. Sa couverture publique pourrait engendrer des coûts supplémentaires de ■■■ M\$ en 5 ans pour le traitement de 308 patients. Les coûts réels engendrés par l'ajout du dispositif Optune^{MC}, notamment ceux associés à son implantation dans le réseau de la santé et des services sociaux et à la participation du personnel de santé au suivi des patients, sont incertains. Les parts de marché du dispositif Optune^{MC} sont également empreintes d'incertitude, puisqu'elles dépendent notamment de la qualité de l'offre de service du fabricant en territoire québécois, de la capacité organisationnelle du réseau québécois de la santé et de l'acceptabilité réelle par les patients.

Résumé des délibérations

En s'appuyant sur les savoirs pour chaque dimension de la valeur et en tenant compte des incertitudes associées, les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès qui ont exercé leur droit de vote sont d'avis de ne pas recommander la couverture publique du dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome supratentorial nouvellement diagnostiqué après une chirurgie de réduction maximale et l'achèvement de la radiothérapie avec et après la chimiothérapie d'entretien standard.

Motifs de la décision

Les membres reconnaissent le pronostic vital sombre du glioblastome et le besoin de santé important des patients atteints concernant de nouvelles options thérapeutiques qui permettraient de réduire le risque de récurrence et de prolonger la vie.

À la lumière des données de l'étude pivot, les membres reconnaissent un caractère novateur et un avantage clinique au dispositif Optune^{MC}, particulièrement pour prolonger la survie globale.

Les membres soutiennent néanmoins que plusieurs incertitudes demeurent, notamment quant à la capacité de reproduire ces résultats en contexte réel de soins.

À cet égard, les membres soulignent que d'importantes conditions sont nécessaires à une implantation optimale pour concrétiser les avantages attendus. Ces conditions impliquent :

- La capacité du fabricant à déployer une offre de service rapide et complète.
- Des ressources du réseau permettant d'assurer un soutien et un suivi adéquats aux patients à l'échelle de la province.
- Des mesures assurant la sécurité et la confidentialité des données de santé colligées par le dispositif.

Les membres sont par ailleurs d'avis qu'en raison des défis associés à l'implantation la capacité du système de santé québécois à satisfaire à ces conditions demeure très incertaine.

À la lumière des analyses économiques effectuées, l'ajout du dispositif au standard de soins ne constitue pas une option de traitement efficiente au prix soumis. De plus, les membres jugent que les coûts associés à l'utilisation de ce dispositif sont élevés.

Bien que certains patients et proches déterminés puissent faire un usage optimal du dispositif, les membres émettent des réserves relativement aux exigences associées à l'utilisation du dispositif Optune^{MC} ainsi qu'à l'adhésion des patients et à l'acceptabilité. Certains membres soulignent la nécessité de la présence d'une tierce personne pour permettre, entre autres, la pose fréquente des matrices ainsi que le fardeau que le traitement peut représenter. Ils demeurent de plus préoccupés par les enjeux d'équité d'accès qu'ils estiment importants.

Enfin, selon les membres, la technologie ne serait pas encore assez mature et devrait ainsi être plutôt offerte dans un contexte de recherche. Certains rappellent, par ailleurs, les études présentement en cours impliquant la participation de certains centres hospitaliers au Québec.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière de l'information disponible à ce jour et compte tenu de l'importance des incertitudes soulevées, l'INESSS estime qu'il ne serait pas juste et équitable d'offrir une couverture publique au dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome supratentorial nouvellement diagnostiqué après une chirurgie de réduction maximale et l'achèvement de la radiothérapie avec et après la chimiothérapie d'entretien standard.

L'INESSS pourra réévaluer le dispositif Optune^{MC}, à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), lorsque davantage d'information sera disponible, notamment des données en contexte réel de soins qui permettront de mieux réduire les incertitudes et de mitiger les risques associés.

SUMMARY

Optune™ for the treatment of adult patients with newly diagnosed glioblastoma

Mandate

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) was mandated by the Bureau de l'innovation to assess the value of Optune™ technology and the relevance of its coverage by the public plan as a treatment device for adult patients with newly diagnosed glioblastoma with and after standard temozolomide maintenance chemotherapy.

Description

For the requested indication, the device requires the placement of transducer arrays to patients' shaved scalp to deliver to deliver a tumour-treating field through the Optune™ field generator. Tumour treating fields aim to halt tumour progression by targeting the mitosis stages of cancer cells and must act continuously. The Optune™ device is therefore provided with accessories for constant ambulatory treatment of patients.

Evaluation Process

A review of data from the literature and those provided by the manufacturer was carried out to assess the scientific evidence regarding the application of tumour treating fields provided by Novocure's Optune™ device for the treatment of newly diagnosed glioblastoma. Contextual and experiential stakeholder data were also collected through an expert advisory committee and one-on-one interviews with caregivers and patients who have used the Optune™ device.

Socio-Cultural Dimension

Despite the media visibility of the Optune™ device and the enthusiasm for new therapeutic options, the acceptability of the device by Quebec patients is difficult to predict, as several factors need to be taken into consideration - e.g., aesthetic considerations, portability of the device and usage requirements. According to advisory committee members, the maximum acceptability rate could be as high as 50% of eligible patients offered the treatment.

Some health technology assessment agencies have assessed Optune™ and issued divergent recommendations, some favourable from the Haute Autorité de Santé (HAS, France), other unfavourable from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK). For their part, publications by listed oncology learned societies have chosen to recommend the Optune™ device as a complementary treatment option to temozolomide in patients under 70 years of age.

Population Dimension

Glioblastoma is a heterogeneous cancer, with some subtypes more aggressive than others, affecting an estimated 150 new patient/year in Quebec. Median survival is around 8 months, with a 1-year survival rate of 25%. The disease is both cognitively and physically disabling, and family caregivers play an important role in its management.

Current management is mainly based on diagnosis with magnetic resonance imaging (MRI), followed by tumour resection, when possible, combined radiotherapy with temozolomide, and maintenance chemotherapy with temozolomide (Stupp protocol). Despite treatment, 90% of patients will experience a recurrence of their cancer within 7 months. At this stage, there is no recognized standard of care. Glioblastoma is therefore an incurable pathology with limited treatment options, and with high unmet medical needs related to the development of new treatment options to prolong life and reduce the risk of recurrence.

Clinical Dimension

The efficacy of the Optune™ device is supported by the EF-14 study, an open-label, multicenter, randomized Phase 3 clinical trial conducted in 14 countries, including Canada. This study compared the efficacy of the Optune™ device / temozolomide combination versus temozolomide alone in adult patients with supratentorial glioblastoma. The EF-14 study is judged to be of good methodological quality, despite the presence of a selection bias favouring the inclusion of individuals with a better prognosis. Moreover, the study population is also younger, has a higher performance index and contains a higher proportion of individuals with MGMT (6-O-Methylguanine-DNA methyltransferase) promoter methylation than the Quebec glioblastoma patient population.

The main results of the study showed clinically significant gains in progression-free survival of 2.7 months and overall survival of 4.9 months. A dose-response effect was also observed according to patients' level of adherence to treatment, with a minimum use threshold of 50% to obtain a benefit, i.e., 12 hours per day. Secondary analyses failed to identify a sub-population that might benefit more from treatment and showed that all subgroups treated with the Optune™ device benefited. The main adverse events attributable to this device were skin reactions and irritations.

The results of the quality-of-life assessment indicate that the device is well tolerated by patients, as illustrated by the fact that the 75% adherence threshold was reached by 75% of the cohort. Skin irritation was the main cause of reduced quality of life in the cohort studied. Other results are subject to uncertainty due to the open design of the study, the low response of patients to the quality-of-life questionnaires, and the design of the device used, which was heavier, bulkier, and noisier than the model currently available.

Organizational Dimension

The Optune™ device does not replace current care, but it is added to the standard maintenance treatment. GBM patients' diagnosis MRI images are transmitted to the manufacturer for array creation. Once the healthcare professional has assessed the patient's eligibility and transmitted the prescription to the manufacturer, the latter charges a monthly fee for unlimited array replacement, equipment delivery, patient service (technical assistance and training), and healthcare professional service, which includes training and reporting on patient compliance.

This rental model is not common in Quebec, and the real involvement of healthcare network professionals and resources in monitoring patient use of the device is also uncertain, for example regarding skin effects, array repositioning and technical problems. However, Quebec centres participated in the EF-14 study and therefore have some experience with the device and the manufacturer.

The Optune™ device requires the help of a third party to place the electrode arrays, which may represent an issue for patients who have no family caregiver and/or for whom resources from the healthcare network could be solicited. Members of the advisory committee consulted are therefore of the opinion that, without access to such a resource, patients may be unable to use the device. In addition, there is uncertainty as to the optimal discontinuation criteria for patients treated with the Optune™ device. Indeed, according to the members of the advisory committee consulted, there is no clinical advantage to continuing treatment after a first recurrence. Because of the organizational issues, several uncertainties remain as to whether the results of the clinical study can be reproduced in a real healthcare setting.

Economic Dimension

The use of the Optune™ device to treat patients with newly diagnosed glioblastoma concomitantly with temozolomide versus temozolomide alone is not cost-effective. Public coverage could generate additional costs of \$ [REDACTED] million over 5 years for the treatment of 308 patients. The real costs of adding the Optune™ device, particularly those associated with its implementation in the health and social services network and with the involvement of healthcare personnel in patient follow-up, are uncertain. Market share for the Optune™ device is also uncertain, since it depends on the quality of the manufacturer's service offering in Quebec, the organizational capacity of the Quebec healthcare network, and real patient acceptability.

Summary of Deliberations

Based on the knowledge for each dimension of value and considering the associated uncertainties, the members of the "Comité délibératif permanent - Remboursement et accès" who have exercised their right to vote are of the opinion not to recommend public coverage of the Optune™ device for the treatment of adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma after maximal reduction surgery and completion of radiotherapy with and after standard maintenance chemotherapy.

Reasons for the Decision

Members recognized the grim vital prognosis of glioblastoma and the significant unmet medical needs of affected patients, especially for the development of new treatment options that would reduce the risk of recurrence and prolong life.

Based on the data from the pivotal study, members recognized the innovative nature and clinical benefit of the Optune™ device, particularly in terms of prolonging overall survival.

Nevertheless, the members maintain that a number of uncertainties remain, particularly regarding the ability to reproduce these results in real-life care settings.

In this regard, members emphasized that major conditions are required for optimal implementation to yield the expected benefits. These conditions include:

- The manufacturer's ability to deploy a rapid and comprehensive service offering.
- Network resources to ensure adequate patient support and follow-up across the province.
- Measures to ensure the security and confidentiality of health data collected by the device.

The members also believe that given the challenges associated with the implementation, the ability of Quebec's healthcare system to meet these conditions remains highly uncertain.

Based on the economic analyses conducted, adding the device to the standard of care is not an efficient treatment option at the submitted price. In addition, members consider the costs associated with the use of this device to be high.

Although some determined patients and relatives may make optimal use of the device, members expressed reservations about the requirements associated with the use of the Optune™ device, as well as patient compliance and acceptability. Some members emphasized the need for a third party to assist in the frequent installation/repositioning of arrays, among other things, and the burden that the treatment can represent. Nevertheless, they remain concerned about the issues of inequitable access, which they consider major.

Finally, according to the members, the technology is not yet mature enough and should therefore be offered in a research context. Some recall the studies currently underway involving the participation of certain Quebec hospitals.

INESSS's Recommendation

Based on the information available to date, and given the importance of the uncertainties raised, INESSS considers that it would not be fair and equitable to provide public coverage for the Optune™ device for the treatment of adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma following maximal reduction surgery and completion of radiotherapy with and after standard maintenance chemotherapy.

INESSS may reassess the Optune™ device, at the request of the ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), when more information becomes available, including data in real-life settings that will better reduce uncertainties and mitigate associated risks.

SIGLES ET ACRONYMES

ANOCEF	Association des neuro-oncologues d'expression française
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AVD	Activités de la vie quotidienne
AVD	Activités de la vie domestique
AVG	Année de vie gagnée
BI	Bureau de l'innovation
CDP-RA	Comité délibératif permanent – Remboursement et accès
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CE	Conformité européenne
CEA	Champs électriques alternatifs
EANO	European Association of Neuro-Oncology
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i> (récepteur du facteur de croissance épidermique)
ETC	Équivalent temps complet
FDA	Food and Drug Administration (USA)
GBM	Glioblastome multiforme
HAS	Haute Autorité de Santé
IDH1	Isocitrate déshydrogénase-1
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (l'Institut)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KPS	Karnofsky Performance Score
MGMT	6-O-Méthylguanine-ADN méthyltransférase
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NHSEED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) (OCDE)
OMS	Organisation mondiale de la santé
QALY	Année de vie ajustée en fonction de la qualité de vie (AVAQ)
QVLS	Qualité de vie liée à la santé
PSP	Programme de soutien aux patients
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental

RQC	<i>Registre québécois du cancer</i>
RSSS	Réseau de la santé et des services sociaux
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
SNO	Society for Neuro-Oncology
TERT	Transcriptase inverse de la télomérase
TLV	Tandvards och läkemedelsförmansverket
TMZ	Témazolomide
TTFields	<i>Tumor Treating Fields</i> (champs de traitement des tumeurs)
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaire)

1 MANDAT

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a reçu le mandat du Bureau de l'innovation (BI) du ministère de la Santé et des Services sociaux d'estimer la valeur du dispositif Optune^{MC} à des fins de couverture publique pour le traitement des patients atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué, en combinaison avec les traitements standards.

1.1 Description de la technologie

Fabricant : Novocure Canada, Inc.

Marque de commerce : Optune^{MC}

Description de l'intervention : Les champs antitumoraux (*tumour-treating fields – TTFields*) sont des champs électriques alternatifs (CEA) de faible intensité ($> 0,7-3$ V/cm) et de fréquence intermédiaire (200 kHz) délivrés au cerveau par des matrices de transducteurs non effractifs fixés sur le cuir chevelu rasé des patients. Le dispositif Optune^{MC} (anciennement connu sous le nom NovoTTF-100A) est un dispositif portable, fonctionnant sur piles ou sur secteur, qui génère des champs antitumoraux et qui est conçu pour être porté en continu pour le traitement du glioblastome multiforme (GBM) supratentoriel en combinaison avec les thérapies standards (résection chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie). L'hypothèse est que le dispositif Optune^{MC} agit via des champs antitumoraux qui produisent des effets antimitotiques en interagissant physiquement avec les macromolécules et les organites hautement chargés dans les cellules cancéreuses en division rapide afin de perturber leur alignement au cours des différentes étapes de la mitose.



Le système est composé comme suit :

- 1. Générateur de champ électrique (l'appareil)
- 2. Piles (4)
- 3. Chargeur pour les piles
- 4. Branchement de l'alimentation électrique
- 5. Câble de connexion et boîtier
- 6. Réseau de transducteurs
- 7. Cordons d'alimentation

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarche de l'évaluation

L'évaluation a été réalisée selon l'approche basée sur l'appréciation globale de la valeur que l'Institut préconise dans son *Énoncé de principes et fondements éthiques*³, et qui stipule qu'une intervention apporte de la valeur dans la mesure où son usage ou sa mise en place contribue à la triple finalité du système de santé et de services sociaux (dimensions clinique, populationnelle et économique) dans le contexte québécois (dimensions organisationnelle et socioculturelle).

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

- Une revue rapide de la littérature élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) a été effectuée afin de compléter l'information soumise par le fabricant (Annexe A du document *Annexes complémentaires*). Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et trois bases EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews/CDSR, Health Technology Assessment/HTA et NHS Economic Evaluation Database/NHSEED) ont été interrogées.
- Un résumé des décisions d'autres agences se trouve à l'annexe B du document *Annexes complémentaires*.
- Un résumé des principales caractéristiques de l'étude EF-14 se trouve à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*.
- Un résumé des principales caractéristiques et résultats des analyses de l'efficacité repérées et de celle soumise par le fabricant se trouve à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*.
- L'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues et l'appréciation de la preuve sont rapportées (Annexe E du document *Annexes complémentaires*).
- L'information concernant l'offre de service du fabricant ainsi que l'analyse de l'efficacité et celle de l'impact budgétaire soumise par le fabricant sont détaillées aux annexes F, G et H du document *Annexes complémentaires*, respectivement.

2.1.2 Données issues des banques médico-administratives

- Une extraction de données concernant le nombre annuel de patients qui amorcent un traitement par témozolomide a été effectuée (Annexe I du document *Annexes complémentaires*).

³ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux*. Québec, Qc : INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf (consulté le 16 janvier 2023).

2.1.3 Données issues du processus de consultation

L'INESSS valorise la contribution des savoirs issus de la littérature et des savoirs expérimentiels issus des membres du comité consultatif, des patients usagers et des proches aidants. C'est dans cette perspective que l'Institut a mobilisé ces savoirs par l'entremise :

- d'un comité consultatif composé d'un radio-oncologue, d'un hémato-oncologue et de deux neurochirurgiens;
- d'entrevues individuelles avec 6 patients et 3 proches aidants.

La méthodologie employée pour la collecte et l'analyse des données issues des consultations avec les patients est décrite à l'annexe J du document *Annexes complémentaires*. Les perspectives colligées lors des consultations ont été résumées et intégrées dans le présent avis. Des résumés plus détaillés de la consultation avec les patients se trouvent à l'annexe K du document *Annexes complémentaires*.

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère afin de guider certains processus de consultation ainsi que le processus de délibération en vue de l'élaboration de recommandations par le CDP-RA.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles. Le résultat de ces déclarations est précisé dans les pages liminaires du présent avis.

Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif sont évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur est confié; ainsi, cela n'empêche pas leur participation. Les intérêts et rôles indirects sont divulgués à l'ensemble des membres du comité⁴.

⁴ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

3.1 Engouement et acceptabilité

L'engouement pour les nouvelles solutions technologiques est important au Québec, autant chez les cliniciens que chez la population en général. Selon les membres du comité consultatif, leurs patients sont à l'affût des nouvelles options de traitement et n'hésitent pas à en discuter avec eux, notamment du dispositif Optune^{MC} qui a su stimuler un intérêt par le biais d'une couverture médiatique. Certains patients consultés rapportent à cet égard que des gens rencontrés dans des lieux publics ont réagi avec curiosité et empathie à ce dispositif. Ils évoquent aussi l'ouverture à l'innovation technologique de la part de la population québécoise.

Toutefois, l'acceptation d'une nouvelle technologie dont la visée n'est pas curative et dont le mode d'action est complexe et méconnu pourrait être un obstacle à son adoption par les professionnels de la santé et les patients.

Selon ce qui a été observé lors des études concernant le dispositif Optune^{MC}, une proportion de patients est réfractaire à son utilisation (taux d'acceptabilité des patients (*acceptance rate*) variant de 36 à 68 %) et un manque d'information subsiste pour comprendre, ce qui cause cette réticence [Ballo *et al.*, 2022; Onken *et al.*, 2018]. Une des hypothèses avancées concerne le malaise des patients qui devraient porter des signes visibles leur rappelant leur condition [Halasz et Mitin, 2018]. Selon certains membres du comité consultatif qui suivent des patients qui ont eu recours au dispositif dans le cadre d'essais cliniques, environ la moitié des patients refusent le dispositif Optune^{MC} en raison de son aspect inesthétique et des exigences liées à son utilisation (rasage du crâne, port en permanence du dispositif). Les membres du comité consultatif estiment que, même si l'acceptabilité pouvait augmenter avec le temps, elle concernerait au mieux environ 50 % des patients. Certains membres soulignent par ailleurs la grande résilience des patients québécois atteints d'un glioblastome face au port d'un dispositif médical qui attire les regards et l'entraide par le biais de groupes de soutien qui leur permettent de partager leurs astuces, notamment pour diminuer la visibilité du dispositif en public. Les patients consultés mentionnent porter un chapeau pour se préserver du regard des autres, mais ils estiment qu'avec le temps il est plus facile d'éviter les questions. Certains affirment sortir sans couvrir leurs électrodes, le dispositif faisant désormais partie de leur vie.

3.2 Priorités au Québec

Les conditions liées à un diagnostic de cancer, quoique très variées en termes de gravité et de pronostic, sont souvent perçues comme une seule maladie, jouissant ainsi d'une visibilité plus grande au sein de la population québécoise. Plusieurs associations sont de plus très actives et portent un intérêt soutenu à la recherche et aux investissements dans ce domaine. L'impératif de développer de nouvelles solutions pour les personnes atteintes d'un cancer et leurs proches semble donc bien présent au Québec.

3.3 Décisions d'autres agences

Les agences internationales d'évaluation des technologies en santé ont des positions partagées relativement à la recommandation du dispositif Optune^{MC} pour les patients atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. Un sommaire des décisions et prises de position des agences se trouve à l'annexe B du document *Annexes complémentaires*.

Brièvement, les agences reconnaissent en général la plausibilité de l'avantage thérapeutique du dispositif pour le traitement du glioblastome nouvellement diagnostiqué malgré les incertitudes soulevées quant à ses effets sur la survie à long terme et la qualité de vie. Des enjeux concernant le peu de données disponibles, qui limitent le niveau de confiance à propos des effets rapportés, et l'efficacité limitée du dispositif dans cette indication sont aussi mentionnés. Bien que ces constats soient partagés par la majorité des agences, ils ont mené à des décisions différentes concernant l'introduction de la technologie.

En se basant sur des constats similaires et sur les avantages cliniques, les sociétés savantes en oncologie ont quant à elles pris la position de suggérer le dispositif Optune^{MC} comme option thérapeutique complémentaire au témozolomide chez les patients de moins de 70 ans.

4 DIMENSION POPULATIONNELLE

4.1 Description et gravité de la condition

Le glioblastome multiforme, ou astrocytome de grade IV, est la tumeur cérébrale primaire du tissu neuro-épithélial la plus commune chez l'adulte. Même si la plupart des GBM apparaissent spontanément, environ 10 % résultent de la progression d'un astrocytome de grade inférieur [Jovčevska, 2018]. Les tumeurs se développent généralement dans le cortex cérébral, et elles touchent plus rarement d'autres structures comme le cervelet, le tronc cérébral ou la moelle épinière.

La présence d'une mutation des gènes codant pour les isocitrates déshydrogénases 1 et 2 (*IDH1* et *IDH2*) a un impact significatif sur le pronostic de survie. Le système de classification des tumeurs du système nerveux central de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2021 distingue maintenant les astrocytomes de grade IV *IDH* muté des glioblastomes qui sont des astrocytomes de grade IV sans mutation *IDH* par définition. [Louis *et al.*, 2021; 2016]. Le GBM se distingue donc des autres astrocytomes par une forte densité cellulaire, une activité mitotique élevée et par l'absence de mutation génétique d'*IDH* [Schaff et Mellinghoff, 2023]. Malgré la publication par l'OMS de ce nouveau système de classification, son usage en clinique n'est pas encore mondialement généralisé.

Les symptômes les plus couramment rapportés sont liés à une augmentation de la pression intracrânienne et ils incluent des céphalées, des vertiges, des nausées et des douleurs liées à l'inflammation et à l'œdème cérébral [Ståhl *et al.*, 2022]. Des convulsions ainsi que des déficits moteurs et cognitifs sont également des symptômes fréquemment observés au diagnostic ou qui peuvent se manifester lorsque la maladie progresse [Schaff et Mellinghoff, 2023; Weller *et al.*, 2017].

Les déficits cognitifs, les changements de personnalité et les troubles de l'humeur sont des comorbidités majeures pour les patients atteints d'un glioblastome. Avant le traitement, jusqu'à 91 % des patients atteints d'une tumeur cérébrale présentent un déficit cognitif. La présence fréquente de fatigue et de troubles du sommeil contribue aux atteintes cognitives [Wen *et al.*, 2020]. La progression de la maladie peut avoir un impact important, notamment sur l'autonomie des patients et leur capacité à accomplir leurs activités de la vie quotidienne (AVQ) et leurs activités de la vie domestique (AVD). Certains des patients et proches consultés indiquent à cet égard que les effets invalidants concernent surtout les aspects physiques tandis que, pour d'autres, ils touchent le cognitif. La présence des proches aidants apparaît donc nécessaire selon la gravité des symptômes (p. ex. conduite automobile, prise de médicaments, habillement). Selon les membres du comité consultatif, environ 33 % des patients retrouveraient un statut fonctionnel normal en société après leur traitement, jusqu'à l'apparition d'une récurrence. Ces patients sont typiquement moins âgés, dotés d'un réseau social développé, ils ont un bon statut fonctionnel au diagnostic et sont admissibles à une exérèse complète et maximale de la tumeur. Environ 33 % des autres patients seraient fonctionnels et autonomes à la maison et une autre proportion de 33 % des patients, plus âgés, subiraient une perte d'autonomie importante associée à une progression rapide de la maladie. Les patients atteints d'un GBM sont également plus

susceptibles de souffrir de troubles anxieux et/ou dépressifs comparativement à des patients atteints d'autres types de cancer [Edelstein *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif perçoivent de façon générale que le fardeau lié au GBM est supérieur à celui associé aux autres cancers, notamment en raison des symptômes neurologiques et de la gravité de la maladie qui aboutit souvent au décès en quelques mois.

D'après les données du *Registre canadien des tumeurs cérébrales*, collectées entre 2010 et 2017 (sauf pour le Québec), la médiane de survie des patients atteints d'un GBM est de 8,1 mois. Les taux de survie après 1 an et 5 ans sont, respectivement, d'environ 25 % et 5 % [Walker *et al.*, 2022]. Le taux de survie est similaire chez les hommes et les femmes et il favorise la population âgée de 15 à 39 ans qui a un taux de survie à 5 ans d'environ 28 % [Walker *et al.*, 2022].

Moins de 1 % des patients chez qui on a diagnostiqué un GBM survivraient plus de 10 ans [Jovčevska, 2018; Tykocki et Eltayeb, 2018]. Les glioblastomes sont toutefois hétérogènes, et les facteurs pronostiques les plus fortement associés au taux de survie proviennent de l'état de certains marqueurs génétiques qui permettent de distinguer des sous-types plus graves. Ces derniers incluent notamment la présence de méthylation du promoteur du gène *MGMT* (6-O-Méthylguanine-ADN méthyltransférase) qui a pour effet de limiter l'habileté des tumeurs à réparer leur ADN après la chimiothérapie, et qui est ainsi prédictif d'une plus longue survie [Ostrom *et al.*, 2021].

Malgré un traitement optimal, il est estimé que plus de 90 % des patients auront une récurrence (survie médiane sans progression de 7 mois) qui se trouvera, dans la majorité des cas, à moins de 4 cm du site de la tumeur originale [Schaff et Mellinghoff, 2023; Easaw *et al.*, 2011]. Lorsque les glioblastomes récidivent, la durée de vie médiane est estimée à 24-44 semaines [Wen *et al.*, 2020]. Selon les membres du comité consultatif, la presque totalité des patients auront subi une récurrence à 5 ans, et le pourcentage de patients sans récurrence est infime. Les récurrences tardives au-delà de 5 ans après le diagnostic ainsi que les « longs survivants » demeurent anecdotiques.

4.2 Données épidémiologiques

Les GBM représentent 19,5 % de toutes les tumeurs intracrâniennes et 51,6 % de toutes les tumeurs cérébrales malignes [Walker *et al.*, 2021]. L'incidence est d'environ 4,05 cas sur 100 000 personnes au Canada, ce qui représente environ 1 159 nouveaux cas par an d'après les données du *Registre canadien des tumeurs cérébrales*, collectées entre 2013 et 2017 [Walker *et al.*, 2021; Davis *et al.*, 2020]. L'analyse de l'incidence en fonction de l'âge pour cette période indique que, sur les 1 159 nouveaux cas annuels estimés, il y aurait une proportion de 0,7 % d'enfants (0-14 ans), 0,4 % d'adolescents (15-19 ans), 4,3 % de jeunes adultes (20-39 ans) et 94,6 % d'adultes (+ de 40 ans) [Walker *et al.*, 2021]. Ainsi, les GBM sont peu communs chez les enfants et les adultes âgés de moins de 40 ans. Au-delà de 40 ans, l'incidence des GBM augmente progressivement et elle est maximale chez les adultes âgés de plus de 65 ans – plus de 13 cas sur 100 000 personnes [Walker *et al.*, 2021; Wen *et al.*, 2020]. L'incidence est environ 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et l'âge médian au diagnostic est de 64 ans [Walker *et al.*, 2021]. La population caucasienne non hispanique est aussi la plus

touchée [Ostrom *et al.*, 2021]. En rapportant la proportion canadienne des GBM aux données du *Registre québécois du cancer* (RQC), il peut être estimé qu'il y aurait eu environ 149 nouveaux cas de GBM en 2019 au Québec [RQC, 2023].

4.3 Prise en charge au Québec

4.3.1 Diagnostic

Au Québec, le diagnostic du GBM est fait principalement sur la base de la version 2021 de la classification des cancers de l'OMS à l'aide de techniques d'imagerie cérébrale et d'une analyse histopathologique, combinées à un profilage moléculaire de la tumeur. Certains biomarqueurs prédictifs, mutations ou altérations génétiques sont dépistés systématiquement pour confirmer le diagnostic d'un glioblastome, comme le niveau de méthylation du gène *MGMT* et le statut de mutation du gène *IDH1*. D'autres mutations et altérations chromosomiques (p. ex. *CDKN2A*) peuvent aussi être recherchées pour affiner le diagnostic et orienter les cliniciens vers les meilleures options de traitement.

4.3.2 Trajectoire de soins

Au Québec, le standard de soins pour les patients atteints d'un GBM consiste d'abord en une résection chirurgicale de la tumeur, dans un délai idéal de 2 semaines, suivie d'un traitement combiné par radiothérapie et chimiothérapie avec du témozolomide, et ensuite d'un traitement de maintien post-radiothérapie constitué de 6 cycles d'administration du TMZ avec des doses de 150 mg/m²/jour (cycle 1) et 200 mg/m²/jour (cycles suivants) durant 5 jours consécutifs au début d'un cycle de 28 jours (protocole de Stupp [Stupp *et al.*, 2005]). Selon les membres du comité consultatif, les données disponibles ne permettent pas de suggérer la poursuite du traitement au-delà de six cycles. S'il y a progression de la tumeur ou des effets indésirables importants, le traitement peut être interrompu. L'exérèse chirurgicale de la tumeur doit être la plus complète possible pour maximiser l'efficacité des traitements de radio et chimiothérapie subséquents, tout en épargnant la partie saine du cerveau du patient. Différents outils de repérage anatomique intraopératoires utilisant l'imagerie par résonance magnétique, la fluorescence ou les ultrasons sont utilisés par les neurochirurgiens pour optimiser la résection tumorale [Mason *et al.*, 2007; Stupp *et al.*, 2005]. Les patients sont ensuite suivis activement afin d'évaluer la réponse au traitement et la progression de la maladie.

Selon les membres du comité consultatif, le nombre d'établissements spécialisés en neurochirurgie au Québec et leur localisation dans les grands centres urbains ne représenteraient pas un enjeu d'accessibilité, pour la résection de la tumeur, pour les patients vivant dans des régions éloignées. Les patients atteints d'un GBM des régions éloignées peuvent être transférés en urgence vers les centres appropriés pour subir une chirurgie.

Afin de déterminer l'impact sur la survie et le traitement approprié, les cliniciens utilisent aussi l'échelle de performance de Karnofsky (KPS), soit une échelle numérique permettant de quantifier l'état des patients en fonction de leur degré d'indépendance dans les activités quotidiennes et les soins personnels. Les patients sont classés en 11 catégories de 0 à

100. Par exemple, un KPS de 70 % signifie que le patient est capable de s'occuper de lui-même, mais qu'il est incapable d'accomplir seul toutes ses activités quotidiennes [Chambless *et al.*, 2015]. En clinique québécoise, le protocole de Stupp correspond à la séquence de traitement standard pour les patients atteints d'un GBM qui ont un indice KPS suffisant et sont âgés de moins de 70 ans. Ce protocole reste modulable et il est adapté en fonction du statut de performance et de l'âge des patients. Par exemple, chez les patients dont le statut de performance est plus faible ou qui sont plus âgés, le protocole de radiothérapie peut être aménagé (dose inférieure) pour diminuer les effets indésirables. On parle alors de radiothérapie hypofractionnée de 40,05 Gy en 15 fractions. Certains membres du comité consultatif indiquent que, dans leur centre de soins, un protocole de radiothérapie hypofractionnée est systématiquement proposé aux patients de plus de 70 ans, quel que soit leur statut de performance. Le traitement de consolidation avec le TMZ post-radiothérapie peut être raccourci ou arrêté en fonction de l'état de santé des patients (fatigue extrême) et des effets secondaires (notamment hématologiques) qui surviennent. Selon les membres du comité consultatif, la tolérance au traitement est difficile à prédire, mais de manière globale le protocole de Stupp est bien toléré. De leur avis, la détérioration de l'état clinique serait davantage liée à la progression de la maladie (récidive) qu'aux effets indésirables des traitements. Les effets indésirables liés aux traitements peuvent survenir surtout durant la radiothérapie qui provoque parfois une grande fatigue chez les patients. Certains effets secondaires hématologiques (cytopénie) peuvent survenir avec le TMZ, en particulier chez les femmes.

4.4 Besoins de santé non comblés

Les membres du comité consultatif rappellent que, dans le traitement du GBM, il y a peu d'options et que la majorité des traitements disponibles visent davantage le maintien de la qualité de vie le plus longtemps possible chez les patients. Malgré une meilleure compréhension de la pathophysiologie de la maladie, des progrès modestes ont été réalisés depuis près de 20 ans pour son traitement, et le développement de nouveaux traitements ne laisse pas présager d'avancées majeures au cours des prochaines années. Le pronostic du glioblastome reste sombre, la plupart des patients succombant à la maladie au cours de l'année suivant le diagnostic.

Le déclin cognitif et physique qui touche les patients est invalidant et il porte plusieurs patients à requérir l'aide et l'accompagnement d'un ou plusieurs proches aidants.

Outre l'espoir qu'un traitement curatif pourrait être développé, les besoins sont grands pour des thérapies qui réduiraient davantage les risques de récurrence et amélioreraient la qualité de vie des patients tout en augmentant leur espérance de vie. Il existe aussi un besoin considérable concernant des options supplémentaires pour les cas récidivants, car aucune norme de soin n'est établie pour ces cas et les traitements administrés relèvent plus de l'expérimentation.

4.4.1 Perspective des patients et des proches consultés

L'annonce du diagnostic entraîne un véritable choc émotionnel chez le patient et ses proches. Selon les patients et les proches, le temps qui s'écoule peut devenir anxiogène et la possibilité d'une récurrence est constamment présente à l'esprit. En plus du fardeau des symptômes, les patients et les proches consultés mentionnent l'impact non négligeable des traitements disponibles sur la qualité de vie. Faisant face à un pronostic très sombre et à des symptômes lourds, certains évoquent l'aide médicale à mourir comme un moyen de partir dans la dignité sans devenir un trop grand fardeau.

5 DIMENSION CLINIQUE

5.1 Résultats cliniques

5.1.1 Revue de la littérature

Une étude clinique à répartition aléatoire (*randomisée*) repérée et soumise par le fabricant a été retenue pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du dispositif Optune^{MC} chez les patients de 18 ans et plus souffrant d'un glioblastome supratentoriel nouvellement diagnostiqué, après une chirurgie de réduction tumorale maximale et l'achèvement d'une radiothérapie, avec et après la chimiothérapie d'entretien standard au témozolomide (Annexe A du document *Annexes complémentaires*). Plusieurs méta-analyses ont été repérées, mais elles n'ont pas été retenues à cause, notamment, de l'hétérogénéité des différentes cohortes de patients inclus dans la méta-analyse, du manque de comparateur des études incluses, de la présence d'un GBM récurrent et de traitements multiples. Plusieurs études rétrospectives ont été repérées, mais elles n'ont pas été retenues, car elles concernaient la plupart du temps l'analyse d'une sous-population de l'étude EF-14 [Stupp *et al.*, 2017], ou elles comportaient peu de patients et n'apportaient pas de nouveaux éléments clés pour l'évaluation du dispositif. Des données intérimaires de l'étude EF-14 ont aussi été repérées. Toutefois, uniquement le rapport des données finales de l'étude ainsi que les articles portant sur des analyses secondaires découlant de ces résultats et qui avaient été mentionnées comme des éléments d'analyse présélectionnés dans le devis de l'étude ont été retenus.

5.1.2 Description de l'étude pivot

Les données cliniques concernant l'efficacité du dispositif Optune^{MC} dans le traitement du glioblastome nouvellement diagnostiqué proviennent de l'étude EF-14 [Stupp *et al.*, 2017]. Cet essai clinique de phase 3, prospectif, multicentrique, ouvert et *randomisé*, a recruté 695 patients dans 83 centres médicaux en Amérique du Nord, en Europe, en République de Corée et en Israël. L'essai a été conçu pour tester l'efficacité du dispositif Optune^{MC} en association avec le meilleur traitement standard du glioblastome nouvellement diagnostiqué – c'est-à-dire la radiothérapie plus le témozolomide concomitant et en adjuvant. Au départ, 1 019 patients ont été approchés et on fait l'objet d'une évaluation d'admissibilité, ce qui a mené à 324 exclusions, dont 52 personnes qui ne satisfaisaient pas aux critères d'inclusion. D'autres raisons d'exclusion étaient, par exemple, la progression de la maladie avant l'étape de la répartition aléatoire (n = 82), le refus de participation (n = 53), le refus d'utiliser le dispositif Optune^{MC} (n = 46), la participation à un autre essai clinique (n = 20) et le fait vivre trop loin du centre médical (n = 18).

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) étant un critère d'évaluation secondaire, de même que la qualité de vie liée à la santé. Les critères principaux d'inclusion étaient d'être atteint d'un glioblastome supratentoriel et d'avoir subi les étapes subséquentes de résection et de radiothérapie, d'être un adulte de plus de 18 ans et d'avoir un indice de performance Karnofsky supérieur

ou égal à 70 – pour plus de détails, voir l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. Les patients qui ne présentaient pas de progression après la fin de la radiochimiothérapie ont été répartis aléatoirement dans un délai de 4 à 7 semaines et dans un rapport de 2:1 pour recevoir une chimiothérapie standard de maintien au témozolomide (150-200 mg/m² durant 5 jours tous les 28 jours durant 6 cycles) avec ou sans l'ajout du dispositif Optune^{MC}. En cas de bonne tolérance, la thérapie avec le dispositif Optune^{MC} devait être poursuivie jusqu'à la deuxième progression ou jusqu'à 24 mois.

Tous les traitements ont été dispensés en ambulatoire et à domicile. Les matrices de transducteurs étaient fournies dans des emballages individuels stériles et remplacées deux fois par semaine par le patient, un soignant ou un technicien. Même si un traitement ininterrompu était recommandé, le patient pouvait faire de courtes pauses pour répondre à ses besoins personnels. Il a été conseillé au patient de porter le dispositif Optune^{MC} pendant au moins 18 heures par jour.

5.1.3 Efficacité – Étude pivot

Les résultats de l'étude pivot sont présentés au [tableau 1](#) en fonction des paramètres principaux qui ont été analysés [Stupp *et al.*, 2017]. Il est à noter que les temps de survie rapportés ont été mesurés à partir de la répartition aléatoire, et non du diagnostic, de sorte que, pour une estimation du résultat global, 3,8 mois devraient être ajoutés dans les deux groupes. Brièvement, sur les 695 patients qui ont été *randomisés* (âge médian 56 ans; IQR, 48-63; 68 % d'hommes), 637 (92 %) ont terminé l'essai.

Tableau 1 Principaux résultats de l'étude pivot EF-14

	Optune ^{MC} + témozolomide (IC 95 %) N = 466	Témozolomide seul (IC 95 %) N = 229	Différence entre les groupes	RRi (IC 95 %)	<i>p</i>
SMSP* (mois)	6,7 (6,1 - 8,1)	4,0 (3,8 - 4,4)	2,7 (2,1-4,2)	0,63 (0,52 à 0,76)	< 0,001
SSP à 6 mois[†] (%)	56 (51 – 61)	37 (30 – 44)	19 (15-23)		< 0,001
SGM** (mois)	20,9 (19,3 - 22,7)	16,0 (14,0 - 18,4)	4,9 (2,3-7,9)	0,63 (0,53 à 0,76)	< 0,001
Survie 2 ans[†] (%)	43 (39 - 48)	31 (25 - 38)	12 (4-18)		< 0,001
Survie 3 ans[†] (%)	26 (22 -31)	16 (12 - 23)	10 (3-17)		0,009
Survie 5 ans[†] (%)	13 (9 - 18)	5 (2 - 11)	8 (2-14)		0,004

* Résultat primaire, **Résultats secondaires, [†]Résultats exploratoires

CEA : champs électriques alternatifs ; n.d. : non disponible ; RRi : rapport de risque instantané ; SMSP : survie médiane sans progression ; SSP : survie sans progression ; SGM : survie globale médiane.

Les données rapportées concernant le paramètre principal d'évaluation ont montré un gain médian de survie sans progression (SSP) de 2,7 mois pour le groupe qui a combiné le dispositif Optune^{MC} et le témozolomide (RRi, 0,63; IC à 95 %, 0,52-0,76; p < 0,001).

Le résultat du paramètre secondaire de survie globale médiane (SGM) a aussi montré un avantage de 4,9 mois pour le groupe qui a combiné le dispositif Optune^{MC} et le témozolomide (RRi, 0,63; IC 95 %; 0,53-0,76; p < 0,001).

5.1.4 Efficacité – Données complémentaires

Les auteurs ont aussi effectué des analyses exploratoires de sous-groupes de patients afin de déterminer les facteurs qui pouvaient être associés à une plus longue survie. Toutefois, tous les facteurs analysés (score de performance de Karnofsky, statut de méthylation du promoteur *MGMT*, région géographique, âge, localisation de la tumeur et étendue de la résection) ont rapporté une survie plus importante dans le groupe traité avec le dispositif Optune^{MC}, ce qui n'a pas permis de déterminer si un sous-groupe pouvait bénéficier davantage du traitement [Ram *et al.*, 2021; Stupp *et al.*, 2017]. Un résultat similaire a aussi été observé par une équipe de recherche, suggérant qu'une combinaison de certains marqueurs pourrait toutefois être prédictive d'un plus grand avantage pour certaines sous-populations [Pandey *et al.*, 2022].

Dans la cohorte de patients traités avec le dispositif Optune^{MC}, les 265 patients qui ont été traités 18 heures par jour ou plus (moyenne mensuelle au cours des 6 premiers mois de traitement) ont eu une survie plus longue que les 185 patients traités moins de 18 heures par jour (22,6 mois, IC 95 %, 19,7-25,1 mois vs 19,1 mois, IC 95 %, 16,5-21,9; RRi, 0,65; IC 95 %, 0,49-0,85; p = 0,009). L'analyse secondaire des résultats d'EF-14 effectuée par Toms *et coll.* [Toms *et al.*, 2019] a rapporté qu'un seuil minimal de 50 % (12 h/jour) d'adhésion était requis pour observer un effet bénéfique sur la SSP (RRi = 0,70) et la SG (RRi = 0,67). Ces effets étaient aussi bonifiés par la relation dose-réponse en fonction du niveau d'adhésion, ce qui a permis d'atteindre un taux de survie à 5 ans de 29,3 % pour le groupe qui avait adhéré à plus de 90 %, contrairement à un taux de 4,5 % pour le groupe TMZ seul. L'effet de l'adhésion sur le pronostic a aussi été observé pour d'autres groupes. On a aussi rapporté une grande variabilité concernant ce facteur en fonction du type de population [Ballo *et al.*, 2022; Ram *et al.*, 2021; Regev *et al.*, 2021; Onken *et al.*, 2018]. Comme les déterminants biologiques n'ont pas pu être associés à l'adhésion, d'autres facteurs, comme l'aspect culturel et social, pourraient avoir un impact sur le traitement [Ballo *et al.*, 2022].

L'analyse secondaire des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) des patients de EF-14 a suggéré que l'un des impacts du traitement avec le dispositif Optune^{MC} serait de ralentir la progression des tumeurs aux endroits où le champ est appliqué, de sorte que les récives se produiraient plus fréquemment dans des zones distantes de la tumeur initiale [Glas *et al.*, 2022].

L'analyse *post hoc* des patients qui ont poursuivi le traitement avec le dispositif après la première récive a aussi rapporté un impact positif sur la survie globale après la transition vers les traitements de deuxième intention (majoritairement avec le bévacicumab) [Kesari *et al.*, 2017].

5.1.5 Innocuité et gestion des risques

L'ajout du dispositif Optune^{MC} au traitement par témozolomide n'a pas été associé à une augmentation significative des taux d'événements indésirables systémiques (comme des troubles gastro-intestinaux, des infections, des troubles du système nerveux ou de la fatigue) comparativement au traitement avec le témozolomide seul. À cet égard, l'incidence globale, la distribution et la gravité des effets indésirables n'étaient pas

statistiquement différentes chez les patients dans les deux groupes de traitement [Stupp *et al.*, 2017].

Les événements indésirables liés au traitement avec le dispositif Optune^{MC} les plus souvent rapportés étaient des réactions cutanées localisées au site d'installation des électrodes; une irritation cutanée de légère à modérée a été observée chez 52 % des patients et une atteinte cutanée sévère (grade 3) a été observée chez 2 % d'entre eux [Stupp *et al.*, 2017]. Les réactions cutanées légères et modérées que les patients pouvaient présenter étaient réversibles et ne nécessitaient pas l'arrêt du traitement.

Le dispositif Optune^{MC} a aussi été utilisé conjointement avec la dexaméthasone, le corticostéroïde le plus souvent administré pour traiter l'œdème chez les patients atteints d'un glioblastome [Linder *et al.*, 2021].

5.1.6 Impact sur la qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été mesurée en tant que critère d'évaluation secondaire prédéfini dans l'étude EF-14, à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie C30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement (EORTC-C30), et par le questionnaire sur les symptômes cérébraux 20 (BN20). Ces questionnaires ont été distribués avant la répartition aléatoire pour servir de référence, puis tous les 3 mois jusqu'à 12 mois. Il y avait neuf échelles prédéfinies et des éléments jugés significatifs pour la population atteinte de tumeurs cérébrales. Au total, 639 patients (91,9 %) ont rempli au moins une échelle de QVLS au départ : 437 (93,8 %) dans le groupe traité avec le dispositif Optune^{MC} plus témozolomide et 202 (88,2 %) dans le groupe témozolomide seul. L'adhésion aux évaluations de la QVLS a diminué à 65,8 % (431 des 655 patients en vie) à 3 mois et a chuté à 41,7 % (197 des 473 patients en vie) à 12 mois de suivi.

En examinant les différences entre les groupes de traitement, les patients traités avec le dispositif Optune^{MC} plus TMZ présentaient des démangeaisons cutanées significativement plus graves et cliniquement pertinentes à 3, 6 et 9 mois que les patients traités avec TMZ seul, mais pas à 12 mois (valeur $p = 0,0053, 0,008, 0,036$ et $0,658$, respectivement). Pour toutes les autres échelles, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives ou cliniquement pertinentes entre les groupes de traitement [Taphoorn *et al.*, 2018; Stupp *et al.*, 2017]. Cela suggère que les irritations cutanées étaient la seule conséquence d'une diminution significative de la qualité de vie associée à l'intervention. Il est toutefois à noter que le faible taux de réponse aux questionnaires de suivi entraîne un biais important dans l'interprétation de ces résultats.

Lors de l'étude EF-14, 75 % ou plus des patients ont adhéré au traitement – c'est-à-dire qu'ils ont utilisé le dispositif durant ≥ 18 heures par jour. De plus, l'ajout du dispositif Optune^{MC} au traitement par témozolomide n'a pas été associé à une perte de fonction cognitive ni à une diminution de l'indice fonctionnel de Karnofsky. Cela signifie que le dispositif a une bonne tolérabilité, même si les patients devaient se raser le crâne et transporter le dispositif, ce qui peut avoir été un fardeau pour eux [Stupp *et al.*, 2017].

Il est à noter que les résultats sur la qualité de vie de l'étude pivot ont été récoltés sur une population d'utilisateurs du modèle NovoTTF100-A et que les améliorations apportées au nouveau modèle NovoTTF200-A (réduction du poids et du bruit du ventilateur) sont susceptibles d'avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients, notamment en permettant une plus grande portabilité [Kinzel *et al.*, 2019; Halasz et Mitin, 2018].

5.1.7 Qualité de l'étude et appréciation de la preuve

L'évaluation de la qualité de l'étude retenue (Annexe E du document *Annexes complémentaires*) a été effectuée à l'aide de l'outil d'évaluation des risques de biais de Cochrane (Rob2) [Sterne *et al.*, 2019]. Selon cet outil, le risque de biais serait faible pour la majorité des paramètres évalués de l'étude pivot EF-14. Il subsiste tout de même un biais de sélection occasionné par la répartition aléatoire des individus post-traitement plutôt qu'au diagnostic, ce qui favoriserait la sélection d'individus avec un meilleur pronostic. L'enjeu principal concernant le risque de biais occasionné par le devis ouvert de l'étude est contrôlé lors de l'évaluation du paramètre principal (survie sans progression) par des évaluateurs externes et en aveugle aux groupes pour confirmer le résultat avec les données de l'IRM. Une autre méthode d'évaluation de la progression sans les données de l'IRM était toutefois prévue au protocole dans les cas minoritaires où l'IRM ne pouvait pas être réalisée; cette méthode est toutefois associée à un risque de biais de subjectivité important de la part de l'investigateur. La proportion des investigateurs qui ont eu recours à cette méthode n'est pas indiquée. Les autres résultats provenant notamment de l'évaluation du statut de performance Karnofsky et de l'évaluation du statut neurologique sont aussi susceptibles d'être compromis par le devis ouvert de l'étude.

5.1.8 Perspective des membres du comité consultatif

Les membres du comité consultatif ont exprimé leur perspective quant aux résultats de l'étude EF-14 ainsi qu'à la faisabilité d'appliquer certains critères de l'étude en contexte réel de soins au Québec.

Les participants de l'étude EF-14 avaient la possibilité de poursuivre le traitement avec le dispositif Optune^{MC} au-delà de la première récurrence. Certains membres soulignent qu'une récurrence survenant lors d'un traitement suggère que la maladie ne peut plus être contrôlée et que ce traitement devrait donc être modifié. Les membres du comité consultatif ne se disent donc pas en faveur de la poursuite du traitement avec le dispositif Optune^{MC} après une récurrence. Toutefois, ces membres anticipent que certains patients souhaiteront continuer le traitement avec le dispositif Optune^{MC}, notamment en raison de l'absence d'une autre option de traitement en cas de récurrence.

Les membres du comité consultatif confirment que les gains en matière de survie globale et de survie sans progression observés dans l'étude EF-14 sont cliniquement significatifs, même si la population de l'essai constitue un biais, car elle correspond à un sous-groupe sélectionné de patients qui ont un meilleur pronostic. Les membres du comité consultatif estiment qu'au Québec environ 33 % des patients atteints d'un GBM qui sont considérés comme étant les plus en santé satisfont aux critères d'inclusion de l'étude EF-14. Cela est

aussi cohérent avec la littérature qui rapporte qu'environ 36 % des patients qui ont reçu un diagnostic de GBM sont susceptibles de recevoir le dispositif Optune^{MC} [Liu *et al.*, 2020; Onken *et al.*, 2018]. De plus, les membres du comité consultatif jugent que la transposabilité des résultats de l'étude au contexte réel de soins est limitée, car elle requiert que l'offre de service dispensée dans l'étude pivot soit similaire à celle qui serait offerte en contexte réel de soins au Québec.

5.2 Perspective des patients et des proches sur leur expérience avec le dispositif Optune^{MC}

Les patients et les proches consultés ont commenté les divers aspects relatifs à l'utilisation quotidienne du dispositif et à leur impact sur leur qualité de vie. Plus de détails quant aux perspectives colligées se trouvent à l'annexe K du document *Annexes complémentaires*.

5.2.1 Pose des électrodes et routine

Les patients et les proches soulignent que le dispositif Optune^{MC} requiert l'accompagnement d'un proche aidant. À cet égard, certains se questionnent sur la façon dont les patients sans proches peuvent être accompagnés s'ils souhaitent avoir recours au dispositif Optune^{MC}. Les gestes de la vie quotidienne sont rythmés par le dispositif. Les patients et des proches soulignent que les exigences de l'appareil s'intègrent à leur routine avec le temps. Les électrodes doivent être remplacées tous les 3 ou 4 jours, sauf en cas de temps chaud ou humide, auquel cas le remplacement pourrait être nécessaire plus rapidement. Avant chaque remplacement, les patients doivent laver et raser la partie traitée. Ils doivent également repositionner correctement les électrodes à ce moment. Lorsque vient le temps du changement des électrodes, les personnes peuvent prendre une pause de 3 h à 6 h sans l'équipement; cette pause serait synonyme de repos bien mérité. Les patients adaptent leur hygiène quotidienne aux exigences du dispositif. D'après les propos des personnes consultées, l'utilisation du dispositif Optune^{MC} ne contraindrait pas trop l'hygiène personnelle.

5.2.2 Chaleur émise par le dispositif

Selon les personnes consultées, le composant du casque du dispositif Optune^{MC} émet de la chaleur. Certains patients qui portent le dispositif Optune^{MC} depuis plusieurs mois disent s'être habitués à la chaleur émise et ainsi oublier la présence des électrodes sur leur tête. D'autres mentionnent néanmoins être plus sensibles à cette chaleur. La combinaison entre la chaleur de l'appareil et les séances récurrentes de rasage des cheveux peut de plus causer des brûlures légères ou de l'irritation. Les soins capillaires deviennent ainsi importants dans le maintien de la qualité de vie des personnes qui utilisent le dispositif Optune^{MC}. L'ensemble des personnes consultées portent un chapeau pour des raisons esthétiques, mais aussi pour protéger les électrodes.

5.2.3 Alarmes sonores

Le dispositif comporte des alarmes sonores afin de prévenir l'utilisateur des dommages en cas d'excès de chaleur ou de problèmes de connexion entre les câbles. Les personnes consultées signalent souvent que les alarmes sont causées par la luminosité du soleil et les périodes de fortes chaleurs. Il faut de plus protéger le dispositif de la chaleur, mais également de l'humidité et de la neige.

Les éléments soulignés par les patients concernant cet élément du dispositif Optune^{MC} sont similaires aux constats soulevés par le travail de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) [Topfer et Farrah, 2018].

5.2.4 Poids du système et câbles de connexion

Le dispositif Optune^{MC} le plus utilisé par les personnes consultées est le modèle T200, qui pèse 1,22 kg. Certains patients soutiennent que porter le dispositif Optune^{MC} tous les jours, selon leur condition de santé, peut leur nuire physiquement et psychologiquement. D'après les personnes consultées, les câbles qui relient les électrodes au générateur sont visibles et peuvent occasionner de la gêne lors des déplacements. Les témoignages relatent que, même si les personnes portant le dispositif Optune^{MC} mettent un chapeau, les câbles demeurent très visibles et peuvent attirer le regard. Le manque de portée des câbles lorsque le dispositif est branché peut donc occasionner certains inconvénients. Des patients évoquent de plus les réveils nocturnes pour se rendre aux toilettes et l'adaptation nécessaire dans ces moments. Après quelques semaines, les gestes avec le dispositif Optune^{MC} deviennent cependant plus automatiques et naturels.

5.2.5 Loisirs, voyages et interactions sociales

Selon la condition physique des patients, il leur est possible d'entreprendre des activités sportives, culturelles et même des voyages au Canada et à l'étranger en portant le dispositif. Néanmoins, certaines activités ne sont pas compatibles avec le port des électrodes, comme celles qui génèrent de la transpiration.

5.2.6 Effets indésirables

De façon générale, selon les patients et proches consultés, les effets indésirables de la chimiothérapie compromettraient davantage la qualité de vie que ceux engendrés par l'utilisation du dispositif Optune^{MC}.

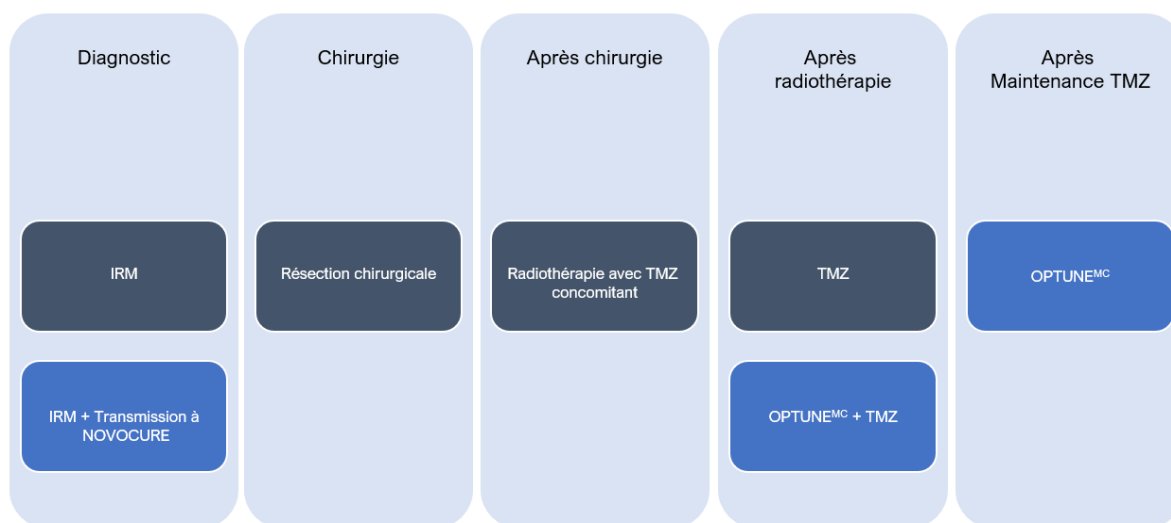
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

Le fabricant a fourni un document comportant de l'information relative à l'offre de service qu'il prévoit déployer, qui se trouve à l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

6.1 Modification de l'algorithme de traitement

D'après les lignes directrices internationales et les résultats de l'essai EF-14, l'ajout du dispositif Optune^{MC} au traitement standard avec le TMZ doit être fait après la résection de la tumeur et l'étape de la radiothérapie (Figure 1). Comme recommandé par le fabricant, le dispositif doit être utilisé par les patients durant au moins 18 h par jour afin de maximiser les effets du traitement.

Figure 1 Algorithme de traitement prévu



Adapté de la documentation fournie par Novocure. IRM : Imagerie par résonance magnétique; TMZ : témozolomide.

6.2 Formation du personnel de soins

La prescription du dispositif Optune^{MC} requiert une formation du personnel de soins sur l'utilisation de ce dispositif et afin que ces professionnels de la santé puissent reconnaître les candidats potentiels au traitement. Le fabricant propose à cet égard une formation d'une seule séance de 60 à 90 minutes, en personne ou virtuellement. Les membres du comité consultatif qui ont suivi la formation mentionnent que celle-ci est appropriée. De leur avis, elle demeure pertinente pour les médecins, mais elle devrait également être offerte au personnel infirmier compte tenu de leur proximité avec les patients. Le personnel recevrait ainsi de l'information concernant la gestion des effets indésirables cutanés, le fonctionnement général de l'appareil et le positionnement des électrodes.

6.3 Épreuves diagnostiques

Les matrices d'électrodes du dispositif Optune^{MC} requièrent une personnalisation qui est basée sur les données de l'IRM des patients. Les professionnels traitants doivent donc transmettre ces données au fabricant afin que les électrodes puissent être mises au point.

6.3.1 Prise en charge des patients

Le dispositif Optune^{MC} délivre un traitement en continu dont les patients sont responsables; ceux-ci doivent donc recevoir une formation concernant son utilisation. De plus, dans le cadre du traitement du glioblastome, l'usage du dispositif requiert l'aide d'une tierce personne pour la pose des matrices d'électrodes et une assistance technique afin de résoudre les problèmes éventuels liés à son utilisation. Une assistance médicale peut aussi être requise pour prendre en charge les problèmes de santé liés au dispositif.

6.3.2 Formation des patients

Le fabricant propose de prendre en charge la formation des patients par le biais de son programme de soutien aux patients (PSP) nCompass[®] qui prévoit un accompagnement par un spécialiste formé à l'utilisation du dispositif. Il est proposé que ce spécialiste se déplace au domicile du patient pour lui remettre le dispositif et lui donner, ainsi qu'à son aidant, une formation individualisée requise pour la pose du dispositif Optune^{MC}. Selon la littérature, une courbe d'apprentissage au cours des premiers mois d'utilisation du dispositif Optune^{MC} doit être prévue [Ballo *et al.*, 2022; Anthony *et al.*, 2018]. Selon les patients et les proches consultés, l'usage du dispositif est relativement simple et la courbe d'apprentissage assez rapide. Les limitations cognitives de certains patients pourraient cependant être un enjeu pour ceux qui ne jouissent pas d'un soutien adéquat.

6.3.3 Assistance technique provinciale

Le dispositif Optune^{MC} dispose d'alarmes permettant d'informer les patients de problèmes liés à son utilisation. Dans ce cas, il est proposé que les patients se réfèrent directement au service de soutien en continu nCompass[®] du fabricant pour des questions liées à l'utilisation du dispositif. L'accompagnement offert directement au patient par le fabricant pourrait couvrir les besoins associés à l'utilisation de l'appareil. Les membres du comité consultatif soulignent toutefois une incertitude quant à la capacité du fabricant à déployer rapidement une offre de service complète et ils anticipent le besoin qu'il y ait un nombre suffisant de techniciens de soutien de Novocure à travers la province.

Advenant la couverture publique du dispositif Optune^{MC}, des ressources supplémentaires du système de santé seraient nécessaires pour accompagner les patients lors de la mise en fonction de l'appareil, en particulier lors des premières semaines d'utilisation où les membres du comité consultatif s'attendent d'ailleurs à être sollicités directement par les patients. Des ressources pour coordonner la mise en place de cette nouvelle option de traitement doivent également être prévues. Les membres du comité consultatif soulignent l'importance de recréer l'encadrement offert lors des études cliniques pour être en mesure de transposer les résultats en contexte réel de soins au Québec. Il demeure toutefois

important que cette offre de service ne se substitue pas au suivi prévu au parcours de soins du patient par son équipe traitante.

Les patients et les proches aidants consultés qui ont participé à une étude clinique du fabricant appuient l'accompagnement du fabricant et rapportent se sentir soutenus et écoutés. D'après leur expérience, le type d'accompagnement et sa fréquence varient selon les besoins du patient. Le contrôle mensuel par le spécialiste de Novocure permet non seulement d'échanger sur le fonctionnement du dispositif (p. ex. problème de connexion des câbles), mais aussi de prélever les données sur le taux d'utilisation de l'appareil pour l'équipe traitante [Chang, 2017].

6.3.4 Sollicitation des ressources du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS)

Lors du traitement, le dispositif Optune^{MC} enregistre des données sur son utilisation par le patient, qui devront être récupérées physiquement. Advenant la couverture publique du dispositif, il est proposé que le professionnel de Novocure récupère ces données et les transmette à l'équipe traitante après sa visite chez le patient. Selon les membres du comité consultatif, l'adhésion au traitement par les patients devrait être un facteur à considérer afin de recommander la poursuite de ce traitement. Il a aussi été noté que l'acceptation du traitement par les patients admissibles peut être significativement modulée par la stratégie de consultation avec les patients appliquée par l'équipe traitante [Onken *et al.*, 2018]. À cet égard, il a été rapporté que le personnel infirmier en oncologie peut aussi être mis à contribution afin d'aider les patients à déterminer les meilleures stratégies d'utilisation et de les motiver à cette utilisation [Anthony *et al.*, 2018; Chang, 2017]. Une communication étroite entre les différents intervenants (équipe de soins et personnel du fabricant) devrait être encouragée. De plus, les décisions relatives au traitement devront demeurer une responsabilité partagée entre le patient et son équipe de soins.

L'utilisation du dispositif Optune^{MC} émet de la chaleur aux sites où sont appliquées les électrodes et peut ainsi provoquer des réactions cutanées. C'est l'équipe de soins cliniques qui a la responsabilité de prendre en charge ces symptômes cliniques liés à l'usage de l'appareil [Anthony *et al.*, 2018]. L'emplacement recommandé des matrices de transducteurs peut aussi devoir être modifié par le spécialiste de Novocure de concert avec l'équipe traitante lors de l'apparition de l'irritation cutanée.

Les membres du comité consultatif rappellent la présence indispensable d'une tierce personne pour la pose des électrodes. Ils estiment ainsi que le dispositif ne devrait pas être recommandé aux personnes qui n'ont pas accès à du soutien de proximité, même si elles répondent aux critères cliniques d'admissibilité. Les membres du comité consultatif soutiennent que les ressources limitées du système de santé et des services sociaux rendent difficiles la prise en charge et l'accompagnement de ces patients pour l'utilisation du dispositif. Ils rappellent à cet égard la fréquence des changements des matrices d'électrodes, qui peut varier selon les activités quotidiennes.

6.3.5 Aspects éthiques relatifs à l'introduction du dispositif Optune^{MC}

6.3.5.1 Prise de décision libre et éclairée

Le contexte de dernier recours dans lequel est proposé le traitement va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et des proches. Des attentes irréalistes peuvent être générées en partie par une compréhension incomplète du traitement et du pronostic et ainsi compromettre la capacité de ces patients à prendre des décisions éclairées concernant leurs options de traitement [Madden, 2018; Dominici *et al.*, 2016; Ghandourh, 2016]. Plusieurs études ont montré qu'un grand nombre de patients recevant une radiothérapie ou une chimiothérapie palliative nourrissent le faux espoir que leur cancer sera guéri par de telles thérapies [Ghandourh, 2016]. Lorsque le patient perd la capacité de prendre une décision, la décision concernant les soins à lui prodiguer revient à ce moment aux proches ou au médecin. La vulnérabilité des proches qui peuvent ressentir de la tristesse, de la peur et de l'anxiété peut rendre certaines décisions très difficiles [Akdeniz *et al.*, 2021].

Il appartient aux professionnels de la santé, aux intervenants, groupes scientifiques et associations de patients d'être une source d'information précise [Dominici *et al.*, 2016]. La transmission de l'ensemble des éléments relatifs au dispositif Optune^{MC}, les avantages, les inconvénients, les risques et l'incertitude ainsi que de l'information sur l'accompagnement et les services disponibles sont essentiels à la prise de décision volontaire et éclairée du patient et au respect de son autonomie [Imbach *et al.*, 2018; McConville, 2017; Ghandourh, 2016]. Les besoins et les caractéristiques des patients doivent ainsi être pris en considération lors de la transmission d'information pronostique pour que ces patients acceptent les soins qui leur seront donnés pour prolonger leur vie [Ghandourh, 2016].

De l'avis des patients et des proches consultés, le dispositif représente l'espoir de prolonger la vie, de profiter de leurs proches, la possibilité de voir leurs enfants ou/et leurs petits-enfants grandir, même si ce n'est que pour quelques semaines de plus. Cet espoir permettrait de pallier les inconvénients et les exigences du dispositif. Les membres du comité consultatif soutiennent que les discussions avec les patients souffrant de maladies incurables comportent plusieurs enjeux, mais que les équipes de soins disposent de plusieurs stratégies visant à assurer un consentement libre et éclairé. Les membres du comité consultatif rappellent que l'approche actuelle privilégie déjà une discussion franche avec les patients à propos des enjeux.

6.3.5.2 Équité d'accès au dispositif

Des variations potentiellement importantes dans l'accès au dispositif Optune^{MC} entraînent une préoccupation éthique [National Academies of Sciences *et al.*, 2017]. En effet, plusieurs facteurs pourraient compromettre l'accès au dispositif pour ceux qui voudraient y avoir recours et qui pourraient potentiellement en bénéficier. Les exigences associées au dispositif et les problématiques du RSSL, comme souligné par les membres du comité consultatif, ainsi que certains déterminants sociaux (facteurs géographiques, linguistiques, culturels, etc.) pourraient mener à refuser l'accès au dispositif à certains patients. Des contraintes importantes relatives à l'accès pourraient ainsi toucher les personnes sans

soutien de proximité, celles qui demeurent en région plus isolée ainsi que celles issues d'une minorité culturelle ou linguistique ou dont la littéracie en santé/technologie est limitée.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la littérature

L'INESSS a effectué une revue de la littérature économique qui a permis de repérer trois analyses sur l'efficience de l'utilisation du dispositif Optune^{MC} en concomitance avec le TMZ, par rapport au TMZ seul, pour le traitement des patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué. Deux de ces analyses ont été réalisées en France [Connock *et al.*, 2019; Bernard-Arnoux *et al.*, 2016], et l'une a été menée aux États-Unis [Guzauskas *et al.*, 2019]. Leurs caractéristiques et principaux résultats sont présentés à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*.

Les auteurs de deux des études repérées [Connock *et al.*, 2019; Bernard-Arnoux *et al.*, 2016] ont souligné plusieurs limites importantes concernant les données sur la qualité de vie des patients atteints d'un GBM. Ils ont ainsi rapporté les résultats sur l'efficience sous forme de ratio coût-efficacité incrémental (RCEI), ce dernier reflétant la somme à investir pour obtenir une année de vie supplémentaire (sans ajustement selon la qualité de vie). Les RCEI rapportés dans ces études varient de 1,0 à 1,2 M\$⁵ par année de vie gagnée (AVG). Les auteurs de la troisième étude [Guzauskas *et al.*, 2019] ont, quant à eux, tenu compte de la qualité de vie dans l'estimation des résultats sur l'efficience en présentant les résultats en termes de ratio coût-utilité incrémental (RCUI). Ce ratio montre la somme à investir par année de vie ajustée en fonction de la qualité de vie (QALY) gagnée. Le RCUI a été estimé dans l'étude de Guzauskas et coll. [Guzauskas *et al.*, 2019] à 286 k\$⁵ par QALY gagnée. Dans l'ensemble des études repérées, les résultats sur l'efficience étaient sensibles aux variations du coût du dispositif.

Les résultats des études repérées montrent qu'à des seuils habituellement jugés acceptables⁶ l'utilisation du dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué en concomitance avec le TMZ, par rapport au TMZ seul, n'est pas efficiente. Bien que les études repérées aient été jugées de qualité acceptable, les contextes d'évaluation dans lesquels elles ont été réalisées (France et États-Unis) limitent la transférabilité de leurs résultats au contexte clinique du Québec (Annexe E du document *Annexes complémentaires*).

⁵ Les devises étrangères ont été converties en \$ CAD en employant les taux de conversion suivants : 1 € 2014 = 1,6361 CAD 2014, 1 € 2017 = 1,6812 CAD 2017 et 1 USD 2017 = 1,2123 CAD 2017 (OECD, à : <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm#indicator-chart>). Elles ont été ajustées en \$ CAD de 2023 à l'aide l'outil IPC de la Banque du Canada (<https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>)

⁶ Les seuils habituellement jugés acceptables varient de 50 000 \$ à 100 000 \$ par QALY gagnée.

7.1.2 Analyse de l'efficience par l'INESSS

7.1.2.1 Principales caractéristiques et intrants

L'efficience de l'utilisation du dispositif Optune^{MC} en concomitance avec le TMZ, par rapport au TMZ seul, pour le traitement des patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué au Québec a été évaluée à partir du modèle non publié soumis par le fabricant⁷. Celui-ci correspond à un modèle de survie partitionné à 3 états de santé (SSP de la maladie, survie après la progression de la maladie et décès) dans lequel les avantages de santé et les coûts associés aux interventions sont calculés sur un horizon temporel à vie, à raison de cycles mensuels. Cette structure de modèle a été jugée acceptable, notamment par les membres du comité consultatif, car elle représente adéquatement la condition médicale. Il a été jugé que l'horizon temporel envisagé permet de capter l'ensemble des avantages cliniques et des coûts potentiellement engendrés par l'intervention.

L'analyse a été appuyée principalement sur les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité de l'étude EF-14 (section [Résultats cliniques](#)). Les données sur la survie ont été extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques. Ces distributions ont été sélectionnées sur la base de leur bonne correspondance aux données disponibles et de leur plausibilité à long terme. Elles reflètent, entre autres, l'incurabilité et l'imprévisibilité des GBM, et présumément une perte d'efficacité du dispositif avec le temps (Annexe G du document *Annexes complémentaires*).

L'analyse a été réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs liés au suivi médical et aux soins de fin de vie, les coûts associés à la prise en charge de la maladie et aux effets indésirables ainsi que les coûts d'acquisition et de location des traitements. Un coût de location du dispositif Optune^{MC} de ■■■ \$ par mois a été soumis par le fabricant. Bien que le dispositif Optune^{MC} ait été utilisé pour une durée maximale de 24 mois dans l'étude EF-14, les membres du comité consultatif sont d'avis que celui-ci devrait être prescrit jusqu'à la récurrence du cancer du patient. Les coûts totaux liés à la location du dispositif Optune^{MC} ont ainsi été calculés à partir des données de SSP avec le dispositif. Ceux-ci s'ajoutent aux coûts d'acquisition du TMZ qui ont été estimés à partir d'une méthodologie similaire, en limitant son utilisation à 6 cycles de traitement et en tenant compte de l'effet des différentes extrapolations de la survie sans progression sur la durée du traitement et les coûts associés (section [Prise en charge au Québec](#)). L'INESSS a également réalisé un autre scénario dans lequel les coûts du dispositif Optune^{MC} ont été estimés en tenant compte de la durée maximale de traitement de l'étude EF-14 (24 mois).

Puisque le dispositif Optune^{MC} peut requérir une mobilisation importante et fréquente des proches aidants (section [Résultats cliniques](#)), il est plausible que cet ajout réduirait le nombre d'heures que ces personnes pourraient consacrer à leur emploi. Les coûts indirects en perte de productivité ont donc été inclus dans l'analyse. Les coûts indirects

⁷ Une analyse coût-utilité non publiée, dont l'objectif est d'évaluer l'efficience du dispositif Optune^{MC} en concomitance avec le TMZ, par rapport au TMZ seul, pour le traitement des patients atteints de GBM a été soumise par le fabricant. Les caractéristiques et résultats de cette analyse, ainsi que les modifications apportées par l'INESSS au modèle soumis, sont présentés à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

retenus reflètent la perte de revenu engendrée par une diminution de 7 heures de travail par semaine.

Compte tenu des limites associées aux valeurs d'utilité dans l'état de santé avec un GBM⁸, notamment concernant leur validité externe, l'INESSS a privilégié, à l'instar de certaines des études repérées dans la littérature, de présenter les résultats sous forme de ratio coût-efficacité incrémental (RCEI). Ce ratio reflète la somme additionnelle qui devra être investie afin d'obtenir une année de vie gagnée (AVG) (sans ajustement en fonction de la qualité de vie).

7.1.2.2 Résultats

Le [tableau 2](#) présente les résultats de l'analyse de l'efficacité réalisée par l'INESSS. Sur la base des données disponibles et des hypothèses formulées, l'utilisation du dispositif Optune^{MC} ne serait pas une option efficace comparativement au standard de soins. En effet, le RCEI moyen de l'utilisation du dispositif Optune^{MC} en concomitance avec le TMZ, par rapport au TMZ seul, est estimé, dans le scénario de référence, à 891 349 \$ par AVG. L'ajout du dispositif au traitement standard engendre plus de coûts (différence de 495 349 \$) et procure plus d'avantages pour la santé (différence de 0,55 AVG) en comparaison avec le TMZ seul. Seule une baisse de prix de 98 % ou de 92 % permettrait d'atteindre un RCEI de 50 000 ou 100 000 \$ par AVG, respectivement. Dans le scénario alternatif qui considère une durée maximale de traitement avec le dispositif de 24 mois, le RCEI moyen s'élève à 547 498 \$ par AVG, et la baisse de prix nécessaire pour atteindre un RCEI de 50 000 ou 100 000 \$ par AVG est respectivement de 92 ou 87 %.

⁸ Les valeurs d'utilité employées, dérivées à partir de l'information recueillie auprès d'un panel de 36 experts britanniques [Garside *et al.*, 2007], comportent des limites importantes. En effet, en plus de la taille limitée de l'échantillon, l'absence de données s'appuyant sur l'expérience de vie des patients atteints d'un GBM influe sur la validité de ces valeurs. Les membres du comité consultatif ont d'ailleurs souligné l'importance d'utiliser des questionnaires sur la qualité de vie auprès de la population visée. Ils ont également affirmé qu'il est difficile pour eux de se prononcer sur l'évaluation de la qualité de vie des patients d'un point de vue externe. De plus, la valeur d'utilité liée à l'état de santé en survie préprogression (0,8474) est supérieure à celle estimée auprès de la population générale québécoise âgée de 55 à 59 ans (moyenne pondérée de 0,805) [Poder *et al.*, 2020], et elle ne reflète donc pas le fardeau de la maladie souligné par la littérature, les membres du comité consultatif et les patients consultés.

Tableau 2 Résultats différentiels de l'analyse économique comparant l'utilisation du dispositif Optune^{MC} en concomitance avec le témozolomide, par rapport au témozolomide seul, pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un GBM supratentorial, selon une approche probabiliste

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCEI (\$/AVG gagnée)
Scénario de référence ^{ab}	0,55	s.o.	495 349	891 349 ^c
Scénario alternatif ^d	0,55	s.o.	302 358	547 498 ^c
Pour atteindre les RCEI indiqués ci-dessous, le coût de location du dispositif Optune ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
				50 000 \$/AVG
				100 000 \$/AVG
				96 à 98 % selon le scénario
				87 à 92 % selon le scénario

GBM : glioblastome; Δ AVG : différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : différence de coût; Δ QALY : différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; RCUI : ratio coût-utilité incrémental.

- a Elle repose sur 1 000 itérations aléatoires de valeurs à partir de lois de probabilité spécifiques pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats (diminution du RCEI de 3 %). Par ailleurs, le scénario de référence, selon une approche déterministe, est de 904 448 \$/AVG.
- c La probabilité que le RCEI soit inférieur ou égal à 100 000 \$/AVG gagnée est nulle.
- d Scénario tenant compte d'une durée maximale de traitement de 24 mois telle qu'observée dans l'étude pivot EF-14.

Les résultats sur l'efficacité rapportés demeurent incertains, puisqu'ils reposent sur les données relatives à l'efficacité de l'étude EF-14, lesquelles ont été estimées chez un sous-groupe de patients qui avaient un meilleur pronostic selon les membres du comité consultatif. Les résultats sont par ailleurs tributaires d'une bonne transposabilité de l'offre de service dispensée selon l'étude pivot à celle offerte en contexte réel de soins au Québec. Comme mentionné précédemment, les membres du comité consultatif ont souligné une incertitude quant à la capacité du fabricant à déployer rapidement une offre de service complète. L'ampleur des coûts liés à l'utilisation des ressources en santé engendrés par le dispositif est par ailleurs incertaine, une sollicitation accrue des cliniciens pouvant notamment être attendue aux premières semaines d'utilisation (section [Assistance technique provinciale](#)). De plus, comme le dispositif Optune^{MC} est distribué en location mensuelle, une durée de traitement plus longue que celle modélisée pourrait engendrer une augmentation importante du ratio d'efficacité.

7.2 Impact budgétaire

7.2.1 Description de l'analyse

Une analyse d'impact budgétaire visant la couverture publique du dispositif Optune^{MC} pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un GBM à la suite de la résection chirurgicale et de la radiothérapie et chimiothérapie a été soumise par le fabricant. Les coûts y sont projetés sur un horizon temporel de 5 ans, selon la perspective du système de soins de santé. L'analyse du fabricant repose principalement sur des données épidémiologiques et des postulats provenant de la documentation scientifique ou découlant de l'opinion d'experts. Elle est décrite à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

Bien que la structure de l'analyse soumise par le fabricant permette d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la couverture publique du dispositif Optune^{MC}, les hypothèses épidémiologiques qui y sont considérées proviennent de la littérature internationale, ce qui limite leur transposabilité au contexte québécois. Par conséquent, l'INESSS a privilégié de réaliser son analyse en recourant à l'usage des données de facturation de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

Le [tableau 3](#) présente les principales hypothèses de l'analyse réalisée par l'INESSS. Les principaux paramètres de cette analyse sont les suivants.

Population admissible – Les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période s'échelonnant de 2017 à 2022⁹ ont été employées afin de projeter le nombre annuel de patients qui amorceraient un traitement de première intention avec le TMZ au cours des 5 prochaines années. À partir des données de PharmaStat^{LLC} pour 2022, ces statistiques ont été ajustées à la hausse afin de tenir compte des patients qui utiliseraient le TMZ couvert par un régime privé d'assurance médicaments. De plus, les statistiques ont été ajustées à la baisse, en concordance avec l'avis des membres du comité consultatif, afin de cibler la population cliniquement admissible au dispositif, conservant ainsi 60 % des patients.

Parts de marché du dispositif – L'INESSS a estimé les parts de marché du dispositif Optune^{MC} selon l'hypothèse que celles-ci augmenteraient en fonction de l'acceptation et de l'engouement accru associés au dispositif. L'analyse retient ainsi des parts de marché débutant à 14 % à l'an 1, et s'élevant à 52 % à l'an 5. La part de marché maximale, atteinte à la 5^e année, correspond à la médiane des taux d'acceptabilité rapportés dans la littérature repérée (de 36 à 68 %).

Coûts des traitements – Les coûts d'acquisition et de location des ont été estimés à partir du modèle économique (section [Efficience](#)) et sont ainsi basés sur les données relatives à la survie sans progression avec et sans le dispositif. Dans un scénario alternatif, les coûts liés à la location du dispositif Optune^{MC} ont été calculés en retenant la durée maximale de traitement de l'étude EF-14, soit 24 mois.

Coûts liés aux ressources en santé – L'INESSS anticipe que des ressources supplémentaires pour coordonner la mise en place de cette nouvelle option de traitement doivent être prévues. Des coûts liés à l'ajout de ressources humaines additionnelles – équivalent temps complet (ETC) – ont ainsi été considérés dans l'analyse. La méthode d'estimation de ces coûts est décrite à l'annexe L du document *Annexes complémentaires*. Brièvement, ceux-ci ont été estimés en tenant compte de l'ajout de 5 ETC dans les établissements de santé québécois, qui pourraient être consacrés à la planification et la mise en place du dispositif dans le réseau de la santé et des services sociaux, ainsi qu'à la coordination et au suivi entre les parties – le fabricant, l'établissement, le patient, la famille

⁹ Le témozolomide a été transféré à la section régulière de la Liste des médicaments à partir de mars 2022. En conséquence, les statistiques de facturation employées sont les plus récentes permettant de cibler l'usage du témozolomide en première intention, précédant cette date.

et le proche aidant¹⁰. Cet ajout comporte une part décroissante d'heures consacrées à la l'implantation du dispositif Optune^{MC} sur l'horizon de 5 ans.

Tableau 3 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire élaborée par l'INESSS

Paramètre	Valeur
Population admissible au traitement	
Patients atteints d'un GBM et traités en première intention avec TMZ ^a	Sur 5 ans : 137, 147, 157, 166 et 176
Proportion de ces patients qui sont admissibles au traitement en raison de leur état de santé	60 %
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	57,3 %
Nombre annuel de patients nouvellement admissibles	143, 154, 164, 174 et 184
Marché et traitements comparateurs	
Parts de marché du dispositif Optune ^{MC}	Sur 5 ans : 14, 31, 39, 46 et 52 %
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout au TMZ
Coût des traitements et facteurs qui influent sur ce coût	
Intégration des patients à l'analyse	Progressivement
Coûts des ressources additionnelles requises dans le RSSS	5 ETC supplémentaires au coût unitaire de 93 544 \$/ETC
Durée du traitement par patient Dispositif Optune ^{MC} + TMZ Témozolomide	Selon les courbes de survie sans progression (maximum de 6 cycles pour le TMZ)
Coût moyen par personne traitée (par année) Dispositif Optune ^{MC} + TMZ Témozolomide	■ \$ (■ \$ Optune ^{MC} seul) 3 117 \$

ETC : équivalent temps complet; GBM : glioblastome; RSSS : réseau de la santé et des services sociaux; TMZ : témozolomide.
 a Ces nombres sont estimés à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Le témozolomide a été transféré à la section régulière de la Liste des médicaments à partir de mars 2022. En conséquence, les statistiques de facturation employées, ciblant les critères de remboursement en première intention auprès des patients âgés de 18 ans et plus, sont les plus récentes précédant cette date.

7.2.2 Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS sont présentés au [tableau 4](#). En considérant les hypothèses précitées, la couverture publique du dispositif Optune^{MC} engendrerait des coûts additionnels sur le budget des établissements de santé et de la RAMQ de ■ M\$ sur 5 ans selon l'hypothèse que 308 patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué seraient traités. Les analyses de sensibilité montrent que l'impact net lié à la couverture publique du dispositif Optune^{MC} pourrait varier de ■ à ■ M\$ sur 5 ans. Dans le scénario alternatif qui retient une durée maximale de traitement

¹⁰ Le coût moyen par ETC en services d'oncologie et d'hématologie (centre d'activité 7060) est estimé à 93 544 \$ (Rapport financier du MSSS, AS-471, <https://www.donneesquebec.ca/recherche/dataset/as-471-rapports-financiers-annuels-des-etablissements>).

avec le dispositif de 24 mois, la couverture publique du dispositif Optune^{MC} engendrerait des coûts additionnels de ■■■ M\$ sur 5 ans.

Tableau 4 Impact budgétaire du remboursement public du dispositif Optune^{MC} pour le traitement d'un GBM supratentorial chez les adultes en combinaison avec les thérapies standards

	An 1	An 2	An 3	An 4	An 5	Total
Impact brut						
RAMQ ^a	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Établissements						
Dispositif Optune ^{MC}	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Ressources (ETC)	467 719 \$	467 719 \$	467 719 \$	467 719 \$	467 719 \$	2 338 594 \$
TOTAL^a	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Nombre de personnes	20	60	96	129	163	308 ^b
Impact net						
RAMQ ^c	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Établissements						
Dispositif Optune ^{MC}	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Ressources (ETC)	467 719 \$	467 719 \$	467 719 \$	467 719 \$	467 719 \$	2 338 594 \$
TOTAL^c	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Analyses de sensibilité	Scénario inférieur ^d					■■■ \$
	Scénario supérieur ^e					■■■ \$
	Scénario alternatif					■■■ \$

RAMQ : régime d'assurance maladie du Québec; GBM : glioblastome; ETC : équivalent temps complet.

- a Les estimations brutes excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste liés au TMZ. À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement payés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires pourraient en payer une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance.
- b Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 5 ans.
- c Les estimations nettes incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant. La différence de coûts correspond à l'augmentation de la durée du traitement avec le TMZ pour les patients qui utilisent le dispositif Optune^{MC}, par rapport au standard de soins, estimée à partir des courbes de survie sans progression.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché réduites de 25 % (11, 23, 29, 35 et 39 %), d'une proportion réduite de personnes admissibles en raison de leur état de santé (40 %) et elles excluent les coûts des ressources humaines additionnelles au MSSS.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché augmentées de 25 % (18, 39, 49, 58 et 65 %), de l'ajout de 10 ETC et du fait que le traitement serait poursuivi après la progression de la maladie chez 33 % des patients.

Les parts de marché du dispositif Optune^{MC} sont empreintes d'incertitude, puisqu'elles dépendent notamment de la qualité de l'offre de service du fabricant, de la capacité organisationnelle du RSSS et de l'acceptabilité réelle par les patients. Bien que certains coûts liés à la mise en place du dispositif Optune^{MC} aient été intégrés dans l'analyse, l'ampleur de ceux-ci demeure imprécise. Par ailleurs, selon les membres du comité consultatif, l'utilisation du dispositif Optune^{MC} pourrait engendrer une augmentation des coûts liés aux ressources de santé nécessaires au suivi des patients (voir [Dimension organisationnelle](#)); ces coûts n'ayant pas été retenus dans l'analyse réalisée, les résultats rapportés pourraient être sous-estimés. Enfin, l'impact net lié à la couverture publique du dispositif Optune^{MC} pourrait être tributaire d'une durée de traitement supérieure à celle retenue, soit jusqu'à la récurrence de la maladie du patient, voire au-delà de celle-ci.

8 PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Ils servent d’assise à une délibération multidimensionnelle qui s’organise autour des cinq dimensions de l’évaluation [INESSS, 2021].

	Constats	Incertitudes
DIMENSION SOCIOCULTURELLE	<p>Devant le manque d’options, les patients atteints d’un GBM démontrent un engouement pour les innovations.</p> <p>Le dispositif Optune^{MC} a été visible dans les médias.</p> <p>Les travaux des agences d’évaluation présentent l’avantage clinique du dispositif Optune^{MC} et soulèvent plusieurs incertitudes, notamment à propos de l’efficacité du dispositif.</p> <p>Les sociétés savantes SNO, l’EANO, le NCCN et l’ANOCEF l’indiquent comme option en complément du traitement adjuvant par TMZ chez les patients adultes de moins de 70 ans nouvellement diagnostiqués. Il n’est pas recommandé en cas de récurrence.</p>	<p>Selon les membres du comité consultatif, jusqu’à 50 % des patients admissibles pourraient refuser de porter le dispositif Optune^{MC} pour des raisons comme l’aspect visuel ainsi que les exigences et inconvénients liés à son utilisation.</p>
DIMENSION POPULATIONNELLE	<p>L’incidence est d’environ 4,05 /100 000 personnes au Canada et l’âge médian au diagnostic est de 64 ans.</p> <p>La médiane de survie des patients atteints d’un GBM est de 8,1 mois.</p> <p>Selon les patients consultés, le GBM provoque des effets physiquement et cognitivement invalidants qui compromettent la qualité de vie et l’autonomie. La présence des proches aidants apparaît nécessaire selon la gravité des symptômes.</p> <p>Les options sont grandement limitées pour les patients nouvellement diagnostiqués et aucun standard de soins n’est prévu en cas de progression.</p> <p>Selon les membres du comité consultatif, les traitements actuels visent le maintien de la qualité de vie et non la guérison.</p> <p>90 % des patients auront une récurrence.</p> <p>Les patients consultés rapportent les nombreux effets indésirables des traitements actuels, qui compromettent leur qualité de vie.</p> <p>Il existe un besoin non comblé substantiel pour des traitements pouvant réduire le risque de</p>	<p>La présentation des glioblastomes est hétérogène et la proportion des différents sous-types de glioblastome dans la population n’est pas répertoriée.</p> <p>Il n’y a pas de caractéristique déterminée pour les patients « 'longs survivants »' (+ de 10 ans), et l’estimation de survie à ≥ 10 ans est incertaine pour cette population.</p> <p>Il est estimé qu’il y aurait environ 150 cas/année de GBM nouvellement diagnostiqué en fonction des données de 2019 du RQC et des membres du comité consultatif. Cette estimation pourrait varier selon l’année et les différents critères diagnostiques employés en ce moment.</p>

	Constats	Incertitudes
	<p>récidive et prolonger la vie des patients atteints d'un glioblastome multiforme.</p> <p>Selon les membres du comité consultatif et les patients consultés, l'aide médicale à mourir représente une avenue; certains y songent dès l'annonce du diagnostic.</p>	
DIMENSION CLINIQUE	<p>Les résultats cliniques s'appuient sur une étude de phase 3 à devis ouvert avec un risque de biais faible et 5 études complémentaires à l'étude pivot EF-14.</p> <p>Un traitement combinant le dispositif Optune^{MC} et le TMZ procure un avantage statistiquement et cliniquement significatif en termes de survie sans progression par rapport au TMZ seul.</p> <p>Le taux de survie à 5 ans est plus élevé pour les patients qui ont adhéré au traitement à plus de 50 %.</p> <p>L'ajout du dispositif Optune^{MC} au traitement par témozolomide n'est pas associé à une augmentation significative des taux d'événements indésirables systémiques comparativement au traitement par témozolomide seul.</p> <p>Les événements indésirables liés à Optune^{MC} les plus souvent rapportés sont des réactions cutanées localisées au site d'installation des électrodes et une irritation cutanée de légère à modérée.</p> <p>Les irritations cutanées étaient la seule conséquence d'une diminution significative de la qualité de vie avec l'intervention comparativement aux patients TMZ.</p> <p>75 % des patients ont utilisé le dispositif durant ≥ 18 heures par jour, ce qui signifie que le dispositif Optune^{MC} a une bonne tolérabilité.</p> <p>Les patients soulignent la présence essentielle d'un proche dans l'utilisation du dispositif Optune^{MC}.</p> <p>Pour les patients consultés, le dispositif représente l'espoir de prolonger la vie, de profiter de ses proches, ce qui en pallie les inconvénients et les exigences. Ils mentionnent s'habituer et s'adapter avec le temps.</p> <p>Selon les membres du comité consultatif, la population d'EF-14 représente 33 % de leurs patients. Ils estiment que les critères de l'étude devraient servir à établir l'admissibilité en contexte réel de soins.</p>	<p>La population de l'étude EF-14 n'est pas représentative de celle observée en clinique, particulièrement en raison du plus jeune âge des patients, de leur indice de performance KPS plus élevé et de la proportion d'individus présentant une méthylation <i>MGMT</i> plus grande qu'en clinique.</p> <p>Les analyses secondaires n'ont pas permis de déterminer une sous-population qui bénéficierait davantage du traitement.</p> <p>L'analyse post-hoc du suivi des patients traités avec le dispositif Optune^{MC} à la suite de la première récurrence compare plusieurs traitements de seconde ligne dont les plus fréquents ne correspondent pas au standard de soins du Québec.</p> <p>Les résultats sur la qualité de vie comportent des limites dues à un faible taux de réponse des patients aux questionnaires et parce qu'ils ont été observés chez une population utilisant un modèle plus gros, plus lourd et plus bruyant que le modèle actuellement disponible.</p> <p>Le nombre de patients qui auraient recours au traitement est incertain (acceptabilité, critères d'admissibilité).</p>

	Constats	Incertitudes
DIMENSION ORGANISATIONNELLE	<p>Le dispositif Optune^{MC} s'ajoute au parcours de traitement actuel avec le témozolomide.</p> <p>Des centres au Québec ont participé à l'étude clinique.</p> <p>Le fabricant propose une offre de service impliquant la location mensuelle du dispositif, les matrices de rechange, de la formation, un service de soutien ainsi que la collecte et le partage de données sur l'assiduité avec les professionnels de la santé.</p> <p>Les membres du comité consultatif estiment que la formation doit être offerte au personnel infirmier ciblé.</p> <p>Selon les membres du comité consultatif, l'offre de service du fabricant ne devrait pas se substituer au suivi prévu du patient par son équipe traitante.</p> <p>Les membres du comité consultatif estiment qu'il n'y aurait pas d'avantage à poursuivre le traitement à la suite de la première récurrence.</p> <p>Les membres du comité consultatif estiment que le dispositif ne devrait pas être recommandé aux personnes qui n'ont pas accès à un soutien de proximité.</p>	<p>Une incertitude demeure quant au niveau d'engagement réel des professionnels de la santé dans le suivi de l'utilisation du dispositif Optune^{MC} par leur patient.</p> <p>Le dispositif Optune^{MC} nécessite l'assistance d'une tierce personne pour la pose des matrices. La capacité de participation des ressources en santé est remise en question.</p> <p>La capacité du fabricant à déployer une offre de service rapide et complète est incertaine.</p> <p>Le modèle d'affaires par frais mensuels pour la location et la prise en charge du suivi proposé par le fabricant n'est pas usuel au Québec dans un contexte de remboursement public.</p> <p>Il existe une incertitude importante quant à l'insuffisance probable des ressources du réseau de la santé pour offrir aux patients un soutien permettant de reproduire les résultats de l'étude clinique en contexte réel de soins.</p> <p>Les critères d'arrêt optimaux du traitement avec le dispositif Optune^{MC} demeurent incertains (récurrences, adhésion, durée du traitement).</p>
DIMENSION ÉCONOMIQUE	<p>Le coût de location du dispositif Optune^{MC} est de ■ \$ par mois. Il s'ajoute au coût d'acquisition du TMZ.</p> <p>L'ajout du dispositif Optune^{MC} n'est pas efficient par rapport au standard de soins. Le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) moyen est évalué à 891 349 \$ par AVG.</p> <p>L'impact budgétaire net sur 5 ans est estimé à ■ \$ selon l'hypothèse que 308 patients seraient traités.</p>	<p>L'ampleur des coûts liés à l'utilisation des ressources de santé engendrée par le dispositif Optune^{MC} ainsi que les coûts liés à son implantation dans le réseau de la santé et des services sociaux québécois sont incertains.</p> <p>Les résultats sur l'efficacité sont empreints d'incertitude, car ils sont tributaires d'une bonne transposabilité de l'offre de service dispensée dans l'étude EF-14 à celle offerte en contexte réel de soins au Québec. En plus de l'incertitude quant à la capacité du fabricant à déployer rapidement une offre de service complète, la population québécoise diffère de la population de l'étude pivot.</p> <p>Les résultats sur l'efficacité et ceux concernant l'impact budgétaire sont particulièrement tributaires de la durée du traitement en raison de la modalité de paiement par location mensuelle.</p> <p>Les parts de marché du dispositif sont empreintes d'incertitude et directement liées à l'adoption de la technologie par les établissements de santé québécois.</p>

9 RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS DU COMITÉ PERMANENT - REMBOURSEMENT ET ACCÈS (CDP-RA)

En s'appuyant sur les savoirs pour chaque dimension de valeur et en tenant compte des incertitudes associées, les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès qui ont exercé leur droit de vote sont d'avis de ne pas recommander la couverture publique du dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome supratentoriel nouvellement diagnostiqué après une chirurgie de réduction maximale et l'achèvement de la radiothérapie avec et après la chimiothérapie d'entretien standard.

9.1 Motifs de la décision

Les membres reconnaissent le pronostic vital sombre du glioblastome et le besoin de santé important des patients atteints pour de nouvelles options thérapeutiques qui permettraient de réduire le risque de récurrence et de prolonger la vie.

À la lumière des données de l'étude pivot, les membres reconnaissent un caractère novateur et un avantage clinique au dispositif Optune^{MC}, particulièrement pour prolonger la survie globale.

Les membres soutiennent néanmoins que plusieurs incertitudes demeurent, notamment quant à la capacité de reproduire ces résultats en contexte réel de soins.

À cet égard, les membres soulignent que d'importantes conditions sont nécessaires à une implantation optimale qui permettrait de concrétiser les avantages attendus. Ces conditions impliquent :

- la capacité du fabricant à déployer une offre de service rapide et complète;
- des ressources du réseau permettant d'assurer un soutien et un suivi adéquats aux patients à l'échelle de la province;
- des mesures assurant la sécurité et la confidentialité des données sur la santé colligées par le dispositif.

Les membres sont par ailleurs d'avis qu'en raison des défis associés à l'implantation la capacité du système de santé québécois à satisfaire ces conditions demeure très incertaine.

À la lumière des analyses économiques effectuées, l'ajout du dispositif au standard de soins ne constitue pas une option de traitement efficiente au prix soumis. De plus, les membres jugent que les coûts associés à son utilisation sont élevés.

Bien que certains patients et proches déterminés puissent faire un usage optimal du dispositif, les membres émettent des réserves face aux exigences associées à l'utilisation du dispositif Optune^{MC} ainsi qu'à l'adhésion et à l'acceptabilité par les patients. Certains membres appuient la nécessité de la présence d'une tierce personne pour permettre, entre autres, la pose fréquente des matrices et ils soulignent le fardeau que le

traitement peut représenter. Ils demeurent de plus préoccupés par les enjeux d'iniquité d'accès qu'ils estiment importants pour ces personnes.

Finalement, selon les membres, la technologie ne serait pas encore assez mature et devrait ainsi être plutôt offerte dans un contexte de recherche. Certains rappellent que plusieurs études sont présentement en cours impliquant la collaboration de certains centres hospitaliers au Québec.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière de l'information disponible à ce jour et compte tenu de l'importance des incertitudes soulevées, l'INESSS estime qu'il ne serait pas juste et équitable d'offrir une couverture publique au dispositif Optune^{MC} pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome supratentorial nouvellement diagnostiqué après une chirurgie de réduction maximale et l'achèvement de la radiothérapie avec et après la chimiothérapie d'entretien standard.

L'INESSS pourrait réévaluer le dispositif Optune^{MC}, à la demande du MSSS, lorsque davantage d'information sera disponible, notamment des données en contexte réel de soins qui permettront de mieux répondre aux incertitudes et de mitiger les risques associés.

RÉFÉRENCES

- Akdeniz M, Yardımcı B, Kavukcu E. Ethical considerations at the end-of-life care. *SAGE Open Med* 2021;9:20503121211000918.
- Anthony P, McArdle S, McHugh M. Tumor Treating Fields: Adjuvant Treatment for High-grade Gliomas. *Seminars in oncology nursing* 2018;34(5):454-64.
- Ballo MT, Qualls KW, Michael LM, Sorenson JM, Baughman B, Karri-Wellikoff S, Pandey M. Determinants of tumor treating field usage in patients with primary glioblastoma: A single institutional experience. *Neuro-oncology Advances* 2022;4(1):vdac150.
- Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2016;18(8):1129-36.
- Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2015;121(2):359-64.
- Connock M, Auguste P, Dussart C, Guyotat J, Armoiry X. Cost-effectiveness of tumor-treating fields added to maintenance temozolomide in patients with glioblastoma: an updated evaluation using a partitioned survival model. *Journal of Neuro-Oncology* 2019;143(3):605-11.
- Davis FG, Smith TR, Gittleman HR, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma incidence rate trends in Canada and the United States compared with England, 1995-2015. *Neuro Oncol* 2020;22(2):301-2.
- Dominici M, Nichols KM, Levine AD, Rasko JE, Forte M, O'Donnell L, *et al.* Science, ethics and communication remain essential for the success of cell-based therapies. *Brain Circ* 2016;2(3):146-51.
- Easaw JC, Mason WP, Perry J, Laperrière N, Eisenstat DD, Del Maestro R, *et al.* Canadian Recommendations for the Treatment of Recurrent or Progressive Glioblastoma Multiforme. *Current Oncology* 2011;18(3):126-36.
- Edelstein K, Coate L, Massey C, Jewitt NC, Mason WP, Devins GM. Illness intrusiveness and subjective well-being in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2016;126(1):127-35.
- Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(45):iii-iv, ix-221.
- Ghandourh WA. Palliative care in cancer: managing patients' expectations. *J Med Radiat Sci* 2016;63(4):242-57.
- Glas M, Ballo MT, Bomzon Z, Urman N, Levi S, Lavy-Shahaf G, *et al.* The Impact of Tumor Treating Fields on Glioblastoma Progression Patterns. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2022;112(5):1269-78.

- Guzauskas GF, Pollom EL, Stieber VW, Wang BCM, Garrison LP, Jr. Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study. *Journal of Medical Economics* 2019;22(10):1006-13.
- Halasz LM et Mitin T. Tumor-treating fields answering the concern about quality of life. *JAMA Oncology* 2018;4(4):504-5.
- Imbach KJ, Patel A, Levine AD. Ethical Considerations in the Translation of CAR-T Cell Therapies. *Cell and Gene Therapy Insights* 2018;4(4):295-307.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des intervenants en santé et en services sociaux. Québec, Qc : INESSS; 2021.
Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.
- Jovčevska I. Genetic secrets of long-term glioblastoma survivors. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2018;
- Kesari S, Tran D, Read W, Ahluwalia M, Villano J, Toms S, *et al.* Tumor treating fields with second line treatment compared to second line treatment alone in patients at first recurrence of glioblastoma-a post hoc analysis of the EF-14 phase 3 clinical trial. *Neuro-Oncology* 2017;19(Supplement 6):vi13.
- Kinzel A, Ambrogi M, Varshaver M, Kirson ED. Tumor Treating Fields for Glioblastoma Treatment: Patient Satisfaction and Compliance With the Second-Generation Optune^R System. *Clinical Medicine Insights Oncology* 2019;13:1179554918825449.
- Linder B, Schiesl A, Voss M, Rodel F, Hehlhans S, Gullulu O, *et al.* Dexamethasone Treatment Limits Efficacy of Radiation, but Does Not Interfere With Glioma Cell Death Induced by Tumor Treating Fields. *Frontiers in Oncology* 2021;11:715031.
- Liu Y, Strawderman MS, Warren KT, Richardson M, Serventi JN, Mohile NA, *et al.* Clinical Efficacy of Tumor Treating Fields for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Anticancer Research* 2020;40(10):5801-6.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016;131(6):803-20.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-51.
- Madden DL. From a Patient Advocate's Perspective: Does Cancer Immunotherapy Represent a Paradigm Shift? *Curr Oncol Rep* 2018;20(1):8.
- Mason WP, Del Maestro R, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N, *et al.* Canadian Recommendations for the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Current Oncology* 2007;14(3):110-7.
- McConville P. Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. *Bioethics* 2017;31(9):711-5.

- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on Community-Based Solutions to Promote Health Equity in the United States. Dans : Baciu A, Negussie Y, Geller A, Weinstein JN, réd. *Communities in Action: Pathways to Health Equity*. Washington, DC : National Academies Press; 2017. v-vi.
- Onken J, Staub-Bartelt F, Vajkoczy P, Misch M. Acceptance and compliance of TTFIELDS treatment among high grade glioma patients. *Journal of Neuro-Oncology* 2018;139(1):177-84.
- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol* 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105.
- Pandey M, Xiu J, Mittal S, Zeng J, Saul M, Kesari S, *et al.* Molecular alterations associated with improved outcome in patients with glioblastoma treated with Tumor-Treating Fields. *Neuro-oncology Advances* 2022;4(1):vdac096.
- Poder TG, Carrier N, Kouakou CRC. Quebec Health-Related Quality-of-Life Population Norms Using the EQ-5D-5L: Decomposition by Sociodemographic Data and Health Problems. *Value Health* 2020;23(2):251-9.
- Ram Z, Kim CY, Hottinger AF, Idbaih A, Nicholas G, Zhu JJ. Efficacy and Safety of Tumor Treating Fields (TTFIELDS) in Elderly Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma: Subgroup Analysis of the Phase 3 EF-14 Clinical Trial. *Frontiers in Oncology* 2021;11:671972.
- Regev O, Merkin V, Blumenthal DT, Melamed I, Kaisman-Elbaz T. Tumor-Treating Fields for the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract* 2021;8(4):426-40.
- Registre québécois du cancer (RQC). Statistiques du Registre québécois du cancer [site Web]. Québec, Qc : Gouvernement du Québec; 2023. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer>.
- Schaff LR et Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *Jama* 2023;329(7):574-87.
- Ståhl P, Hensch I, Smits A, Rydenhag B, Ozanne A. Quality of life in patients with glioblastoma and their relatives. *Acta Neurologica Scandinavica* 2022;146(1):82-91.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019:l4898.
- Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, *et al.* Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005;352(10):987-96.
- 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):2306-16.

- 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 Oncology* 2018;4(4):495-504.
- 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. *Journal of Neuro-Oncology* 2019;141(2):467-73.
- Topfer LA et Farrah K. Alternating Electric Fields ("Tumour-Treating Fields") for the Treatment of Glioblastoma. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018;1652016.
- Tykocki T et Eltayeb M. Ten-year survival in glioblastoma. A systematic review. *J Clin Neurosci* 2018;54:7-13.
- Walker E, Liu J, Davis F, Climans S, Yuan Y. Brain Tumour Registry of Canada (BTRC) : Survival and Prevalence Report 2010–2017 [site Web]. BTRC; 2022. Disponible à : <https://braintumourregistry.ca/2022-survival-and-prevalence-report>.
- Walker E, Zakaria D, Yuan Y, Yasmin F, A. S, Davis F. Brain Tumour Registry of Canada (BTRC) : Incidence (2013-2017) and Mortality (2014-2018) Report [site Web]. BTRC; 2021. Disponible à : <https://braintumourregistry.ca/incidence-and-mortality-report/>.
- Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, *et al.* European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology* 2017;18(6):e315-e29.
- Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, *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):1073-113.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

