Regione Emilia-Romagna

CENTRO REGIONALE HTA DISPOSITIVI MEDICI

Centro Regionale HTA Dispositivi Medici

Valutazione HTA

Tumour treating fields (TTFields) per il trattamento di pazienti con nuova diagnosi o con recidiva di glioblastoma.

Tumour treating fields (TTFields) for the treatment of patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma.

Maggio 2025

Come citare questo documento: Centro Regionale HTA-DM Emilia-Romagna. Valutazione HTA "Tumour treating fields" per il trattamento dei pazienti con glioblastoma. Maggio 2025.

Versioni del documento

Tabella 1 - Versioni del documento

Numero Versione	Data	Modifiche
V1.0	31/03/2025	Prima versione, precedente a revisione esterna.
V2.0	23/05/2025	Seconda versione, successiva a revisione esterna.
V 2.1	06/06/2025	Seconda versione aggiornata con minime modifiche di editing

Gruppo di lavoro

Tabella 2 - Componenti del Gruppo di lavoro

Cognome Nome	Ruolo nel progetto	Ente di affiliazione
Barrella Miranda	Autore	Regione Emilia-Romagna
Bonvicini Laura	Autore	AUSL-IRCCS Reggio Emilia
Bottazzi Paolo	Autore	AUSL-IRCCS Reggio Emilia
Camerlingo Maria Domenica	Autore	Regione Emilia-Romagna
Di Lorenzo Danilo	Autore	Regione Emilia-Romagna
Giorgi Rossi Paolo	Autore	AUSL-IRCCS Reggio Emilia
Lauriola Matteo	Autore	AUSL Modena
Oppimitti Jennifer	Autore	IRCCS AOU di Bologna
Peghetti Angela	Autore	Regione Emilia-Romagna
Puccini Aurora	Autore	Regione Emilia-Romagna
Salvia Chiara	Autore	AUSL Modena
Sottili Sandra	Autore	Regione Emilia-Romagna
Venturelli Francesco	Autore	AUSL-IRCCS Reggio Emilia
Vicentini Massimo	Autore	AUSL-IRCCS Reggio Emilia
Nonino Francesco	Revisore interno	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna
Franceschi Enrico	Esperto esterno	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna
Longo Giuseppe	Esperto esterno; Revisore esterno	AOU Modena
Luciana Ballini	Revisore esterno	N/A
Emanuela Foglia	Revisore esterno	Università Carlo Cattaneo – LIUC

Tabella 3 - Stakeholders del progetto

Organizzazione	Ruolo nel progetto
Novocure®	**Azienda produttrice**
FAVO	**Associazione di pazienti**

Conflitto di interessi

Tutti i professionisti che hanno collaborato alla redazione del presente report hanno compilato il modulo di dichiarazione degli interessi, previsto per i componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia-Romagna. Tutti gli interessi dichiarati sono stati esaminati e, con riferimento ai componenti del Centro Regionale HTA-DM, che hanno partecipato ai lavori, la commissione preposta ha evidenziato l'assenza di interessi rilevanti.

Abbreviazioni

ADL = Activities daily Living

AE = Adverse Event

AESI = Adverse Events of Special Interest

ATRX = Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked

BIA = Budget Impact Analysis

CER = Cost Effectiveness Ratio

COI = Conflict of interest

CRDM = Commissione Regionale Dispositivi Medici

CUR = Problema di salute e uso corrente della tecnologia

CUR= Cost Utility Ratio

DWI = Diffusion Weighted Imaging

ECO = Impatto economico

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

EFF = Efficacy

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor

EUnetHTA = European Network for Health Technology Assessment

FDA = Food and Drug Administration

FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery

GMB = Glioblastoma multiforme

GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

HRQoL = Health-Related Quality of Life

HTA = Health Technology Assessment

HTA DM = Health Technology Assessment Dispositivi Medici

IADLs = Instrumental Activities of Daily Living (IADLs)

IARC = Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro

ICER = Incremental Cost Effectiveness Ratio

ICUR = Incremental Cost Utility Ratio

IDH = Isocitrate Dehydrogenase

IFU = Instructions for Use

JA EUnetHTa = Joint Action European Network for Health Technology Assessment

LG = Linea Guida

LLGG = Linee Guida

MGMT = O6-methylguanine DNA methyltransferase

MRI = Magnetic Resonance Imaging

ndGBM = Newly diagnosed glioblastoma

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità

ORG = Impatto organizzativo

OS = Sopravvivenza globale

PDTA = Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

PFS = Sopravvivenza libera da progressione

PICO = Population, intervention, comparator, outcome

PMA = Premarket Approval (FDA)

PPI = Patient and Public Involvement

PRISMA = Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QALYs = Quality Adjusted life years

RCT = Randomised Control Trial

RER = Regione Emilia-Romagna

RF-EMF = Campi elettromagnetici a radiofrequenza

rGBM = Recurrent glioblastoma

RoB 2 = Revised Cochrane Risk of Bias tool for randomised trials

ROBINS-I = Risk of Bias in Non-randomised Studies – of Interventions

RT = Radioterpaia

SAE = Serious Adverse Event

SAF = Safety

TEC = Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia

TERT = Telomerase Reverse Transcriptase

TMZ = Temozolomide

TTF = Tumour treating fields

WDAE = Withdrawals due to Adverse Events

WHO = World Health Organisation

INDICE

Versioni del documento 2
Gruppo di lavoro 2
Conflitto di interessi 3
Lista delle tabelle e figure 6
Sommario tecnico 8
Executive summary 10
Sommario non tecnico 12
PROTOCOLLO DEL PROGETTO DI VALUTAZIONE HTA (SCOPE) 13
Versione del protocollo 13
Struttura del progetto 13
Piano di comunicazione e collaborazione 17
CAPITOLO 1 – PROBLEMA DI SALUTE E PRATICA CLINICA ATTUALE (CUR) 18
CAPITOLO 2 – DESCRIZIONE E CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA. (TEC) 28
CAPITOLO 3 – SICUREZZA ED EFFICACIA CLINICA (SAF, EFF) 35
Risultati 37
Conclusioni 58
CAPITOLO 4 – COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO) 64
CAPITOLO 5 – ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG) 77
BIBLIOGRAFIA 82
APPENDICE 1. REVISIONE LETTERATURA PER CAPITOLO 3 (SAF, EFF) 86
APPENDICE 2. INHATA CHECKLIST (INAHTA 2014) 98
APPENDICE 3. VALUTAZIONE QUALITÀ DEGLI STUDI INCLUSI NEL CAPITOLO 3 (SAF, EFF) 100
APPENDICE 4. ELEMENTI DI VALUTAZIONE PER DOMINIO 105

Lista delle tabelle e figure

Tabella 1 - Versioni del documento 2
Tabella 2 - Componenti del Gruppo di lavoro 2
Tabella 3 - Stakeholders del progetto 2
Tabella 4 - Versioni del protocollo di Valutazione 13
Tabella 5 - Primo quesito di ricerca descritto secondo il framework PICO 15
Tabella 6 - Secondo quesito di ricerca riportato secondo il framework PICO 16
Tabella 7 - Raccomandazioni sull'utilizzo di Tumor treating fields (TTF) 24
Tabella 8 - Tassi standardizzati di incidenza di Glioblastoma multiforme in Regione Emilia-Romagna 26
Tabella 9 - Sopravvivenza osservata nei pazienti in trattamento con Optune Gio più TMZ Vs solo TMZ 32
Tabella 10 - Pazienti vivi dopo 2 anni dall'inizio del trattamento con Optune Gio più TMZ vs solo TMZ 32
Tabella 11 - Tecnologie in fase di sviluppo 33
Tabella 12 - Fonti, strategie e risultati della ricerca di segnalazioni di incidente 36
Tabella 13 - Caratteristiche del trial EF-14 (pazienti con nuova diagnosi di Glioblastoma multiforme) 41
Tabella 14 - Caratteristiche del trial EF-11 (pazienti con recidiva di Glioblastoma multiforme) 42
Tabella 15 - Caratteristiche degli studi comparativi non randomizzati inclusi 43
Tabella 16 - Risultati di efficacia da studi randomizzati 49
Tabella 17 - Risultati di efficacia da studi comparativi non randomizzati (P: GBM di nuova diagnosi) 50
Tabella 18 -Compliance e drop out dovuto a non aderenza negli RCT inclusi 52
Tabella 19 - Compliance e drop out dovuto a non aderenza negli studi comparativi non randomizzati inclusi (P: GBM di nuova diagnosi) 53
Tabella 20 - Risultati di sicurezza da RCT inclusi 54
Tabella 21 - Risultati sicurezza da studi comparativi non randomizzati inclusi (P: GBM di nuova diagnosi) . 55
Tabella 22 - Eventi avversi registrati sulla Banca Dati MAUDE dell'FDA tra gennaio 2011 e marzo 2025 56
Tabella 23 - Trial in corso 57
Tabella 24 - Summary of findings table 60
Tabella 25 - Summary of findings table 62
Tabella 26 - Parametri per l'analisi di Costo Efficacia e Costo Utilità 66
Tabella 27 - Valutazione economica (CER e ICER) 66
Tabella 28 - Pazienti eleggibili per L'Emilia-Romagna 67
Tabella 29 - BIA Scenari ipotizzati 68
Tabella 30 - Scenario 1 68
Tabella 31 - Scenario 2 68
Tabella 32- Scenario 3 68
Tabella 33 - BIA Confronto tra gli scenari 69
Tabella 34 - Valutazione economica (CUR e ICUR) 70
Tabella 35 - BIA Scenari ipotizzati 71
Tabella 36 - Scenario 1 71
Tabella 37 - Scenario 2 71
Tabella 38 - Scenario 3 71
Tabella 39 - BIA Confronto tra gli scenari 72
Tabella 40 - Percorso con visite ed esami GBM nuova diagnosi e recidiva 78
Tabella 41 - Fonti informative per la ricerca di letteratura secondaria 86
Tabella 42 - Strategia di ricerca per revisione della letteratura secondaria 87

Tabella 43 - Strategia di ricerca per aggiornamento della revisione di letteratura secondaria 89
Tabella 44 - Strategia di aggiornamento della ricerca per studi primari su esiti di sicurezza 92
Tabella 45 - Strategia di aggiornamento della ricerca per studi primari su esiti di efficacia..... 93
Tabella 46 - Strategia di ricerca per studi in corso 97

Figura 1 - Percorso di trattamento standard del Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi 21
Figura 2 - Percorso terapeutico del paziente con GBM di nuova diagnosi e ricorrente. 22
Figura 3 - Trend di incidenza di Glioblastoma multiforme in Regione Emilia-Romagna 26
Figura 4 - Sopravvivenza netta in soggetti affetti da Glioblastoma multiforme in Emilia-Romagna. 27
Figura 5 - Kit di trattamento Optune Gio..... 29
Figura 6 - Percorso terapeutico del paziente con GBM di nuova diagnosi con tecnologia TTFields..... 79
Figura 7 - PRISMA flowchart del processo di selezione delle revisioni sistematiche 90
Figura 8 - PRISMA flowchart del processo di selezione degli studi primari su esiti di sicurezza 94
Figura 9 - PRISMA flowchart del processo di selezione degli studi primari su esiti di efficacia 95
Figura 10 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito Sopravvivenza globale (OS) 100
Figura 11 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito Sopravvivenza libera da progressione (PFS) 101
Figura 12 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito qualità della vita (HRQoL) 101
Figura 13 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito eventi avversi severi (SAE) 102
Figura 14 - Risk of Bias studi comparativi non randomizzati inclusi – Esito OS 103
Figura 15 - Risk of Bias studi comparativi non randomizzati inclusi – Esito PFS 104

SOMMARIO

Sommario tecnico

Introduzione
Il glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore cerebrale primario più frequente e aggressivo negli adulti, con una sopravvivenza mediana stimata di circa 14–18 mesi. Il trattamento standard del GBM include chirurgia, chemioradioterapia adiuvanti e chemioterapia di mantenimento con temozolomide (TMZ). I *Tumour Treating Fields* (TTF, Optune®) rappresentano una tecnologia attualmente proposta in combinazione a Temolozamide (TMZ) nella fase di mantenimento per il trattamento di pazienti con nuova diagnosi e da sola o in combinazione con chemioterapia di seconda linea per il trattamento di pazienti con recidiva o progressione di GBM. In Emilia-Romagna vengono diagnosticati 200 casi di GBM all'anno, con un tasso standardizzato di incidenza di 5 per 100.000 abitanti e un tasso di sopravvivenza del 49% ad 1 anno dalla diagnosi e del 5% a 5 anni.

Obiettivi
Valutare l'efficacia clinica, la sicurezza, l'impatto economico ed organizzativo dell'introduzione dei *Tumour Treating Fields* (Optune®) per il trattamento di:

- pazienti adulti con nuova diagnosi di GBM fino alla prima progressione;
- pazienti adulti con recidiva o progressione di GBM

Metodi
La valutazione ha incluso 6 domini previsti dal Core Model EUnetHTA 3.0. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura aggiornando a marzo 2025 la ricerca condotta in aprile 2023 nell'ambito di una precedente valutazione HTA con medesimi quesiti di politica sanitaria. L'aggiornamento della letteratura ha identificato 4 studi comparativi non randomizzati che si sono aggiunti ai 2 RCT e a 2 studi comparativi non randomizzati già inseriti nella precedente valutazione HTA. E' stata condotta una valutazione economica completa (costo-efficacia, costo-utilità) basata su sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS), stime di quality-adjusted life years (QALY) e costi.
È stata inoltre realizzata una Budget Impact Analysis a 3 anni, considerando un costo mensile di €21.840,00 (IVA compresa) per il dispositivo Optune Gio®, informata da dati del Registro tumori regionale. Sono stati sviluppati modelli alternativi basati su diverse ipotesi di utilizzo clinico ed economico.

Risultati

- **Efficacia clinica e sicurezza comparative in pazienti con nuova diagnosi di GBM**: Le evidenze si basano principalmente sui risultati di un trial clinico randomizzato (EF-14). Il trial EF-14 ha confrontato la terapia di mantenimento con TTF+TMZ rispetto alla terapia di mantenimento con sola TMZ, riportando stime di efficacia per OS (HR 0,63 IC95% 0,53-0,76), per PFS (HR 0,63 IC95% 0,52-0,76) e stime di sicurezza in termini di occorrenza di 1 o più eventi avversi severi (RR 1,10, IC95% 0,92-1,31). Tenendo conto dei risultati del trial EF-14 e del relativo grado di certezza delle evidenze si può concludere che, nel trattamento di pazienti con nuova diagnosi di GBM, l'utilizzo di TTF in aggiunta a TMZ rispetto alla sola TMZ di mantenimento potrebbe risultare efficace in termini di aumento della sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione (certezza delle evidenze bassa). L'effetto sulla qualità della vita del paziente viene stimato come minimo o nullo ma permane un elevato grado di incertezza della stima (certezza delle evidenze molto bassa). In termini di sicurezza, l'utilizzo

di TTF in aggiunta a TMZ rispetto alla sola TMZ di mantenimento potrebbe avere un effetto minimo o nullo sulla frequenza di eventi avversi gravi (certezza delle evidenze bassa).

- **Efficacia clinica e sicurezza comparative in pazienti con recidiva o progressione di GBM**: Le evidenze si basano principalmente sui risultati di un trial clinico randomizzato (EF-11). Il trial EF-11 ha confrontato la terapia con solo TTF rispetto alla chemioterapia di seconda linea, riportando stime di efficacia per OS (HR 0,86 IC95% 0,66-1,12), per PFS (HR 0,81 IC95% 0,60-1,09) e stime di sicurezza in termini di occorrenza di 1 o più eventi avversi severi (RR 0,37, IC95% 0,16-0,86). Tenendo conto dei risultati del trial EF-11 e del relativo grado di certezza delle evidenze si può concludere che, nei pazienti con recidiva o progressione di GBM, il trattamento con TTF da solo rispetto alla chemioterapia di seconda linea potrebbe risultare in una differenza minima o nulla in termini di sopravvivenza globale, di sopravvivenza libera da progressione e di impatto sulla qualità della vita, ma permane un elevato grado di incertezza delle stime (certezza delle evidenze molto bassa). In termini di sicurezza, il trattamento con TTF da solo potrebbe comportare un minor numero di eventi avversi gravi rispetto al trattamento con sola chemioterapia di seconda linea (certezza delle evidenze molto bassa).
- **Eventi avversi e segnalazioni di dispositivo-vigilanza**: Gli eventi avversi riportati con maggior frequenza dagli utilizzatori di TTF sono lesioni cutanee (eritema, ulcerazioni, dermatite) in sede di applicazione del dispositivo. Le segnalazioni di incidente più frequenti emerse dalle banche dati di dispositivo-vigilanza sono relative ad irritazione cutanea, seguite da mal di testa, cadute, disordini neurologici e crisi epilettiche.
- **Accettabilità:** Il trattamento richiede un'elevata compliance per garantirne l'efficacia e deve essere effettuato per ≥18 ore al giorno. I dati di letteratura indicano compliance ed accettabilità variabili, sia da parte di pazienti che dei professionisti. In letteratura non sono disponibili dati di accettabilità relativi al contesto italiano.
- **Valutazione economica di costo-efficacia e costo-utilità**: L'analisi ha evidenziato un rapporto costo-efficacia e costo utilità non favorevole rispetto agli standard regionali e nazionali.
- **Budget Impact**: L'incremento complessivo stimato della spesa sanitaria regionale, considerando diversi scenari di utilizzo, varia **da €32.422.499,65 a €78.435.431,80** (IVA compresa) su un orizzonte di tre anni.
- **Aspetti etico-sociali**: Sono state identificate criticità legate all'equità di accesso, alla gestione assistenziale domiciliare e all'elevato carico economico per il Servizio Sanitario.

EXECUTIVE SUMMARY

Background

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumour in adults, with an estimated median overall survival of approximately 14–18 months. Standard treatment for GBM includes surgery, adjuvant chemoradiotherapy and maintenance chemotherapy with temozolomide (TMZ). Tumour Treating Fields (TTF, Optune®) is a technology currently proposed in combination with TMZ in the maintenance phase for the treatment of newly diagnosed patients. The use of TTF is also proposed alone or in combination with second-line chemotherapy for the treatment of patients with recurrent or progressive GBM. In Emilia-Romagna, 200 cases of GBM are diagnosed each year, with a standardised incidence rate of 5 per 100,000 inhabitants and a survival rate of 49% at 1 year after diagnosis and 5% at 5 years.

Aims

To assess the clinical efficacy, safety, economic and organisational impact of introducing Tumour Treating Fields (Optune®) for the treatment of:

- adult patients with newly diagnosed GBM until first progression;
- adult patients with recurrent or progressive GBM.

Methods

The assessment included six domains covered by the EUnetHTA 3.0 Core Model. A systematic review of the literature was conducted, updating the research carried out in April 2023 as part of a previous HTA assessment with the same health policy questions to March 2025. The literature update identified four non-randomised comparative studies, which were added to the two RCTs and two non-randomised comparative studies already included in the previous HTA assessment.

A full economic evaluation (cost-effectiveness, cost-utility) was conducted based on overall survival (OS), progression-free survival (PFS), quality-adjusted life year (QALY) estimates, and costs.

A 3-year Budget Impact Analysis was also carried out, considering a monthly cost of €21,840.00 (including VAT) for the Optune Gio® device, based on data from the regional cancer registry. Alternative models were developed based on different clinical and economic use assumptions.

Results

- **Comparative clinical efficacy and safety in patients with newly diagnosed GBM:** The evidence is based mainly on the results of a randomised clinical trial (EF-14). The EF-14 trial compared maintenance therapy with TTF+TMZ to maintenance therapy with TMZ alone, reporting efficacy estimates for OS (HR 0.63, 95% CI 0.53-0.76), for PFS (HR 0.63, 95% CI 0.52-0.76) and safety estimates in terms of the occurrence of 1 or more severe adverse events (RR 1.10, 95% CI 0.92-1.31). Taking into account the results of the EF-14 trial and the relative certainty of the evidence, it can be concluded that, in the treatment of patients with newly diagnosed GBM, the use of TTF in addition to TMZ compared to maintenance TMZ alone may (possibly) be effective in terms of increasing overall survival and progression-free survival (low certainty of evidence). The effect on patient quality of life is estimated to be minimal or negligible, but the evidence is very uncertain (very low certainty of evidence). In terms of safety, the use of TTF in addition to TMZ compared to maintenance TMZ alone may (possibly) have a minimal or no effect on the frequency of serious adverse events (low certainty of evidence).

- **Comparative clinical efficacy and safety in patients with recurrent or progressive GBM:** The evidence is based mainly on the results of a randomised clinical trial (EF-11). The EF-11 trial compared TTF therapy alone with second-line chemotherapy, reporting efficacy estimates for OS (HR 0.86, 95% CI 0.66-1.12), for PFS (HR 0.81, 95% CI 0.60-1.09) and safety estimates in terms of the occurrence of 1 or more severe adverse events (RR 0.37, 95% CI 0.16-0.86). Taking into account the results of the EF-11 trial and the relative certainty of the evidence, it can be concluded that, in patients with recurrent or progressive GBM, treatment with TTF alone compared with second-line chemotherapy may result in little or no difference in terms of overall survival, progression-free survival and impact on quality of life, but the evidence is very uncertain (very low certainty of evidence). In terms of safety, treatment with TTF alone may result in fewer serious adverse events than treatment with second-line chemotherapy alone (very low certainty of evidence).
- **Adverse events and medical device vigilance reports:** The most frequently reported adverse events by TTF users are skin lesions (erythema, ulcerations, dermatitis) at the site of application of the device. The most frequent incident reports emerging from medical device vigilance databases relate to skin irritation, followed by headaches, falls, neurological disorders and epileptic seizures.
- **Acceptability:** The treatment requires high compliance to ensure its effectiveness and must be carried out for ≥18 hours per day. The literature indicates variable compliance and acceptability, both on the part of patients and professionals. No data on acceptability in an Italian context was found.
- **Economic evaluation of cost-effectiveness and cost-utility:** The analysis showed that the cost-effectiveness and cost-utility ratios were unfavourable compared to regional and national standards.
- **Budget Impact**: The estimated total increase in regional healthcare expenditure, considering various usage scenarios, ranges from €32,422,499 to €78,435,431 (including VAT) over a three-year period.
- **Ethical and social aspects:** Critical issues have been identified relating to equity in access, home care management and the high economic burden on the healthcare system.

Sommario non tecnico

l glioblastoma multiforme è il tumore cerebrale maligno più frequente e aggressivo negli adulti. Nonostante i trattamenti attualmente disponibili – come la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia – la sopravvivenza media dopo la diagnosi è compresa tra i 14 e i 18 mesi. In questo contesto, è in corso una continua ricerca di nuove terapie che possano offrire migliori prospettive per i pazienti.

Una delle tecnologie proposte è Optune, un dispositivo medico indossabile che genera deboli campi elettrici (Tumour Treating Fields – TTFields) con l'obiettivo di ostacolare la crescita delle cellule tumorali. Il dispositivo si utilizza posizionandolo direttamente sul cuoio capelluto e va indossato per almeno 18 ore al giorno. È stato studiato sia in combinazione con la chemioterapia nei pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma, sia come trattamento singolo nei pazienti con recidiva.

Questa valutazione HTA ha analizzato le prove scientifiche disponibili sull'efficacia e la sicurezza del dispositivo, il suo impatto sulla qualità della vita dei pazienti, i costi per il sistema sanitario e le implicazioni organizzative.

Nei pazienti con nuova diagnosi, l'aggiunta di Optune alla chemioterapia di mantenimento potrebbe portare ad un aumento della sopravvivenza. Tuttavia, le evidenze a supporto sono limitate e non documentano miglioramenti significativi nella qualità della vita. Nei pazienti con malattia recidivante, non si osservano benefici clinici rilevanti rispetto alle terapie attualmente in uso.

L'uso di Optune richiede un'elevata aderenza e un impegno quotidiano costante. Inoltre, il costo è molto elevato, 21.840,00 euro al mese per paziente (IVA inclusa), con un impatto complessivo sul bilancio del sistema sanitario regionale che, secondo le stime, potrebbe variare da 32 a 78 milioni di euro in tre anni.

Infine, sono emerse criticità anche sul piano organizzativo e sociale, legate alla gestione domiciliare del dispositivo e al rischio di disuguaglianze nell'accesso.

PROTOCOLLO DEL PROGETTO DI VALUTAZIONE HTA (SCOPE)

Versione del protocollo

Tabella 4 - Versioni del protocollo di Valutazione

Numero Versione	Data	Modifiche
V1.0	07/02/2025	Prima versione. Stesura PICO e metodi che comprende commenti esperti esterni.
V2.0	23/05/2025	Seconda versione, successiva a revisione esterna. Modifiche di editing e integrazione dettagli sul paragrafo "Collaborazione con esperti, pazienti e stakeholder"
V2.1	06/05/2025	Seconda versione aggiornata con minime modifiche di editing.

Struttura del progetto

Razionale

Questo progetto ha l'obiettivo di produrre una valutazione HTA della tecnologia sanitaria oggetto di analisi, con particolare riferimento al contesto della Regione Emilia-Romagna. La finalità ultima è supportare la governance dei dispositivi medici regionale, informando le decisioni della Commissione Regionale Dispositivi Medici (CRDM) della Regione Emilia-Romagna.

In particolare, la valutazione mira a fornire alla CRDM evidenze aggiornate sull'efficacia, la sicurezza, l'impatto economico e organizzativo dell'utilizzo dei Tumour Treating Fields (TTFields) nel trattamento di pazienti adulti con glioblastoma, sia in fase di nuova diagnosi che in caso di recidiva.

La richiesta di questa valutazione è stata formalmente avanzata al Centro Regionale HTA dai componenti della CRDM, nell'ambito delle attività previste per il governo dell'innovazione in sanità.

Metodi e Scopo

Metodi

La metodologia adottata per questa valutazione HTA si basa sui documenti prodotti nell'ambito della Joint Action EUnetHTA e sui successivi adattamenti previsti dal programma nazionale di attuazione del Regolamento Europeo HTA e dal Piano Nazionale HTA Dispositivi Medici.

Per la raccolta, la sintesi e il reporting delle evidenze relative all'efficacia e alla sicurezza, nonché per la valutazione della certezza complessiva delle prove, si è fatto riferimento al Cochrane Handbook (Higgins, 2024) e al metodo GRADE (Schünemann, 2013). I dettagli metodologici specifici per ciascun dominio sono descritti all'interno dei relativi capitoli, mentre le procedure adottate per la sintesi delle evidenze su efficacia e sicurezza sono ulteriormente approfondite nelle Appendici 1–3.

La struttura della valutazione si basa sul Core Model EUnetHTA 3.0 (Kristensen, 2017), all'interno del quale sono stati selezionati i seguenti domini:

- CUR – Descrizione del problema di salute e uso attuale della tecnologia
- TEC – Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia
- SAF – Sicurezza
- EFF – Efficacia clinica
- ORG – Impatto organizzativo

- ECO – Impatto economico

Per ciascun dominio sono stati individuati i quesiti specifici tra quelli previsti dal modello EUnetHTA, utilizzati come guida per l'analisi e la discussione dei risultati. L'elenco completo dei quesiti clinici considerati, con i relativi codici identificativi, è disponibile in Appendice 4.

Scopo

La presente valutazione HTA è stata progettata per rispondere a due quesiti di rilevanza per la politica sanitaria, relativi all'impiego della tecnologia TTFields nel trattamento del glioblastoma multiforme (GBM) nel contesto italiano.

Il primo quesito riguarda i pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma:

- Quali sono l'efficacia clinica, la sicurezza, l'impatto economico e l'impatto organizzativo dell'utilizzo di TTFields (TTF) in combinazione con la chemioterapia di mantenimento con Temozolomide (TMZ), rispetto alla sola chemioterapia di mantenimento?

Il secondo quesito riguarda i pazienti con recidiva o progressione della malattia:

- Quali sono l'efficacia clinica, la sicurezza, l'impatto economico e organizzativo del trattamento con TTF, somministrato da solo o in combinazione con una terapia di seconda linea, rispetto alla sola terapia di seconda linea?

Per una maggiore precisione nell'indirizzare la valutazione, entrambi i quesiti sono stati formalizzati secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Comparatore, Esiti), come riportato nelle Tabelle 5 e 6.

Tabella 5 - Primo quesito di ricerca descritto secondo il framework PICO

Descrizione	Scopo progetto
Popolazione	Adulti con nuova diagnosi di Glioblastoma Multiforme (GBM) sopratentoriale istologicamente confermata, sottoposti a chirurgia di debulking e a ciclo completo di radioterapia. Patologia Target: Glioblastoma multiforme. (Disease: ICD-10: C71; ICD-9-CM: 191; ICD-O: M9440/3; OMIM: 137800; MeSH: D005909) Popolazione target: Adulti (età ≥18 anni) Uso della tecnologia: trattamento (prima o seconda linea). Sottogruppi: Mutazioni IDH (Astrocitoma Grado 4 dal 2021); Metilazione MGMT; età >70 anni.
Intervento	TTFields somministrati attraverso OPTUNE™ in combinazione con chemioterapia di mantenimento (Optune™ con TMZ)). (*add on*)
Comparatore	Chemioterapia standard di mantenimento temozolomide (TMZ))
Esiti	Efficacia: • Sopravvivenza globale (continua, tassi ad 1 e 2 anni) • Sopravvivenza libera da progressione (continua, tassi a 6 mesi) • Karnofsky Performance Status • Morbidità (Funzioni cognitive, Dolore, Prurito cutaneo, Debolezza alle gambe, ADL, IADL, Convulsioni; Sintomi neurologici) • Qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e aspetti psicosociali (Stato di salute generale, funzionamento fisico, emotivo, cognitivo e sociale, valutato con scale validate) • • Risposta radiologica Sicurezza: • Eventi avversi (AEs, SAEs, WDAEs, AESIs, Mortalità) Accettabilità: • Aderenza al trattamento; Grado di aderenza (ore di utilizzo al giorno); Drop-out dovuto alla non aderenza.
Disegno di studio	Efficacia: RCT (in assenza di RCT di elevata qualità, studi comparativi non randomizzati). Sicurezza: RCT, Studi comparativi non randomizzati. Per esiti di sicurezza verranno considerate anche fonti informative da database di dispositivo vigilanza regionali, nazionali e internazionali. Accettabilità: Studi inclusi per efficacia e sicurezza. In assenza di evidenze da studi inclusi, potranno essere inclusi studi non comparativi.

Tabella 6 - Secondo quesito di ricerca riportato secondo il framework PICO

Descrizione	Scopo progetto
Popolazione	Adulti con recidiva di Glioblastoma Multiforme (GBM) in sede sopratentoriale, istologicamente o radiologicamente confermata. Patologia Target: Glioblastoma multiforme. (Disease: ICD-10: C71; ICD-9-CM: 191; ICD-O: M9440/3; OMIM: 137800; MeSH: D005909) Popolazione target: Adulti (età ≥18 anni) Uso della tecnologia: trattamento (seconda linea). Sottogruppi: Mutazioni IDH (Astrocitoma Grado 4 dal 2021); Metilazione MGMT; età >70 anni.
Intervento	TTFields somministrati attraverso OPTUNE ™ in aggiunta a terapia medica standard o in monoterapia dopo terapia medica standard.
Comparatore	Terapia medica standard. (In RER, nitrosurea o regorafenib)
Esiti	Efficacia: • Sopravvivenza globale (continua, tassi ad 1 e 2 anni) • Sopravvivenza libera da progressione (continua, tassi a 6 mesi) • Karnofsky Performance Status • Morbidità (Funzioni cognitive, Dolore, Prurito cutaneo, Debolezza alle gambe, ADL, IADL, Convulsioni; Sintomi neurologici) • Qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e aspetti psicosociali (Stato di salute generale, funzionamento fisico, emotivo, cognitivo e sociale, valutato con scale validate) • • Risposta radiologica Sicurezza: • Eventi avversi (AEs, SAEs, WDAEs, AESIs, Mortalità) Accettabilità: • Aderenza al trattamento; Grado di aderenza (ore di utilizzo al giorno); Drop-out dovuto alla non aderenza.
Disegno di studio	Efficacia: RCT (in assenza di RCT di elevata qualità, studi comparativi non randomizzati). Sicurezza: RCT, Studi comparativi non randomizzati. Per esiti di sicurezza verranno considerate anche fonti informative da database di dispositivo vigilanza. Accettabilità: Studi inclusi per efficacia e sicurezza. In assenza di evidenze da studi inclusi, potranno essere inclusi studi non comparativi.

Piano di comunicazione e collaborazione

Piano di pubblicazione

Il report finale della valutazione è pubblicamente disponibile sul portale Salute Emilia-Romagna (SalutER), nella sezione dedicata ai Dispositivi Medici.

Collaborazione con esperti, pazienti e stakeholder

Collaborazione con esperti clinici

Durante la fase di definizione del PICO, è stato organizzato un incontro online con due clinici esperti nel trattamento del glioblastoma multiforme, con l'obiettivo di presentare il progetto di valutazione e raccogliere pareri sulla formulazione del quesito. Il confronto ha inoltre permesso di acquisire informazioni aggiornate sui trattamenti standard attualmente in uso e sui percorsi di cura dei pazienti con GBM nella Regione Emilia-Romagna.

Collaborazione con rappresentanti di pazienti e caregiver

Sempre nella fase di definizione del PICO, è stato condotto un incontro online con due referenti della Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO). L'obiettivo era presentare il progetto di valutazione e raccogliere il punto di vista dei rappresentanti dei pazienti e dei caregiver, con particolare attenzione alla selezione degli esiti di interesse e agli aspetti legati all'accettabilità e all'impatto organizzativo della tecnologia. I contributi emersi si sono rivelati rilevanti sia per la formulazione del PICO, sia per l'orientamento della valutazione in relazione al contesto nazionale.

Collaborazione con l'azienda produttrice

L'azienda produttrice del dispositivo (Novocure®) è stata contattata al termine della definizione del PICO per notificare l'avvio della valutazione e richiedere eventuale documentazione utile, inclusa la descrizione tecnica del dispositivo, studi clinici pubblicati e altri materiali informativi. La documentazione ricevuta è stata valutata dal gruppo di lavoro e, laddove pertinente, integrata nel processo di HTA secondo i criteri di eleggibilità definiti in fase di scoping.

Revisione esterna

I revisori esterni sono stati selezionati in base a competenze specifiche, con l'obiettivo di garantire la copertura di tutti i domini dell'HTA. La selezione ha tenuto conto dell'assenza di conflitti di interesse, al fine di assicurare indipendenza e trasparenza nel processo di revisione.

CAPITOLO 1 – PROBLEMA DI SALUTE E PRATICA CLINICA ATTUALE (CUR)

Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?

Il glioblastoma è una neoplasia maligna del sistema nervoso centrale, classificata come astrocitoma di grado IV secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2016 (Louis, 2016). La successiva revisione della classificazione OMS (2021) ha introdotto una distinzione importante: il glioblastoma IDH-mutato di grado 4 è stato riclassificato come astrocitoma IDH-mutato di grado 4, separandolo dal glioblastoma multiforme IDH-wild type di grado 4, che resta la forma classica di riferimento (Louis, 2021).

Il glioblastoma multiforme (GBM) si caratterizza per un'elevata aggressività biologica e un rapido decorso clinico, rappresentando il tumore cerebrale primario più frequente e letale nella popolazione adulta. La malattia è altamente eterogenea, sia dal punto di vista clinico sia molecolare, e presenta frequentemente mutazioni genetiche che condizionano sia la progressione sia la risposta ai trattamenti disponibili (AIOM, 2023).

Quali sono i fattori di rischio conosciuti per la malattia o la condizione di salute?

Le cause del glioblastoma non sono ancora completamente comprese, ma diversi fattori sono stati associati allo sviluppo della malattia. I fattori di rischio per il glioblastoma includono componenti genetiche e ambientali.

Tra i principali fattori genetici si annoverano mutazioni nei geni IDH1 e IDH2, che sono associati a forme di glioma di grado inferiore ma possono evolvere in glioblastoma. Tra i fattori genetici, oltre alle mutazioni nei geni IDH1 e IDH2, frequentemente presenti nei glioblastomi secondari, si annoverano alcune sindromi ereditarie, come la Li-Fraumeni Syndrome e la Lynch Syndrome, che aumentano la predisposizione al tumore (Chaulagain 2023). Altri fattori genetici rilevanti includono alterazioni del gene TERT, del promotore del gene MGMT e amplificazioni del gene EGFR.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è il principale fattore di rischio ambientale noto. L'esposizione a radiazioni ionizzanti è stata identificata come un potenziale fattore di rischio, specialmente nei pazienti sottoposti a trattamenti radioterapici per altri tipi di tumore (AIOM 2023, Chaulagain 2023). Anche l'esposizione a raggi X e scansioni tomografia computerizzata (TC) è considerata un fattore di rischio significativo per lo sviluppo del GBM (Philips 2018). Inoltre, si ipotizza un possibile ruolo dell'inquinamento atmosferico nel contribuire alla carcinogenesi, sebbene le evidenze in merito siano ancora oggetto di dibattito (Chaulagain 2023). Alcuni studi hanno ipotizzato un legame tra l'esposizione a particolato fine (PM2.5) e lo sviluppo di tumori cerebrali (Philips 2018). Si ipotizza che l'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) possa costituire un fattore di rischio: sebbene il dibattito sia ancora aperto, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato le radiazioni a radiofrequenza come possibile cancerogeno per l'uomo (Gruppo 2B). Alcuni studi suggeriscono un possibile aumento del rischio di GBM associato all'uso prolungato di telefoni cellulari (Chaulagain 2023, Philips 2018).

Inoltre, studi epidemiologici hanno evidenziato un'incidenza leggermente maggiore del glioblastoma in individui di sesso maschile e in età avanzata.

Qual è il corso naturale della malattia o della condizione di salute?

Il GBM si distingue per un rapido sviluppo e un elevato tasso di mortalità, con una sopravvivenza mediana che si attesta generalmente intorno ai 14-18 mesi nonostante l'adozione di strategie terapeutiche aggressive. Malgrado un appropriato intervento terapeutico, la recidiva è comune e spesso inevitabile, caratterizzata da un'alta resistenza ai trattamenti successivi e una prognosi notevolmente compromessa. (AIOM 2023, NICE 2021)

Dal punto di vista molecolare, il GBM può essere suddiviso in glioblastoma primario e secondario. Il GBM primario, che rappresenta la forma più comune, si sviluppa senza una lesione preesistente, mentre il glioblastoma secondario origina da una progressione di un glioma di basso grado. (Chaulagain 2023, Philips 2018). Recenti studi hanno permesso di identificare quattro principali sottotipi molecolari del GBM (Chaulagain 2023):

1. Pro-neurale, caratterizzato da mutazioni di IDH e una prognosi leggermente migliore;
2. Neurale, associato all'espressione di geni specifici delle cellule neuronali;
3. Classico, correlato all'amplificazione del gene EGFR;
4. Mesenchimale, con maggiore aggressività e resistenza ai trattamenti.

Questa classificazione è fondamentale perché apre la strada alla personalizzazione delle terapie sulla base delle caratteristiche biologiche del tumore.

Un importante fattore prognostico e predittivo nel glioblastoma IDH wildtype è la metilazione dell'enzima di riparazione del DNA MGMT, che risulta metilato nel 40% dei casi. La sensibilità del tumore alla TMZ è aumentata quando MGMT è silenziato tramite la metilazione del suo promotore (Wick 2014).

Quali sono i sintomi e qual è l'impatto della malattia o della condizione di salute per il paziente?

Le manifestazioni cliniche del glioblastoma dipendono principalmente dalla sede e dalle dimensioni della massa tumorale. I sintomi più comuni includono cefalea intensa, deficit neurologici focali e crisi epilettiche (ACE, 2023). Fin dalla diagnosi, i pazienti possono presentare una combinazione complessa di sintomi legati al progressivo deterioramento neurologico, causato dall'aumento della pressione intracranica e da disfunzioni legate alla localizzazione del tumore.

Questi disturbi neurologici, uniti alla prognosi sfavorevole – con una sopravvivenza mediana compresa tra 14 e 18 mesi – incidono profondamente sulla qualità della vita e sul benessere psicologico della persona affetta (NICE, 2019).

Quali sono le conseguenze della malattia o della condizione di salute per la società?

L'assistenza ai pazienti affetti da glioblastoma comporta un notevole carico fisico ed emotivo per i caregiver, spesso esposti a condizioni di stress e disagio legate alla complessità della gestione quotidiana. La natura progressiva e invalidante della malattia richiede un impegno costante, che può determinare un impatto rilevante sulla qualità della vita dei familiari e sull'equilibrio complessivo del nucleo assistenziale.

In questo contesto, l'attivazione precoce di interventi di supporto, come le cure palliative, rappresenta una risorsa fondamentale. Tali interventi non solo contribuiscono a migliorare la qualità della vita e il funzionamento fisico del paziente lungo l'intero decorso della malattia, ma offrono anche un sostegno concreto per affrontare il disagio psicologico legato a una prognosi severa. Inoltre, favoriscono una pianificazione anticipata delle cure, con ricadute positive sia per il paziente sia per il sistema di supporto familiare (NICE, 2021).

La gestione clinica del glioblastoma comporta un impiego elevato di risorse sanitarie, tra cui ospedalizzazioni, cure intensive e servizi di assistenza palliativa. A questi costi diretti si sommano quelli indiretti legati alla perdita della capacità lavorativa da parte delle persone affette, con importanti conseguenze sul piano sociale ed economico (NICE, 2021).

Quali modalità diagnostiche della malattia o della condizione di salute sono considerate nelle linee guide pubblicate e nella pratica clinica?

La diagnosi di GBM si basa su un'approfondita valutazione clinica e radiologica. La risonanza magnetica (MRI) con mezzo di contrasto è l'esame di riferimento, permettendo di evidenziare la tipica lesione eterogenea con necrosi centrale e margini irregolari. Tecniche avanzate come la spettroscopia RM e la PET aiutano a distinguere il GBM da altre lesioni cerebrali, fornendo informazioni utili sulla biologia del tumore (Chaulagain 2023).

Secondo le Linee Guida NICE (2021) la diagnosi iniziale di glioblastoma dovrebbe essere effettuata mediante risonanza magnetica (MRI) strutturale standard, che include sequenze T2 ponderate, FLAIR, DWI e volumi T1 pre e post-contrasto. Tecniche avanzate di MRI, come la perfusione MRI e la spettroscopia MRI, sono consigliate per valutare il potenziale di trasformazione in alto grado di tumori apparentemente di basso grado. L'utilizzo di marcatori molecolari è inoltre essenziale per una classificazione accurata dei tumori, seguendo l'ultima classificazione WHO del sistema nervoso centrale. (NICE 2021) Secondo le Linee Guida AIOM (2023) le modalità diagnostiche includono l'impiego dell'immunoistochimica per l'identificazione delle mutazioni IDH1/IDH2 e la perdita di ATRX. È inoltre raccomandata la valutazione di altre alterazioni genetiche come mutazioni del gene TERT, amplificazioni del gene EGFR, e cambiamenti nel numero di copie dei cromosomi 7 e 10. Queste analisi molecolari sono cruciali per la distinzione del glioblastoma da altri tipi di astrocitomi e per conformarsi ai criteri di classificazione WHO 2021. (AIOM 2023)

Quali modalità gestionali per la malattia o condizione di salute in esame sono indicate nelle linee guide pubblicate e nella pratica clinica?

Il trattamento del glioblastoma prevede un approccio multimodale che combina chirurgia, radioterapia e chemioterapia (AIOM 2023).

Negli ultimi anni, sono emerse nuove strategie terapeutiche, tra cui immunoterapie e terapie mirate, che stanno evidenziando risultati promettenti nei trial clinici. La personalizzazione del trattamento in base al profilo molecolare del tumore potrebbe rappresentare la chiave per migliorare la prognosi del GBM (Chaulagain 2023).

Attualmente, in Emilia-Romagna non è presente un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale specifico per i tumori del sistema nervoso centrale.

Per mappare il percorso del paziente con glioblastoma di grado IV nella regione, sono state condotte interviste con esperti clinici coinvolti nel trattamento e nella gestione di questa patologia.
Dal confronto con i clinici è emerso che il percorso terapeutico standard per i pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma, eleggibili al trattamento oncologico attivo, ossia con Eastern Cooperative Oncology Group – Perfomance Status (ECOG PS) ≤ 2, segue le Linee Guida AIOM (AIOM 2023) e prevede (Figura 1):

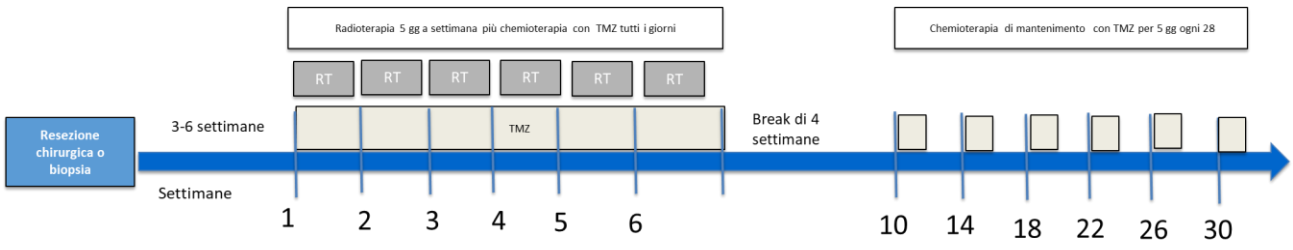
- la resezione chirurgica o, in alternativa, la biopsia del tumore;
- a distanza di 3-6 settimane, l'inizio della fase di **trattamento adiuvante concomitante**, che consiste in:
    - radioterapia, somministrata 5 giorni a settimana;
    - chemioterapia con TMZ, somministrata quotidianamente (75 mg/m²/die).

La durata della fase adiuvante e la radioterapia variano in base all'età del paziente:

- 3 settimane per i pazienti di età ≥ 65 anni, con RT ipofrazionata (40 Gy in 15 fr);
- 6 settimane per i pazienti di età ≤ 70 anni, con frazionamento RT convenzionale (60 Gy in 30 frazioni).
- tra i 65 ed i 70 anni è possibile scegliere tra le due linee terapeutiche.

Al termine della fase adiuvante concomitante, è previsto un intervallo (break) di circa 4 settimane, seguito dall'inizio della **fase di mantenimento** con TMZ, articolata in un minimo di 6 fino a un massimo di 12 cicli. Ogni ciclo prevede la somministrazione di TMZ (150-200 mg/m²/die) per 5 giorni, ogni 28 giorni. Di norma, si inizia con un ciclo a 150 mg/m²/die, passando poi ai successivi a 200 mg/m²/die, se ben tollerato dal paziente.

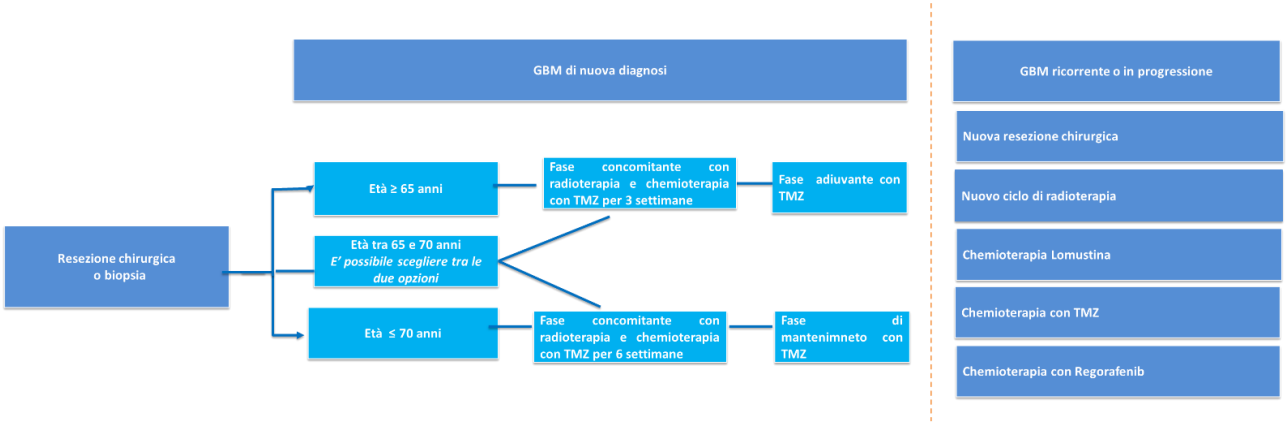
Figura 1 - Percorso di trattamento standard del Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi



Il trattamento in caso di recidiva può variare in base a diversi fattori. La maggior parte dei pazienti con glioblastoma ricorrente riceve un trattamento sistemico, generalmente con Lomustina. In casi selezionati in cui la recidiva compaia a distanza dal termine dell'ultimo ciclo di TMZ (ad esempio 6 mesi) può essere preso in considerazione un ritrattamento con temozolomide
In Italia è attualmente disponibile come alternativa terapeutica il Regorafenib (AIFA 2019).
Una seconda resezione chirurgica può essere presa in considerazione per pazienti selezionati, valutando attentamente i rischi e i benefici dell'intervento in funzione delle dimensioni, della sede, delle condizioni del paziente, dell'età e della possibilità di radicalità chirurgica della neoplasia. In altri casi, può essere somministrato un nuovo ciclo di radioterapia, previa valutazione caso per caso.
Per quanto riguarda la chemioterapia, il trattamento di prima linea è rappresentato da Lomustina, somministrata in dose singola di 110 mg/m² ogni 6–8 settimane, Al termine del secondo ciclo è

prevista una rivalutazione per valutazione della progressione. Se si riscontra la progressione il trattamento viene sospeso se non si riscontra la progressione, il trattamento può essere ripetuto fino ad un massimo di 6 cicli; in caso di utilizzo di Regorafenib, lo schema prevede un ciclo di 28 giorni, con somministrazione di 160 mg/die per 21 giorni, seguiti da 7 giorni di pausa.
Il trattamento con TMZ segue la stessa schedula della fase di mantenimento e generalmente vengono eseguiti 2/3 cicli. Nella Figura 2, viene rappresentato il percorso terapeutico del paziente con GBM, di nuova diagnosi e ricorrente.

Figura 2 - Percorso terapeutico del paziente con GBM di nuova diagnosi e ricorrente.



Esistono differenze di utilizzo della tecnologia tra differenti paesi/regioni/contesti?

Le raccomandazioni relative all'utilizzo della tecnologia nel trattamento del GBM sono estremante eterogenee come evidenziato dalla sintesi della letteratura effettuata per il capitolo 3 (Metodi in Appendice 1).

In Tabella 7 sono riportate tutte le raccomandazioni che fanno esplicito riferimento all'utilizzo di TTF nel trattamento dei GBM, estratte dalle linee guida selezionate in base alla formulazione esplicita di raccomandazioni e alla descrizione della metodologia utilizzata per lo sviluppo ed il grading della raccomandazione.

Le raccomandazioni italiane sul trattamento dei tumori cerebrali più recenti sono state pubblicate da AIOM nel 2024 sul Sistema Nazionale linee guida e comprendono due raccomandazioni relative all'uso di TTF nei pazienti con GBM di nuova diagnosi o recidivante (AIOM 2023). (Tabella 7)

Come descritto in un report HTA svizzero (FOPH 2024), in aggiunta alle raccomandazioni esplicite riportate in Tabella 7, riferimenti all'utilizzo del TTF nel trattamento del GBM sono riportati nelle linee guida europee EANO 2020 che menzionano i TTF tra i trattamenti specifici per il GBM di tipo IDH-wild di nuova diagnosi, ma non raccomandano specificamente l'uso dei TTF. Nelle stesse linee guida viene sconsigliato l'uso dei TTF nei pazienti con GBM in progressione confermata per assenza di beneficio clinico. (Weller 2022)

Lo stesso report HTA (FOPH 2024) riporta che le linee guida per Germania, Austria e Svizzera pubblicate in tedesco nel 2021 in maniera congiunta dalle società scientifiche Deutsche Gesellschaft fur Hamatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Swiss Society of Medical Oncology

(SSMO), Österreichische Gesellschaft für Hämatolo-gie & Medizinische Onkologie (ÖGHO), and Schweizerische Gesellschaft fur Hämatologie (SGH-SSH) includono il TTF tra i trattamenti del GBM nell'adulto. (Hofer 2021)

Infine, viene riportato nel report HTA (FOPH 2024) che i TTF hanno ricevuto un parere favorevole dalla Commission Nationale d'Evaluation des Dis-positifs Médicaux et des Technologies de Santé per la rimborsabilità a livello nazionale in Francia nel trattamento dei GBM di nuova diagnosi nell'adulto, a seguito di una valutazione HTA condotta dall'HAS (Haute Autorité de santé) nel 2021 (HAS 2021, JORF 2023). Il dispositivo rientra inoltre tra i mezzi e gli apparecchi i cui costi sono coperti dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie in Svizzera per il trattamento di GBM di nuova diagnosi (UFSP 2024). Inoltre, a seguito di valutazione HTA condotta nel 2017 dall'agenzia svedese TLS, il TTF è rimborsato a livello nazionale in Svezia per il trattamento del GBM di nuova diagnosi nell'adulto (TLV 2017).

In Italia sono state reperite altre due valutazioni HTA condotte a livello Regionale. La decisione della Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari (C-HTA) della Regione Toscana riportata sul rapid HTA Report pubblicato nel 2022 riporta quanto segue: "La Commissione approva l'acquisto di Optune a condizione che il suo prezzo sia proporzionato all'entità del beneficio clinico. In particolare, sulla base dell'analisi di costo-efficacia descritta nella scheda, il prezzo value-based di Optune è 4390 euro (18000 euro/4.1 mesi) a trattamento." (C-HTA 2022). È stato inoltre pubblicata nel 2025 una valutazione HTA della Regione Lombardia ma non sono al momento disponibili le conclusioni della Commissione Regionale (CR-HTA 2025).

Tabella 7 - Raccomandazioni sull'utilizzo di Tumor treating fields (TTF) nel trattamento del Glioblastoma multiforme

Società scientifica / organizzazione	Anno	Paese	Popolazione	Sintesi delle raccomandazioni: forza, direzione e certezza delle evidenze come riportato nelle Linee Guida.
AIOM (SNLG) (AIOM 2023)	2023 (agg. feb 2024)	Italia	Pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi (ndGBM)*	L'utilizzo del device NovoTTF nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE. Qualità globale delle prove: MODERATA.
			Pazienti con glioblastoma recidivato (rGBM)*	Il device NovoTTF non deve essere preso in considerazione nei pazienti con recidiva di glioblastoma. Forza della raccomandazione: FORTE A SFAVORE. Qualità globale delle prove: MODERATA.
GEINO, SEOM (Segura 2023)	2023	Spagna	Pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi (ndGBM)°	Clinicians should consider treatment with TTF (alternating electric field therapy) and TMZ in subjects without suspected progression or pseudoprogression after chemoradiation with TMZ, if available in the center (I, A).
NICE (NICE 2021)	2021	UK	Pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi (ndGBM)^	Do not offer tumour-treating fields (TTF) as part of management of a newly diagnosed grade IV glioma (glioblastoma).
			Pazienti con glioblastoma recidivato (rGBM)§	Do not offer tumour treating fields (TTF) as part of management of recurrent high-grade glioma.
ASCO-SNO (Mohile 2022)	2021	USA	Pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi (ndGBM)ç	Alternating electric field therapy may be added to adjuvant TMZ in people with newly diagnosed supratentorial glioblastoma, IDH-wildtype, CNS WHO grade 4 who have completed chemoradiation therapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).
Congress of Neurological Sugeon (Farrell 2020; Germano 2022)	2020	USA	Pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi (ndGBM)^	Level II: The use of tumor-treating fields is recommended for patients with newly diagnosed glioblastoma who have undergone surgical debulking and completed concurrent chemoradiation without progression of disease at the time of tumor-treating field therapy initiation.
	2022	USA	Pazienti con glioblastoma in progressione (pGBM)^	Level III: The use of TTF with other chemotherapy may be considered when treating adult patients with pGBM. There is insufficient evidence to recommend TTF to increase overall survival in adult patients with pGBM.
CGCG SNO-China, CBCA (Jiang 2021)	2021	Cina	Pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi (ndGBM)^	Standard of care for newly diagnosed glioblastoma includes resection or biopsy followed by involved-field radiotherapy and concurrent and adjuvent temozolomide with or without alternating electric field therapy. Level of evidence: 1b. Grade of recommendation: A.

Note: * glioblastoma IDH wild-type o astrocitoma IDH-mutato grado 4. ° Glioblastoma IDH wt, WHO grade 4; Grade 4 IDH-mutant astrocytomas […] may be treated like grade 3 IDH-mutant astrocytomas or grade 4 IDH-WT GB patients. **^**grade IV glioma (glioblastoma) **§**recurrent high-grade glioma (recurrent grade III and grade IV glioma) **ç** Glioblastoma

and other IDH-wildtype diffuse glioma. Astrocytoma, IDH-mutant, CNS WHO grade 4 may be treated like an astrocytoma, IDH-mutant, non-codeleted, CNS WHO grade 3 or like a glioblastoma, IDH-wildtype, CNS WHO grade 4.

Qual è la popolazione target in questa valutazione? Quante persone rientrano nella popolazione target?

Epidemiologia del Glioblastoma Multiforme

Incidenza

Il glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore cerebrale maligno primario più aggressivo e rappresenta circa il 15% di tutte le neoplasie del sistema nervoso centrale. (Chaulagain 2023). L'incidenza del GBM è di circa 3,21 casi per 100.000 persone, con una maggiore frequenza negli uomini rispetto alle donne e un'età mediana alla diagnosi di 64 anni (Chaulagain 2023). Questo tumore si presenta prevalentemente negli adulti oltre i 50 anni, ma può colpire persone di qualsiasi età. Negli ultimi decenni, l'incidenza del glioblastoma multiforme (GBM) è aumentata significativamente, sollevando interrogativi sulla possibile influenza di fattori ambientali e stili di vita. Un'analisi dei dati del Registro Nazionale dei Tumori del Regno Unito (ONS) ha rivelato che, tra il 1995 e il 2015, il tasso di incidenza standardizzato per età del GBM è più che raddoppiato, passando da 2,4 a 5,0 casi per 100.000 persone. Questo aumento si è accompagnato a una crescita del numero di casi annuali, che sono passati da 983 nel 1995 a 2.531 nel 2015 (Philips 2018). Uno studio condotto sulla popolazione maltese tra il 2008 e il 2017 ha evidenziato un aumento significativo dell'incidenza di GBM, passata da 0,7 casi per 100.000 nel 2008 a 4,5 nel 2017. Questo incremento è stato particolarmente evidente a partire dal 2010, in concomitanza con l'introduzione della temozolomide, che ha incentivato una maggiore richiesta di diagnosi istologica (Grech 2020).

Sopravvivenza

L'analisi della sopravvivenza evidenzia chiaramente la gravità del glioblastoma. La sopravvivenza mediana è tra i 14 e i 17 mesi (Molinaro 2019). Nei pazienti più giovani (15-44 anni), la sopravvivenza a 5 anni è del 14,2%, ma scende rapidamente al 5,6% nei 45-54enni, al 3,3% nei 55-64enni e raggiunge appena il 2,2% nei 65-74enni, arrivando al minimo dell'1,5% nei pazienti con più di 75 anni (Visser 2015). Nel corso degli anni, si è osservato un miglioramento nella sopravvivenza a 1 anno, passato dal 31% nel 1999-2001 al 33,8% nel 2002-2004, fino a raggiungere il 37,4% nel 2005-2007 (Visser, 2105). Tuttavia, questo incremento non si è tradotto in un significativo miglioramento della sopravvivenza a lungo termine, a conferma della natura aggressiva della malattia. Un ruolo fondamentale in questo lieve miglioramento è stato attribuito all'introduzione della TMZ, che ha dimostrato di aumentare il tempo di sopravvivenza in associazione alla radioterapia, sebbene con benefici limitati nel lungo periodo (Visser 2015). La scarsa sopravvivenza del glioblastoma è in gran parte dovuta alla sua biologia aggressiva, alla scarsa risposta ai trattamenti convenzionali e alla difficoltà di una resezione chirurgica completa a causa della sua infiltrazione diffusa nel parenchima cerebrale (Louis2106). La prognosi del GBM è fortemente influenzata dal grado istologico: secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il glioblastoma corrisponde al grado IV, il più elevato, con una sopravvivenza mediana inferiore ai 6 mesi nei casi non trattati (Stupp 2005).

Epidemiologia del Glioblastoma Multiforme in Regione Emilia-Romagna

L'epidemiologia del GBM tra i residenti della Regione Emilia-Romagna è stata descritta grazie ai dati forniti dal Registro Tumori Regionale. Nel periodo 2016-2020 si sono verificati 985 casi di GBM, di cui 200 nel 2020, ultimo dato disponibile. In Tabella 8 sono riportati i tassi standardizzati di GBM (Morfologia ICD-O3 9440/3; Topografia Tutte le sedi) per fasce d'età che mostrano un'incidenza maggiore nel sesso maschile e nella fascia d'età 70-84 anni.

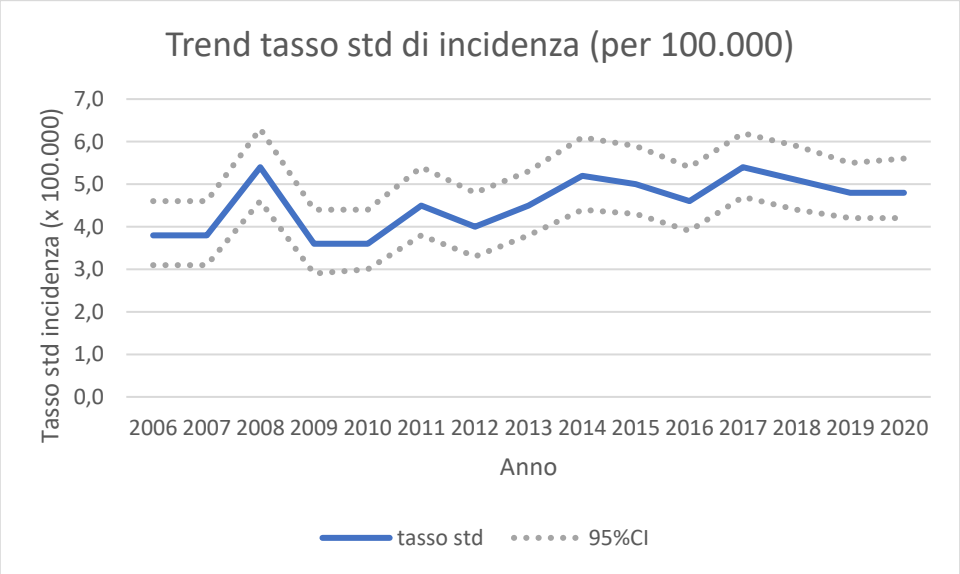
Tabella 8 - Tassi standardizzati di incidenza di Glioblastoma multiforme per fasce di età e sesso in Regione Emilia-Romagna - periodo 2016-2020

Età	Complessivo			Femmine			Maschi		
	Tasso std*	95% CI		Tasso std	95% CI		Tasso std	95% CI	
Tutte le età	5	4.6	5.3	3.6	3.3	4.0	6.4	5.9	7.0
15-69 anni	4	3.7	4.3	2.9	2.5	3.3	5.1	4.6	5.6
70-84 anni	11.7	10.5	13	8.6	7.2	10.2	15.4	13.3	17.7
85+ anni	1.7	0.9	2.8	1.6	0.7	3.0	1.9	0.7	4.7

*Tasso std: Tasso standardizzato per età secondo la popolazione standard Europa 2013 per 100.000 abitanti 95% CI: intervalli di confidenza al 95%

L'analisi del trend dei tassi di incidenza per 100.000 del glioblastoma multiforme evidenzia una progressiva crescita nel tempo, sebbene accompagnata da lievi fluttuazioni intermedie. (Figura 3) Tale andamento suggerisce una tendenza all'incremento dell'incidenza fino al 2017, dove poi i tassi si stabilizzano a circa 4.8 casi per 100.000. Questa dinamica potrebbe riflettere un effettivo aumento dell'incidenza del tumore e/o un miglioramento nella capacità diagnostica e nella qualità dei dati dei registri tumori.

Figura 3 - Trend di incidenza di Glioblastoma multiforme in Regione Emilia-Romagna

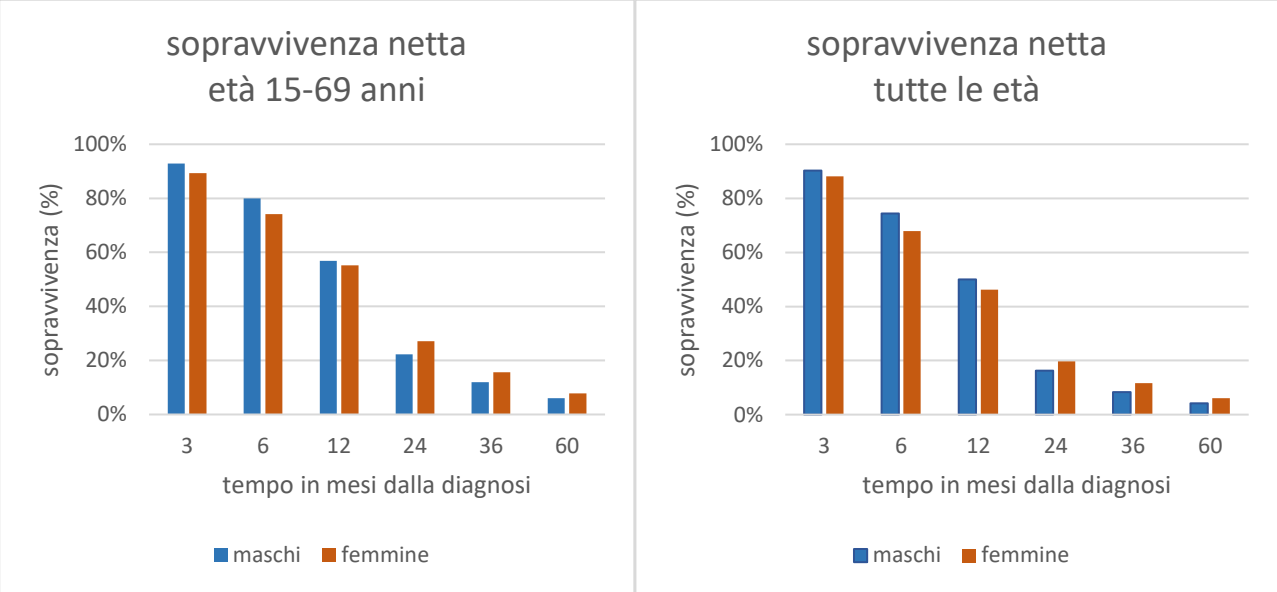


La figura 4 mostra l'andamento della sopravvivenza netta dei pazienti affetti da glioblastoma multiforme in relazione al tempo dalla diagnosi (in mesi) nella fascia d'età compresa tra 15 e 69 anni. I dati mostrano una rapida e marcata riduzione della sopravvivenza nel corso del tempo, in

particolare: a 3 mesi dalla diagnosi, la sopravvivenza netta è ancora elevata, attestandosi attorno al 92%, con una riduzione al 78% a 6 mesi. A 60 mesi (5 anni), il tasso di sopravvivenza netta si riduce drasticamente a circa 7%. Questo pattern conferma che, nonostante eventuali trattamenti multimodali, il glioblastoma presenta una prognosi estremamente sfavorevole.

L'età avanzata è un fattore prognostico sfavorevole per il glioblastoma. Infatti, se si confronta la sopravvivenza per tutte le età con quella della fascia 15-69 anni, emerge una differenza costante nel tempo: ad esempio, a 12 mesi si osserva una sopravvivenza del 56% nei 15–69 anni contro il 49% in tutte le età, e a 5 anni 7% vs 5%.

Figura 4 - Sopravvivenza netta in soggetti affetti da Glioblastoma multiforme in Emilia-Romagna. Età 15-69 anni e tutte le età, stratificata per sesso



L'analisi della sopravvivenza netta evidenzia lievi differenze tra i sessi in quasi tutte le fasce d'età. I maschi sembrano avere una sopravvivenza leggermente migliore fino a 12 mesi nella fascia di età 15-69 anni, per poi invertire l'andamento dai 24 mesi fino a 5 anni dalla diagnosi, dove invece mostrano valori più bassi-. Lo stesso fenomeno si rileva per tutte le fasce di età, con valori più bassi in entrambi i sessi rispetto alla fascia 15-69 anni.

CAPITOLO 2 – DESCRIZIONE E CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC)

Qual è la tecnologia e il/i comparatore/i?

Optune Gio è un dispositivo medico portatile, indossabile, che eroga campi elettrici alternati, denominati Tumor Treating Fields ("TTF"), a bassa intensità (1-3 V/cm) e frequenza intermedia di 200 kHz. (ECRI 2024) La funzione dei TTF si esplica attraverso diversi meccanismi d'azione sulle cellule proliferative tumorali come: interruzione della mitosi cellulare con induzione alla morte per apoptosi, ritardo nella riparazione di DNA, promozione dell'autofagia, inibizione del metabolismo cellulare e di angiogenesi, interferenza sul movimento e sulla migrazione cellulare, attivazione della risposta immunitaria. (FOPH, 2024)

Il dispositivo è destinato, secondo il manuale d'uso al trattamento di pazienti adulti (di età uguale o superiore a 18 anni) con glioma di recente diagnosi, di grado 4 secondo l'OMS, o glioblastoma multiforme (in breve GBM) in seguito a biopsia o intervento di citoriduzione esteso, radioterapia e/o chemioterapia, in concomitanza con TMZ di mantenimento con o senza Lomustina e dopo aver interrotto la terapia sistemica.
È destinato altresì al trattamento di pazienti con glioma recidivante, di grado 4 secondo l'OMS, che è progredito in seguito a intervento chirurgico, trattamento di radioterapia e chemioterapia per la malattia primaria. Anche in questo caso il trattamento è destinato a pazienti adulti, di età uguale o superiore a 18 anni.[1]

Il kit di trattamento Optune Gio (Figura 5) è costituito da:

- Un generatore di campi elettrici.
- Una scatola e cavo di connessione.
- Un sistema carica batterie.
- Batterie portatili ricaricabili.
- Un alimentatore a spina.
- Array di trasduttori di tipo ine/flex (da sostituire due volte a settimana).

Completano la dotazione i seguenti accessori:

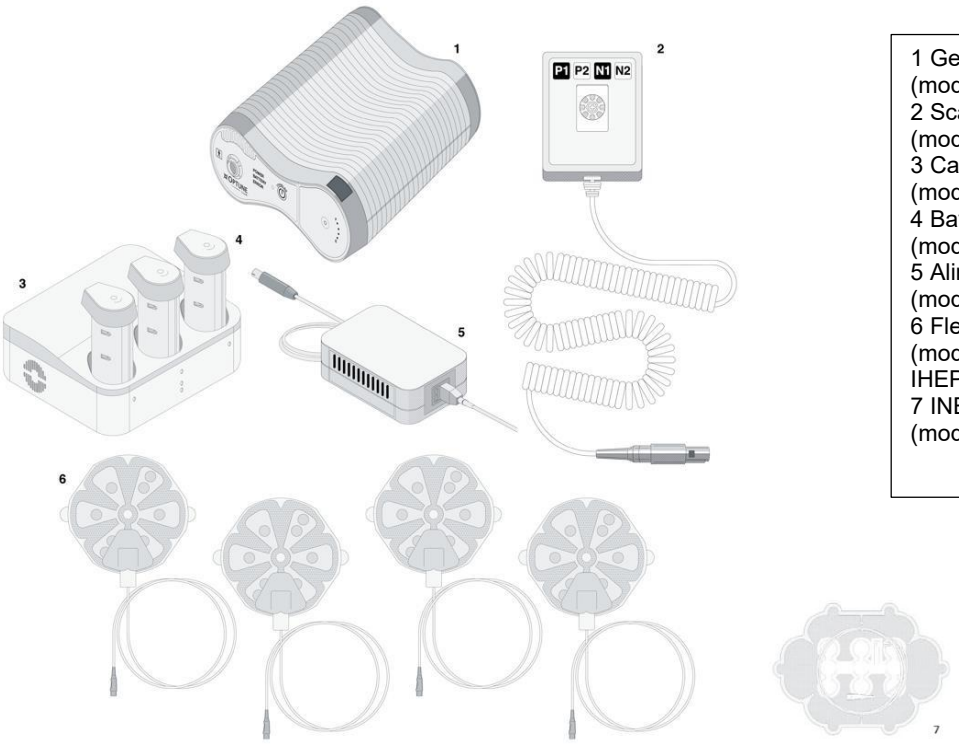
- Uno zaino o in alternativa un marsupio per il trasporto.
- Un modem denominato mylink per garantire il supporto tecnico da remoto attraverso il caricamento dei dati di utilizzo ed eventuali anomalie su un server remoto protetto di novocure.[2,3]
- Il software di simulazione novotal,[4,5] per creare mappe individuali di trattamento.

Il modem MyLink consente di caricare dati contenenti unicamente informazioni relative all'utilizzo del dispositivo e ad eventuali errori; non contengono informazioni sensibili del paziente.
MyLink si connette al generatore di campi elettrici per scaricare i file di registro dei dati in una memoria interna e quindi carica i dati scaricati sul server remoto di Novocure protetto utilizzando la rete cellulare. L'integrità dei dati è sempre garantita, anche in caso di interruzione del trasferimento, perdita di segnale o trasferimento incompleto.[6]

Il software NovoTAL (Transducer Array Layout) è uno strumento proprietario che produce un layout personalizzato di matrici di trasduttori per ottimizzare la terapia Optune per ogni paziente. Il software è finalizzato a massimizzare l'intensità dei TTF in base ai rilievi ottenuti da immagini di risonanza magnetica post-chirurgica (sequenza T1 con contrasto) della testa, delle dimensioni e delle posizioni del tumore e ottimizzando la distribuzione dei TTF.[7]

L'uso di NovoTAL è facoltativo per il corretto posizionamento delle matrici di elettrodi che può essere eseguito come descritto nelle IFU.
Si tratta pertanto di un ausilio per ottimizzazione, al momento non certificato Dispositivo Medico.

Figura 5 - Kit di trattamento Optune Gio



1 Generatore di campi elettrici (modello TFH9100)
2 Scatola e cavo di connessione (modello CAD9100)
3 Caricabatterie (modello ICH9100)
4 Batteria (modello IBH9100)
5 Alimentatore a spina (modello SPS9100)
6 Flex transducer array (modelli IHEP9020 e IHEP9020W)
7 INE Transducer Array (modelli INE9TAN e INE9TANW)

Il dispositivo deve essere utilizzato il maggior numero di ore al giorno, almeno 18 ore al giorno con brevi pause per le necessità personali. Il kit di trattamento include quattro batterie ricaricabili. Ogni batteria durerà fino a un massimo di due o tre ore. Per dormire, o in altre situazioni in cui si decide di restare a lungo nello stesso posto, l'alimentatore del dispositivo potrà essere collegato ad una presa a muro standard.[8]

Optune Gio non necessita di manutenzione regolare e non ha impostazioni che richiedano modifiche.[9]

Le controindicazioni riportate nel manuale d'uso sono di seguito riportate:[10]

- Non va utilizzato in caso di gravidanza, se si ritiene di essere incinta o se si sta cercando una gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di controllo delle nascite

durante l'uso del dispositivo. Il dispositivo Optune Gio non è stato testato nelle donne incinte.

- Non va utilizzato se si soffre di un'altra malattia neurologica significativa (epilessia primaria, demenza, disturbo neurologico degenerativo progressivo, meningite o encefalite, idrocefalo associato a pressione intracranica aumentata).
- Non va utilizzato in caso di sensibilità accertata agli idrogel conduttivi come il gel usato con i cerotti per l'elettrocardiogramma (ecg) o con gli elettrodi per la stimolazione elettrica transcutanea dei nervi (tens). In questo caso, il gel utilizzato con il dispositivo Optune Gio a contatto con la pelle è, frequentemente, causa di arrossamento e prurito aumentati e, raramente, può anche provocare reazioni allergiche gravi come shock e insufficienza respiratoria.
- Non va utilizzato se si è portatori di un dispositivo medico impiantabile attivo, se è presente un difetto del cranio (ad esempio, mancanza di un osso senza sostituzione) o frammenti di proiettile. Esempi di dispositivi elettronici attivi includono stimolatori di strutture profonde del cervello, stimolatori del midollo spinale, stimolatori del nervo vago, pacemaker e defibrillatori. L'uso del dispositivo Optune Gio unitamente a dispositivi elettronici impiantati non è stato ancora testato e può causare il malfunzionamento del dispositivo impiantato. L'utilizzo del dispositivo Optune Gio in presenza di difetti del cranio o frammenti di proiettile non è stato testato e potrebbe causare danno al tessuto o rendere inefficace il trattamento.

Alcune avvertenze contenute nel manuale d'uso sono di seguito riportate:[11]

- Il dispositivo Optune Gio non deve essere usato al di sotto dei 18 anni di età. Non si conoscono gli eventuali effetti indesiderati che il dispositivo può provocare in questi casi né se sarà efficace.
- In caso di irritazione cutanea, che appare come un arrossamento al di sotto dei trasduttori (una lieve eruzione cutanea), consultare il proprio medico prima di iniziare qualsiasi trattamento per l'irritazione cutanea. Il medico potrebbe consigliare l'uso di steroidi per uso topico da banco al momento della sostituzione dei trasduttori.
- Il riutilizzo degli array di trasduttori può causare uno scarso contatto con il cuoio capelluto e il dispositivo potrebbe emettere un segnale acustico di allarme e smettere di funzionare. Il riutilizzo dei trasduttori può causare il peggioramento dell'infiammazione cutanea e, raramente, anche infezione locale.

Il comparatore, nel caso di nuova diagnosi di GBM, è rappresentato dalla chemioterapia standard di mantenimento con TMZ, mentre nel caso di recidiva di GBM è rappresentato da terapia medica standard come descritto nel paragrafo su trattamento della patologia.

Per quali indicazioni la tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio o il marchio CE?

Il sistema NovoTTF-100A ha ricevuto l'approvazione FDA ad aprile 2011 (PMA P100034)[12] per il trattamento di pazienti adulti (di età pari o superiore a 22 anni) affetti da glioblastoma multiforme (GBM) istologicamente confermato, a seguito di recidiva istologicamente o radiologicamente

confermata nella regione sopratentoriale del cervello dopo aver ricevuto chemioterapia. Tale impiego era previsto in monoterapia ed inteso come alternativa alla terapia medica standard per il GBM dopo esaurimento delle opzioni chirurgiche e radioterapiche disponibili.

A seguito di tale approvazione, l'FDA ha autorizzato 39 supplementi relativi alle modifiche del processo di produzione (14/39), del disegno e/o dei materiali e/o dei componenti (14/39), delle Istruzioni per l'uso e/o del nome commerciale (5/39), nonché alcune notifiche circa l'identificazione di nuove sedi di produzione (4/39) e l'avvio degli studi post-approvazione (2/39).

In particolare, nel settembre 2015, l'FDA ha approvato un supplemento rispetto alla PMA originale (P100034 S010)[13] relativo alla modifica del nome commerciale da NovoTTF-100A ad Optune, mentre a novembre 2015, l'Autorità Competente ha concesso di ampliare le indicazioni del kit di trattamento Optune in combinazione con TMZ per il trattamento di pazienti adulti (di età pari o superiore a 22 anni) con GBM di nuova diagnosi a seguito di intervento chirurgico di debulking massimale e il completamento della radioterapia insieme ad una chemioterapia standard concomitante (P100034 S013).[14]

Ad agosto 2023, l'FDA ha approvato la richiesta di modifica del nome commerciale da Optune a Optune Gio (P100034 S031),[15] mantenendo invariata la destinazione d'uso del sistema.

In merito alle modifiche tecniche apportate, le più rilevanti riguardano:

- La modifica del generatore del sistema novottf-100A, approvata a marzo 2012 (P100034 S002),[16] al fine di eliminare la comparsa di picchi di corrente che si erano verificati in precedenza.
- L'approvazione, avvenuta a luglio 2016 (P100034 S015),[17] di una versione più piccola e leggera del sistema Optune originale, denominata Optune - System novottf-200°.
- L'introduzione a ottobre 2024 di nuovi trasduttori ad array Optune HFE e del software associato novotal Flex (P100034 S033),[18] che genera mappe di layout per guidare il posizionamento corretto dei trasduttori sul cranio del paziente.

Dal punto di vista del quadro regolatorio europeo, Optune Gio è registrato presso la Banca Dati del Ministero della Salute (CND Z12040299, RDM 2370470/R) ed è certificato in classe IIb secondo il Regolamento Europeo MDR 2017/745 (scadenza 21/06/2027). Precedentemente il modello Optune (NovoTTF-200A) era certificato in classe IIb secondo la Direttiva CEE 93/42 (scaduto 28/10/2022).[19]

Qual è il beneficio dichiarato dalla tecnologia rispetto al/i comparatore/i?

Prendendo spunto dal manuale d'uso del dispositivo,[20] il fabbricante dichiara quanto segue per i pazienti trattati *dopo la ricomparsa del tumore*:

- i pazienti che hanno utilizzato il kit di trattamento Optune Gio dopo la ricomparsa del tumore hanno vissuto una quantità di tempo simile a quella dei pazienti che hanno utilizzato i farmaci antitumorali. Nello studio clinico, la metà dei pazienti in entrambi i gruppi ha vissuto per più di 6,4 mesi. 22 pazienti su ogni 100 pazienti hanno vissuto per un anno o più.
- I pazienti che hanno utilizzato il kit di trattamento Optune Gio dopo la ricomparsa del tumore hanno avuto una qualità di vita migliore.

Per quanto riguarda i pazienti trattati con il kit di trattamento Optune Gio con TMZ *prima della ricomparsa del tumore*, nello studio clinico esaminato, il tempo dall'inizio del trattamento al decesso è stato misurato quando la metà dei pazienti è stata arruolata nello studio e nel momento in cui tutti i 695 pazienti totali sono stati arruolati nello studio. La seguente Tabella 9 mostra il periodo di sopravvivenza maggiore osservato nei pazienti che hanno utilizzato il kit di trattamento Optune Gio con TMZ rispetto ai pazienti che hanno utilizzato solo TMZ

Tabella 9 - Sopravvivenza osservata nei pazienti in trattamento con Optune Gio più TMZ Vs solo TMZ

	Beneficio di Optune Gio con temozolomide	
	Metà dei pazienti nello studio	Tutti i pazienti nello studio
Uso corretto	Quasi 5 mesi in più	Quasi 7 mesi in più
Tutti i soggetti	3 mesi in più	Quasi 5 mesi in più

Inoltre, un percentuale più elevata di pazienti trattati con il kit Optune Gio in combinazione con TMZ era ancora in vita dopo 2 anni, rispetto ai pazienti trattati con il solo TMZ (Tabella 10).

Tabella 10 - Pazienti vivi dopo 2 anni dall'inizio del trattamento con Optune Gio più TMZ vs solo TMZ

	Pazienti vivi 2 anni dopo l'inizio del trattamento (Optune Gio con temozolomide vs. solo temozolomide)	
	Metà dei pazienti nello studio	Tutti i pazienti nello studio
Uso corretto	48% vs. 32%	43% vs. 25%
Tutti i soggetti	48% vs. 34%	43% vs. 31%

Lo studio a cui si fa riferimento nelle Tabelle 9 e 10 è il trial clinico. Randomizzato denominato EF-14. I dati riferiti come su "metà dei pazienti nello studio" sono i risultati di un'analisi ad interim su 315 pazienti pubblicata nel 2015 (Stupp 2015) mentre i risultati su tutti i pazienti nello studio sono stati pubblicati nell'analisi finale nel 2017 (Stupp 2017). Per uso corretto si intendono i risultati dell'analisi "*per-protocol*" mentre per "tutti i soggetti" si intendono i risultati dell'analisi "*intention-to-treat*". L'analisi indipendente dello studio e dei suoi risultati è riportata nel Capitolo 3.

Qual è la fase di sviluppo e implementazione della tecnologia e del/i comparatore/i?

La tecnologia Optune Gio non è da considerarsi un'innovazione pur rappresentando un nuovo approccio come terapia antitumorale. È presente sul mercato dal 2011 e non ci sono al momento altre tecnologie utilizzate per scopi simili.
Tuttavia, sono in fase di sviluppo due tecnologie simili (Tabella 11), entrambe basate su campi elettromagnetici o energia a radiofrequenza per limitare la diffusione di cellule neoplastiche. (ACE, 2023)

Tabella 11 - Tecnologie in fase di sviluppo

Technology (Manufacturer/Institution)	Brief description	Status
Voyager (EMulate Therapeutics, Inc)	A medical device that uses localised, ultra-low radio frequency energy, in the range of 0–22 kHz, for the treatment of malignant solid tumours including GBM.	Investigational device
Electromagnetic fields that hinder cancer division (Ohio State University)	An early investigational concept that uses electromagnetic fields to hinder the spread of cancer cells.	Early device concept phase

Il kit di trattamento Optune Gio rappresenta la seconda generazione del dispositivo; analogamente gli array di trasduttori di tipo Flex sono l'evoluzione di quelli di tipo INE. La tecnologia attuale differisce dalla prima generazione per miglioramenti in termini di comfort, efficienza, portabilità ed usabilità con conseguente maggior aderenza del paziente al trattamento (si veda la sezione relativa all'autorizzazione FDA e relativi supplementi, in particolare S002[21] ed S015[22]).

Chi somministra la tecnologia e il/i comparatore/i e in quale contesto e livello di assistenza vengono forniti?

Il contesto di utilizzo del dispositivo Optune è domiciliare e pertanto il livello di assistenza è riferibile all'autocura. I pazienti stessi o i loro caregiver gestiscono la tecnologia, dopo aver ricevuto formazione da parte di personale qualificato, ad esempio il medico di riferimento, un infermiere, altro personale medico o l'esperto addetto all'assistenza tecnica Novocure (Device Support Specialist).

La formazione include una revisione dettagliata del manuale d'uso e pratica nell'uso del kit di trattamento. Inoltre, viene spiegato quale azione mettere in atto in caso di problemi con il trattamento e vengono forniti i recapiti del supporto tecnico da remoto attivo 24 ore su 24 (MyLink); è ricompresa nella fornitura anche la pianificazione individuale personalizzata del layout degli arrays (ACE 2023).

La figura del Device Support Specialist è dedicata al paziente, sia durante l'applicazione iniziale che durante l'intero percorso di trattamento (pianificazione incontri regolari durante il periodo di trattamento).

Che tipo di locali speciali sono necessari per utilizzare la tecnologia e il/i comparatore/i?

Non sono richiesti locali speciali per il trattamento con il dispositivo Optune trattandosi di ambito domiciliare.

Quali sono le attrezzature e le forniture necessarie per l'utilizzo della tecnologia e del comparatore/i?

Non sono richieste attrezzature ulteriori oltre quelle già ricomprese nel kit di trattamento Optune.

Riferimenti

1. Manuale Optune Gio "QSD-QR-814 EU(IT) Rev01.0.pdf" tratto da https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&area=sistemaInformativo
2. https://www.optunegio.com/starting-optune/staying-on-track
3. Guida d'uso MyLink "QSD-EUUM-300EU(IT)Rev02.0.pdf" tratto da https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&area=sistemaInformativo
4. https://www.optunegiohcp.com/about-optune-cancer-treatment/novotal-system
5. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S004
6. Ibidem
7. Medical Policy Manual, Tumor Treating Fields Therapy, Regence, 2024
8. Ibidem
9. Ibidem
10. Ibidem
11. Ibidem
12. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034
13. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S010
14. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S013
15. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S031
16. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S002
17. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S015
18. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S033
19. Certificato di conformità Regolamento MDR 745/2017 https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&area=sistemaInformativo
20. Ibidem
21. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100034S002
22. Ibidem

CAPITOLO 3 – SICUREZZA ED EFFICACIA CLINICA (SAF, EFF)

Metodi

Revisione della letteratura secondaria

Per rispondere ai quesiti relativi alla sicurezza e all'efficacia relative della tecnologia oggetto di valutazione è stata inizialmente effettuata una revisione della letteratura secondaria, con l'obiettivo di identificare valutazioni HTA, Linee Guida o Revisioni Sistematiche aggiornate e di buona qualità. La strategia di ricerca è descritta in Appendice 1.

Le raccomandazioni esistenti sull'uso della tecnologia nel trattamento del GBM riportate dalle Linee Guida nazionali e internazionali sono state riportate nel capitolo CUR. I riferimenti bibliografici citati dalle Linee Guida, dalle valutazioni HTA e dalle revisioni sistematiche sulla tecnologia in valutazione sono stati utilizzati per identificare eventuali studi eleggibili per la valutazione HTA regionale.

Tra i risultati della ricerca di letteratura è stato identificato un report HTA prodotto dalla Sezione HTA della Divisione Health insurance benefits, Federal Office of Public Health di Berna (Svizzera) e pubblicato a luglio 2024, i cui quesiti erano in linea con quelli definiti per la valutazione HTA regionale (FOPH 2024). Il report è stato valutato con la checklist INAHTA (Appendice 2). Data la qualità complessiva del report e la metodologia utilizzata per la revisione e sintesi della letteratura sui domini di efficacia e sicurezza, in linea con la metodologia proposta nel Cochrane Handbook e Metodologia GRADE (Higgins 2024, Schünemann 2013), è stato deciso di recepirne i risulti della revisione sistematica e della selezione degli studi inclusi per le stime degli outcome principali (Sopravvivenza globale, Sopravvivenza libera da malattia, eventi avversi). Il report HTA svizzero è stato inoltre utilizzato per informare i capitoli TEC, CUR, ORG ed ECO (FOPH 2024).

Revisione della letteratura primaria

È stata successivamente effettuata una ricerca di letteratura primaria (aggiornata a marzo 2025) sulle principali banche dati disponibili per aggiornare la ricerca della revisione sistematica del report HTA del FOPH (datata aprile 2023).

Le strategie di ricerca, selezione e sintesi della letteratura e la metodologia di valutazione del grado di certezza delle evidenze sono riportate in Appendice 1.

Ad integrazione del processo di revisione di letteratura, è stata valutata la documentazione fornita dal produttore della tecnologia a seguito della notifica di valutazione HTA da parte del Centro Regionale.

Ricerca di studi in corso

Al fine di valutare la futura disponibilità di evidenze, è stata fatta una ricerca di trial clinici randomizzati (RCT) in corso il cui quesito di ricerca risultasse coerente con quelli identificati come prioritari nell'ambito della valutazione HTA regionale, utilizzando i principali database di registrazione degli RCT. La strategia di ricerca è descritta in Appendice 1.

Ricerca su portali e database di Dispositivo-vigilanza

Per rispondere ai quesiti relativi alla sicurezza del dispositivo è stata inoltre effettuata una ricerca di segnalazioni di incidente e di avvisi di sicurezza sulle principali banche dati e portali di dispositivo-vigilanza nazionali e internazionali.

Segnalazioni di incidente:

Sono stati ricercate segnalazioni di dispositivo-vigilanza relative al dispositivo oggetto di valutazione sulle banche dati:

- MAUDE (Banca dati FDA)
- Banca Dati Dispovigilance del Ministero della Salute

La ricerca è stata effettuata sulla banca dati Nazionale a febbraio 2025 e sulla baca dati MAUDE a marzo 2025 con strategia e risultati riportati in Tabella 12.

Avvisi di sicurezza:

I portali utilizzati per la ricerca di avvisi di sicurezza, la strategia di ricerca ed i relativi risultati sono riportati in Tabella 12.

Tabella 12 - Fonti, strategie e risultati della ricerca di segnalazioni di incidente e per la ricerca di avvisi di sicurezza relativi alla tecnologia oggetto di valutazione

Segnalazioni di incidente:		
Banca dati:	**Keyword**	**N° segnalazioni di incidente:**
Dispovigilance	RDM 2149063 – Novocure RDM 2370470 – Novocure RDM 299500 - Novocure	0
MAUDE	NovoTTF-100A/Optune/Optune Gio	421
Avvisi di sicurezza:		
Portale:	**Keyword**	**N° avvisi di sicurezza:**
Italia - Ministero della salute – Portale ministeriale per gli avvisi di sicurezza sui dispositivi medici	novocure, optune nottf100, novottf200	1 avviso
Regno Unito - Medicines & Healthcare products Regulatory Agency	novocure, optune nottf100, novottf200	1 avviso
Francia - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	novocure, optune nottf100, novottf200	1 avviso
Svizzera - Swiss medic	novocure, optune nottf100, novottf200	1 avviso

Risultati

Revisione della letteratura secondaria

Dalla ricerca sono stati recuperati 20 report HTA sulla tecnologia oggetto di valutazione, tra i quali, utilizzando i criteri di valutazione sopracitati e come già anticipato, è stato identificato il report HTA prodotto dalla Sezione HTA della Divisione Health insurance benefits, Federal Office of Public Health (FOPH 2024) di Berna (Svizzera) pubblicato a luglio 2024, i cui quesiti erano in linea con quelli prioritizzati per la valutazione HTA regionale.

Dalla ricerca sono stati recuperati 179 documenti relativi a Linee Guida sul trattamento del Glioblastoma multiforme, tra i quali 7 riportavano raccomandazioni sull'utilizzo della tecnologia oggetto di valutazione. La sintesi delle raccomandazioni relative all'uso della tecnologia nel trattamento del Glioblastoma è riportata nel capitolo 1 (CUR).

Dal database ECRI è stata identificato un Clinical Evidence Assessment pubblicato nel 2024 sull'uso del dispositivo per il trattamento della recidiva di GBM (ECRI 2024). La ricerca di revisioni sistematiche ha identificato 2 revisioni sistematiche in linea con i criteri di inclusione predefiniti (Kutuk 2023, Schettini 2024). I riferimenti bibliografici dei documenti le cui referenze sono state vagliate per l'identificazione di studi primari potenzialmente eleggibili

I riferimenti bibliografici riportati dai documenti inclusi sono stati analizzati per identificare studi di letteratura primaria potenzialmente eleggibili per la valutazione HTA regionale.

Aggiornamento revisione della letteratura primaria

I risultati dell'aggiornamento della ricerca di letteratura primaria condotto a marzo 2025 a partire dalla ricerca di letteratura del report HTA Svizzero (FOPH 2024) datata aprile 2023 sono descritti in Appendice 2.

Il processo di selezione degli studi ha portato all'inclusione di 5 articoli relativi a 2 studi RCT (Stupp 2017, Tophoorn 2018, Kesari 2017, Stupp 2012, Kenner 2014) e di 2 studi comparativi non randomizzati (Liu 2020, Chen 2022) indentificati dal report HTA del FOPH (FOPH 2024), a cui si sono aggiunti 4 studi comparativi non randomizzati identificati nell'ambito dell'aggiornamento della ricerca di letteratura. (Kanamori 2024, Zhang 2024, Woo 2025, Kapur 2025).

Caratteristiche degli studi inclusi

Trial Clinici Randomizzati (RCT)

I 2 RCT multicentrici inclusi sono entrambi finanziati dal produttore della tecnologia (Novocure Ltd.) e condotti dal medesimo gruppo di ricerca. Il trial EF-14 è un RCT multicentrico open-label di fase III condotto in 12 Paesi ed ha incluso pazienti con nuova diagnosi di GBM (ndGBM) (Stupp 2017). Il trial EF-11 (Stupp 2012) è un RCT multicentrico open-label di fase III condotto in 9 Paesi ed ha incluso pazienti con recidiva di GBM (rGBM). Le caratteristiche degli RCT inclusi sono riportate nelle Tabelle 13, 14.

EF-14

Nello studio EF-14 sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del trattamento con TTF in pazienti adulti con nuova diagnosi di GBM sottoposti a un intervento chirurgico di debulking o a biopsia e

che avevano completato la radiochemioterapia standard con una dose minima di 45 Gy (Stupp 2017). I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 al trattamento con TTF (≥18 ore/die) più TMZ di mantenimento (n = 466) o alla sola TMZ di mantenimento (n =229). In caso di progressione del tumore, è stata offerta una terapia di seconda linea secondo la pratica clinica locale e nel braccio di intervento è stato possibile continuare a somministrare TTF fino alla seconda progressione radiologica. In totale, il 51% (n=237) dei pazienti nel braccio di intervento ha continuato a sottoporsi a TTF dopo la prima progressione. In seguito ai risultati di un'analisi ad interim (Stupp 2015), 26 pazienti randomizzati nel braccio TMZ sono passati al trattamento con TTF; nell'analisi complessiva su OS e PFS questi pazienti sono stati inclusi nel braccio di randomizzazione (sola TMZ) come da analisi Intention-to-treat (Stupp 2017). Nell'analisi principale l'efficacia è stata valutata su sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS), con un follow up mediano di 40 mesi dalla randomizzazione. Sono state valutate anche la compliance al trattamento ed il drop-out per mancata aderenza. Per la sicurezza è stato valutato il rischio di eventi avversi gravi (SAE). (Stupp 2017)

Analisi secondaria e analisi post-hoc del trial EF-14

L'impatto sulla qualità della vita (HRQoL) in EF-14 è stato valutato in un'analisi secondaria in 437 pazienti arruolati nel braccio TTF+TMZ e 202 pazienti arruolati nel braccio con sola TMZ che avevano completato la valutazione di HRQoL al momento dell'arruolamento; l'esito è stato rivalutato a 3, 6, 9 e 12 mesi. (Taphoorn 2018).

È stata successivamente condotta un'analisi post-hoc non pianificata sulla popolazione arruolata in EF-14 includendo i soggetti alla prima recidiva di GBM (Kesari 2017). Alla prima recidiva, la terapia di seconda linea (comprendente reintervento, radiochirurgia, chemioterapia, bevacizumab o terapia combinata) è stata offerta secondo la pratica clinica locale. Al termine dello studio (dicembre 2014) condotto con un follow up mediano di 40 mesi, 228 dei 466 pazienti nel braccio TTF+TMZ avevano avuto una prima recidiva, 131 dei quali hanno successivamente ricevuto una chemioterapia di seconda linea in aggiunta alla prosecuzione del trattamento con TTF. Nel braccio TMZ, 121 dei 229 pazienti hanno avuto una prima recidiva e 73 hanno successivamente ricevuto una chemioterapia di seconda linea. Tra i pazienti randomizzati nel braccio TMZ, 13 pazienti inclusi nell'analisi post-hoc sono sono passati al braccio con TTF dopo la pubblicazione dei risultati dell'analisi ad interim del trial EF-14 (Stupp 2015). Il campione incluso nell'analisi post hoc è stato quindi di 144 soggetti sottoposti a TTF+chemioterapia di seconda linea e di 60 soggetti sottoposti a sola chemioterapia di seconda linea. Il trattamento con TTF è proseguito fino alla seconda progressione radiologica o al peggioramento clinico, per un massimo di 24 mesi.

EF-11

Nello studio EF-11 sono state valutate efficacia e sicurezza del trattamento con TTFields in pazienti adulti con recidiva di GBM (rGBM) confermata radiologicamente (Stupp 2012). Sono stati inclusi pazienti sottoposti a chirurgia di debulking o biopsia e radioterapia con o senza TMZ, con prima recidiva o recidive successive. Il 12% dei pazienti arruolati ha avuto una prima recidiva, il 47% una seconda recidiva e il 41% ha avuto tre o più recidive. I pazienti inclusi sono stati randomizzati al trattamento con solo TTF (per 22-24 ore al giorno) (n=120) o a trattamento con sola chemioterapia (n=117). Il trattamento con chemioterapia era definito secondo il parere del clinico e comprendeva

chemioterapici e terapie mirate (es. bevacizumab, imatinib), prescritti da soli o in combinazione. Nel gruppo TTF, 27 dei 120 pazienti randomizzati (23%) hanno interrotto precocemente il trattamento - spesso entro pochi giorni - a causa della mancata compliance al trattamento o dell'incapacità di gestire il dispositivo. Nell'analisi principale su popolazione intetion-to-treat (ITT), l'efficacia è stata valutata su sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) con un follow up mediano di 39 mesi. L'impatto su HRQoL è stato valutato sul 30% dei pazienti nel braccio TTF e sul 23% dei pazienti nel braccio di controllo. Sono state valutate anche la compliance al trattamento ed il drop-out per mancata aderenza. Per la sicurezza è stato valutato il rischio di eventi avversi gravi (SAE).

Analisi post-hoc del trial EF-11

Un'analisi post-hoc non pianificata dello studio EF-11 ha valutato l'impatto sulla sopravvivenza globale includendo una popolazione intention-to-treat modificata (mITT) (Kanner 2014). In particolare, 93 pazienti che hanno ricevuto almeno un ciclo completo di trattamento con TTF (22-24 ore/giorno per ≥ 1 ciclo di trattamento predefinito di 4 settimane) sono stati confrontati con i 117 pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia. Non sono state riportate le caratteristiche dei pazienti per questa popolazione TTF modificata.

Studi comparativi non randomizzati

Sono stati inclusi 6 studi comparativi non randomizzati di cui 2 inclusi nel report HTA del FOPH (FOPH 2024) e 4 inclusi a seguito dell'aggiornamento della letteratura. Le caratteristiche degli studi comparativi non randomizzati inclusi sono riportati in Tabella 15.

La popolazione inclusa in cinque dei sei studi è costituita da adulti (età≥18 anni) con nuova diagnosi di GBM, con diagnosi tra il 2009 e 2022, mentre il sesto studio ha incluso una popolazione di adulti con nuova diagnosi di Gliomi di Altro grado secondo la classificazione WHO 2021 (Zhang 2024).

I sei studi inclusi sono stati condotti da diversi gruppi di ricerca, di cui due negli USA, tre in Cina e uno in Giappone. Uno dei sei studi è stato finanziato dal produttore della tecnologia (Novocure Ltd.) (Kapur 2025), uno studio ha riportato finanziamenti dalla National Natural Science Foundation of China (NNSFC) e dalla Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) (Chen 2022) mentre gli altri quattro studi non hanno riportato finanziamenti.

Tutti i sei studi avevano un disegno di coorte retrospettivo, di cui 4 monocentrici e 2 multicentrici (Kanamori 2024, Woo 2025). L'efficacia e sicurezza di TTF sono state valutate confrontando all'interno della casistica dei centri coinvolti, gli esiti dei pazienti trattati con TTF con gli esiti di pazienti non sottoposti a TTF dopo trattamento chirurgico o biopsia e radio chemioterapia standard. L'assegnazione del trattamento con TTF è avvenuta su scelta dei clinici o dei pazienti; in uno studio il gruppo di controllo è stato selezionato in un periodo precedente all'introduzione di TTF (Chen 2022). Tutti gli studi inclusi non hanno fornito informazioni sufficienti sui trattamenti concomitanti a TTF per valutare eventuali deviazioni dal protocollo standard.

Tutti gli studi inclusi hanno valutato l'efficacia in termini di sopravvivenza globale (OS), 4 studi hanno valutato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mentre uno solo studio ha dichiarato di valutare l'impatto sulla qualità della vita ma non ha presentato i risultati (Zhang 2024). La compliance al trattamento con TTF è stata valutata in 4 studi tra i quali uno aveva come obiettivo

principale l'analisi delle barriere all'adozione e alla compliance a TTF nella pratica clinica ed ha presentato i risultati di sopravvivenza globale (OS) come esito secondario (Kapur 2025). La sicurezza in termini di eventi avversi e eventi avversi severi è stata valutata 3 studi (Kanamori 2024, Zhang 2024, Woo 2025).

Per ridurre il possibile bias di selezione, tre studi hanno utilizzato il propensity score-matching ottenendo set di dati abbinati per i principali possibili confondenti misurati. (Chen 2022, Kanamori 2024, Woo 2025). Uno studio ha inoltre utilizzato in fase di analisi la tecnica dell'inverse probability of treatment weighting (IPTW) per ridurre il confondimento residuo. (Chen 2022)

Tabella 13 - Caratteristiche del trial EF-14 (pazienti con nuova diagnosi di Glioblastoma multiforme)

Nome studio Disegno studio Riferimento bibliografico	Nazione Finanziamenti	Periodo di arruolamento Follow-up	Popolazione							Intervento	Comparatore	Outcome
			I o C	Dimensione Campione	Età (mediana; range o media ± DS)	Sesso (% maschi)	KPS (mediana; range o media ± DS)	Metilazione MGMT (%) Mutazione IDH (%)	Chirurgia radicale (%)			
EF-14 RCT, multicentrico. (Stupp 2017)	12 nazioni. Finanziamento: Novocure Ltd.	Giugno 2009-Dicembre 2014 Follow-up mediana: 40 mesi.	Pazienti di età ≥18 anni con GBM di nuova diagnosi.							**TTF + TMZ**	**TMZ**	**OS** **PFS** **Compliance** **Drop-out** **SAEs**
			I	r: 466 a: 466	56 anni (19-83)	68%	90 (60-100)	36% 7%	53%			
			C	r: 229 a: 229	57 anni (19-80)	69%	90 (70-100)	42% 5%	54%			
Analisi secondaria di EF-14												
(Taphoorn 2018)	12 nazioni. Finanziamento: Novocure Ltd.	Giugno 2009-Dicembre 2014 Follow-up totale: 12 mesi.	Pazienti di età ≥18 anni con GBM di nuova diagnosi con una valutazione di HRQoL al baseline.							**TTF + TMZ**	**TMZ**	**HRQoL**
			I	r: 466 a: 437	56 anni (19-83)	68%	90 (60-100)	NR	53,3%			
			C	r: 229 a: 202	57 anni (19-80)	69%	90 (70-100)	NR	53,5%			
Analisi post hoc di EF-14												
(Kesari 2017)	12 nazioni. Finanziamento: Novocure Ltd.	Giugno 2009-Dicembre 2014 Follow-up mediana: 13 mesi.	Pazienti di età ≥18 anni con prima recidiva di GBM.							**TTF + chemioterapia di seconda linea**	**Chemioterapia di seconda linea**	**OS** **SAEs**
			I	r: 466 a: 144	57 anni (29-83)	75%	90 (60-100)	24% NR	58%			
			C	r: 229 a: 60	58 anni (22-75)	75%	90 (70-100)	23% NR	57%			

Note: a=pazienti inclusi nell'analisi, C = comparatore, GBM = Glioblastoma multiforme I = intervento, IDH = isocitrato deidrogenasi, KPS = Karnofsky performance status, MGMT = O6-methylguanine-DNA methyltransferase, NR = non riportato, OS = sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza libera da progressione, r= pazienti randomizzati, RCT= Trial clinico randomizzato, SAE= Eventi avversi seri, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields..

Tabella 14 - Caratteristiche del trial EF-11 (pazienti con recidiva di Glioblastoma multiforme)

Nome studio Disegno studio Riferimento bibliografico	Nazione Finanziamenti	Periodo di arruolamento Follow-up	Popolazione							Intervento	Comparatore	Outcome
			I o C	Dimensione Campione	Età (mediana; range o media ± DS)	Sesso (% maschi)	KPS (mediana; range o media ± DS)	Metilazione MGMT (%) Mutazione IDH (%)	Chirurgia radicale (%)			
EF-11 RCT, multicentrico. (Stupp 2012)	7 nazioni. Finanziamento: Novocure Ltd.	Settembre 2006 - Maggio 2009 Follow-up mediana: 39 mesi.	Pazienti di età ≥18 anni con recidiva di GBM (Popolazione Intention-to-treat)							**TTF**	**Chemioterapia**	**OS PFS Compliance Drop-out SAE**
			I	r: 120 a: 120	54 anni (24-80)	77%	80 (50-100)	NR	79%			
			C	r: 117 a: 117	54 anni (29-74)	62%	80 (50-100)	NR	85%			
Analisi post hoc di EF-11												
(Kanner 2014)	7 nazioni. Finanziamento: Novocure Ltd.	Analisi post-hoc di RCT, multicentrico. Settembre 2006 - Maggio 2009 NR	Pazienti di età ≥18 anni con recidiva di GBM che abbiano ricevuto almeno un ciclo completo di TTF o chemioterapia (Popolazione Intention-to-treat modificata)							**TTF**	**Chemioterapia**	**OS**
			I	r: 120 a: 93	NR	NR	NR	NR	NR			
			C	r: 117 a: 117	54 anni (29-74)	62%	80 (50-100)	NR	85%			

Note: a=pazienti inclusi nell'analisi, C = comparatore, GBM = Glioblastoma multiforme I = intervento, IDH = isocitrato deidrogenasi, KPS = Karnofsky performance status, MGMT = O6-methylguanine-DNA methyltransferase, NR = non riportato, OS = sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza libera da progressione, r= pazienti randomizzati, RCT= Trial clinico randomizzato, SAE= Eventi avversi seri, TTF = tumour treating fields..

Tabella 15 - Caratteristiche degli studi comparativi non randomizzati inclusi

Riferimento bibliografico Nome studio	Nazione Finanziamenti COI	Disegno di studio Periodo di arruolamento Follow-up	Popolazione							Intervento	Comparatore	Outcome
			I o C	Dimensione Campione	Età (mediana; range o media ± DS)	Sesso (% maschi)	KPS (mediana; range o media ± DS)	Metilazione MGMT (%) Mutazione IDH (%)	Chirurgia radicale (%)			
Liu 2020 NR	USA Nessuna informazione su finanziamento. COI: Novocure medical advisory board.	Studio di coorte retrospettivo, monocentrico. Gennaio 2014-Giugno 2017 Follow up mediana (range) 42 (29-58) mesi	Pazienti di età ≥18 anni con GBM di nuova diagnosi. (WHO 4th ed. 2016)							TTF + TMZ	TMZ	OS
			I	37	61 (28-81)	62%	90 (70-100)	16% (21,6% no data) 8.1% (2,7% no data)	57%			
			C	67	65 (28-83)	57%	90 (50-100)	36% (28,4% no data) 4,5% (13,4% no data)	46%			
Chen 2022 NR	China Finanziamento: NNSFC; CSCO COI: nessuno dichiarato.	Studio di coorte retrospettivo, monocentrico. I: Agosto 2018-Febbraio 2021 C: Gennaio 2016 - Ottobre 2017 NR	Pazienti di età ≥18 anni con GBM di nuova diagnosi. (WHO 4th ed. 2016) (PSM dataset)							TTF + TMZ	TMZ	OS PFS Compliance
			I	49	49,4±13,3	45%	81,8±11,9	24% (9% no data) 10% (4% no data)	82%			
			C	87	49,3±14,6	52%	82,2±15,2	37% (22% no data) 14% (2% no data)	76%			

Riferimento bibliografico Nome studio	Nazione Finanziamenti COI	Disegno di studio Periodo di arruolamento Follow-up	Popolazione							Intervento	Comparatore	Outcome
			I o C	Dimensione Campione	Età (mediana; range o media ± DS)	Sesso (% maschi)	KPS (mediana; range o media ± DS)	Metilazione MGMT (%) Mutazione IDH (%)	Chirurgia radicale (%)			
Kanamori 2024 ND	Giappone. Non finanziato. COI: Novocure honoraria.	Studio di coorte retrospettivo multicentrico. (45 centri) Data disponibilità TTF in ogni centro - giugno 2020 Follow up a giugno 2022. Mediana (range) 21 mesi (1-55)	Pazienti di età ≥18 anni con GBM di nuova diagnosi. (WHO 4th ed. 2016) (Criteri di eleggibilità come EF-14)							TTF dopo chirurgia/ biopsia e RT/TMZ adiuvanti.	No TTF dopo chirurgia/biopsia e RT/TMZ adiuvanti.	OS PFS Compliance Eventi avversi dermatologici
			I	210	54,0±12,3	62.90%	90 (70-100)	21% (49% no data) 8%	60%			
			C	327	60,0±13,8	56.60%	90 (70-100)	21% (59% no data) 5%	67%			

Riferimento bibliografico Nome studio	Nazione Finanziamenti COI	Disegno di studio Periodo di arruolamento Follow-up	Popolazione							Intervento	Comparatore	Outcome
			I o C	Dimensione Campione	Età (mediana; range o media ± DS)	Sesso (% maschi)	KPS (mediana; range o media ± DS)	Metilazione MGMT (%) Mutazione IDH (%)	Chirurgia radicale (%)			
Zhang 2024 ND	Cina Non finanziato. COI: nessuno dichiarato.	Studio di coorte retrospettivo monocentrico. Dicembre 2019 - Giugno 2022 Follow up a Giugno 2023.	Pazienti di età ≥18 anni con nuova diagnosi di Gliomi di Alto Grado (WHO CNS5 2021)							TTF (Device NovaTTFields-200A) dopo massima resezione chirurgica possibile e chemioradio terapia standard	No TTF dopo massima resezione chirurgica possibile e chemioradio terapia standard	OS PFS HRQoL Compliance Eventi avversi dermatologici
			I	26 GBM (11; 42,3%) Astrocitoma (9; 34,6%)	52,15±10,89	65,38%	100 (50-100)	50,0% (3,9% no data) 15,4% (26,7% no data)	NA			
			C	26 GBM (17; 65,4%) Astrocitoma (7; 26,9%)	56,67±13,85	57,69%	95 (60-100)	46,2% (7,7% no data) 7,7% (23,1% no data)	NA			

Riferimento bibliografico Nome studio	Nazione Finanziamenti COI	Disegno di studio Periodo di arruolamento Follow-up	Popolazione							Intervento	Comparatore	Outcome
			I o C	Dimensione Campione	Età (mediana; range o media ± DS)	Sesso (% maschi)	KPS (mediana; range o media ± DS)	Metilazione MGMT (%) Mutazione IDH (%)	Chirurgia radicale (%)			
Woo 2025 ND	Hong Kong (Cina) Non finanziato. COI: nessuno dichiarato.	Studio di coorte su dati di registro, multicentrico. (7 centri) Gennaio 2009 - Giugno 2022 Follow up a Settebre 2023. Media 26,5 ±14,9 mesi	Pazienti di età ≥18 anni con nuova diagnosi di Astrocitoma Grado 4 (WHO 4th ed. 2016) (PSM dataset)							TTF + TMZ di mantenimento dopo resezione chirurgica possibile e chemioradio terapia con TMZ	TMZ di mantenimento dopo resezione chirurgica possibile e chemioradio terapia con TMZ	OS PFS Compliance eventi avversi
			I	47	54±13	60%	KPS ≥80 34 (72,3%)	20/47 (42,5%) 5/47 (10,6%)	Classe 1 (6/47; 12,3%) Classe 2A (15/47; 31,9%)			
			C	94	53±13	71%	KPS ≥80 70 (74,5%)	42/94 (44,7%) 8/94 (8,5%)	Classe 1 (14/94; 14,9%) Classe 2A (25/94; 26,6%)			
Kapur 2025 ND	USA Finanziamento: Novocure COI: nessuno dichiarato.	Studio di coorte retrospettiva monocentrico. 2015-2022 NR	Pazienti di età ≥18 anni con GBM di nuova diagnosi (WHO 4th ed. 2016).							Terapia con TTF offerta e iniziato.	Terapia con TTF non offerta o non iniziata.	OS Compliance
			I	96	59±13,6	NR	media±DS (Range) 80,1±13,7 (50-100)	NR	NR			
			C	82	61,3±14,4	NR	media±DS (Range) 69,3±18,2 (30-100)	NR	NR			

Note: C = comparatore, COI = conflitti di interesse, CSCO = Chinese Society of Clinical Oncology, GBM = Glioblastoma multiforme I = intervento, IDH = isocitrato deidrogenasi, KPS = Karnofsky performance status, MGMT = O6-methylguanine-DNA methyltransferase, NR = non riportato, NSFC = National Natural Science Foundation of China, OS = sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza libera da progressione, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields, USA = Stati Uniti d'America, WHO = Organizzazione Mondiale della Sanità.

Qualità degli studi inclusi e valutazione del grado di certezza delle evidenze

Le figure relative al rischio di bias per singolo studio e per dominio sono state create utilizzando l'applicazione web ROBVIS (McGuinness 2020). I dati riassuntivi sul rischio di bias negli studi inclusi sono riportati nell'Appendice 3. L'esito della valutazione del rischio di bias per esito è stato riportato nelle tabelle descrittive dei risultati dei singoli studi ed utilizzato per la valutazione del grado di certezza delle evidenze valutato utilizzando il metodo GRADE (Schünemann 2013).

Sintesi dei risultati degli studi inclusi

I risultati dei 2 RCT inclusi sono riportati nelle Tabelle 15-16 mentre i risultati dei 6 studi comparativi non randomizzati sono riportati nelle Tabelle 17-18, suddivisi per gli outcome prioritizzati. La sintesi dei risultati e il grado di certezza delle evidenze per singolo outcome sono invece descritte nelle Summary of findings tables (Tabelle 21-23) suddivise per popolazione di riferimento, in risposta ai due quesiti di ricerca prioritarizzati nella valutazione HTA regionale (GBM di nuova diagnosi e qualsiasi recidiva di GBM).

Risultati di efficacia da studi comparativi randomizzati e non randomizzati

Quali sono i benefici attesi della tecnologia sulla mortalità?

Quale è l'effetto della tecnologia sulla progressione (o la ricomparsa) della malattia?

Popolazione con nuova diagnosi di GBM

Il trial EF-14 (Stupp 2017) ha valutato l'efficacia di TTF in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) in pazienti con nuova diagnosi di GBM, con un follow-up mediano di 40 mesi. I risultati del trial hanno mostrato una PFS mediana maggiore di 2,7 mesi nel braccio sottoposto a TTF+TMZ come terapia di mantenimento, rispetto al braccio con sola TMZ (6,7 Vs 4,0 mesi dalla randomizzazione; HR 0,63 IC95% 0,52-0,76). I risultati dello stesso trial hanno inoltre evidenziato una OS mediana maggiore di 4,9 mesi nel braccio TMZ+TTF rispetto al braccio con TMZ (20,9 mesi Vs 16,0 mesi dalla randomizzazione; HR 0,63 (IC95% 0,53-0,76) (Tabella 16).

I risultati dei 6 studi non randomizzati, condotti tutti su pazienti con nuova diagnosi, hanno riportato stime discordanti sia per PFS (4 studi) che per OS (6 studi) con durata di follow up non sempre riportata e rischio di bias classificato da serio a critico (Tabella 17). Rispetto alla PFS, 3 studi (con un campione complessivo di 122 soggetti trattati con TTF+TMZ e 207 trattati con TMZ) hanno fornito stime a favore del gruppo di TTF+TMZ rispetto a TMZ in maniera statisticamente significativa, con range di aumento di PFS mediana da 4,6 a 7,4 mesi (Chen 2022, Zhang 2024, Woo 2025). Il quarto studio che ha riportato stime di PFS, con un campione complessivo di 210 soggetti trattati con TTF+TMZ e 327 trattati con TMZ, non ha rilevato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (PFS mediana di 11 Vs 10 mesi, rispettivamente, adj HR 0,98 IC95% 0,80-1,20) (Kanamori 2024). Rispetto alla OS, 4 studi (con un campione complessivo di 218 soggetti trattati con TTF+TMZ e 289 trattati con TMZ) hanno fornito stime a favore del gruppo di TTF+TMZ rispetto a TMZ in maniera statisticamente significativa, con range di aumento di OS mediana da 3,6 a 12 mesi (Chen 2022, Zhang 2024, Woo 2025, Kapur 2025). Gli altri 2 studi includevano un campione complessivo di 247 soggetti trattati con TTF+TMZ e 394 trattati con TMZ con follow up mediano di 21 e 42 mesi. I 2 studi non hanno riportato una differenza statisticamente significativa di OS tra i due gruppi con

stime aggiustate di HR 0,93 (IC95% 0,58-1,47) e HR 0,99 (IC95% 0,78-1,25), rispettivamente) (Liu 2020, Kanamori 2024) (Tabella 17).

Popolazione con recidiva di GBM

Un'analisi post-hoc del trial EF-14 (Kesari 2017) ha valutato l'efficacia di TTF in termini di sopravvivenza globale (OS) nel sottogruppo di pazienti arruolati che ha sviluppato una prima recidiva di GBM, includendo 114 pazienti nel gruppo trattato con TTF + chemioterapia di seconda linea e 60 nel gruppo trattato con sola chemioterapia di seconda linea, con follow-up mediano di 13 mesi. I risultati dell'analisi post-hoc hanno mostrato una differenza di 2,6 mesi di OS mediana dalla prima progressione a favore del gruppo trattato con TTF (11,7 Vs 9,1 mesi, adj OR 0,70 IC95% 0,48-1,00).

Il trial EF-11 (Stupp 2012) ha valutato l'efficacia di TTF da solo rispetto a sola chemioterapia di seconda linea in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) in pazienti con recidiva o progressione di GBM, indipendentemente dal numero di recidive, con un follow-up mediano di 39 mesi. I risultati del trial non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra il braccio sottoposto a TTF rispetto al braccio sottoposto a sola chemioterapia di seconda linea sia in termini di PFS (mediana 2,2 Vs 2,1 mesi dalla randomizzazione; HR 0,81, IC95% 0,60-1,09) sia in termini di OS (mediana 6,6 Vs 6,0 mesi dalla randomizzazione; HR 0,86 IC95% 0,66-1,12) (Tabella 16).

Non sono stati identificati studi comparativi non randomizzati che includessero soggetti con recidiva di GBM.

Tabella 16 - Risultati di efficacia da studi randomizzati

Riferimento bibliografico (nome studio)	Intervento Comparatore	Dimensione del campione analizzato	Follow up (mediana; range)	Tempo da diagnosi iniziale a randomizzazione (mediana)	PFS mediana (IC95%) mesi dalla randomizzazione	PFS HR (IC95%)	OS mediana (IC95%) mesi dalla randomizzazione	OS HR (IC95%)	Rischio di bias overall
GBM di nuova diagnosi									
Stupp 2017 (EF-14)	TTF+TMZ	466	40 mesi	3,8 mesi	6,7 (6,1-8,1)	0,63 (0,52-0,76)	20,9 (19,3-22,7)	0,63 (0,53-0,76)	Some Concerns
	TMZ	229		3,7 mesi	4,0 (3,8-4,4)		16,0 (14,0-18,4)		
Prima recidiva di GBM									
Kesari 2017 (Analisi post-hoc di EF-14)	TTF + chemioterapia	144	13 mesi	NR	NR	NR	11,8 (NR) mesi dalla prima progressione	0,70 (0,48-1,00)	High
	Chemioterapia	60		NR	NR		9,2 (NR) mesi dalla prima progressione		
Recidiva di GBM (qualsiasi recidiva)									
Stup 2012 (EF-11)	TTF	120	39 mesi	11,8 mesi	2,2 (NR)	0,81 (0,60-1,09)	6,6 (NR)	0,86 (0,66-1,12)	Some Concerns
	Chemioterapia	117		11,4 mesi	2,1 (NR)		6,0 (NR)		
Kanner 2014 (Analisi post-hoc di EF-11)	TTF	93	NR	NR	NR	NR	7,8 (NR)	0,69 (0,52-0,92)	High
	Chemioterapia	117		11,4 mesi	NR		6,0 (NR)		

Note: HR= Hazard Ratio, NR = non riportato, OS = sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza libera da progressione, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields

Tabella 17 - Risultati di efficacia da studi comparativi non randomizzati (Popolazione: GBM di nuova diagnosi)

Riferimento bibliografico	Intervento Comparatore	Dimensione del campione	Follow up (mediana; range)	PFS (mediana; IQR)	PFS	OS (mediana; IQR)	OS	Rischio di bias overall
Liu 2020	TTF+TMZ	37	42 (29-58)	NR	NR	NR	Adj HR 0,93 (IC95% 0,58-1,47)	Serio
	TMZ	67		NR	NR	NR		
Chen 2022	TTF+TMZ	49	NR	16 mesi	HR 0,35 (IC95% 0,14-0,91)	21,8 mesi	HR 0,19 (IC95% 0,09-0,41)	Serio
	TMZ	87		11 mesi		15 mesi		
Kanamori 2024	TTF	210	21 mesi; 1-55	11 mesi	Adj HR 0,98 (IC95% 0,80-1,20)	25 mesi	Adj HR 0,99 (IC95% 0,78-1,25)	Informazioni insufficienti
	No TTF	327		10 mesi		25 mesi		
Zhang 2024	TTF	26	NR (Range possibile 1 - 40 mesi)	14,2 mesi	Log-rank test p=0,005	19,7 mesi	Log-rank test p=0,007	Serio
	No TTF	26		9,6 mesi		16,1 mesi		
Woo 2025	TTF + TMZ	47	Media 26,5 ±14,9 mesi	14,8 mesi (11,1-20,0)	Log-rank test p=0,03	21,4 mesi (14,6-33,3)	Log-rank test p<0,001; Adj OR 3,8 (IC95% 2,2-6,6)	Serio
	TMZ	94		7,4 mesi (4,0-12,1)		14,4 mesi (10,0-22,0)		
Kapur 2025	TTF	96	NR	NR	NR	21 mesi	Log-rank test p<0,001	Critico
	No TTF	82		NR		9 mesi		

Note: HR= Hazard Ratio, IQR= range interquartile, NR = non riportato, OR= Odds Ratio, OS = sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza libera da progressione, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields

Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita correlata allo stato di salute generale?

Qual è l'effetto della tecnologia sullo stato funzionale del paziente?

L'impatto della tecnologia sulla qualità della vita (HRQoL) di pazienti con nuova diagnosi di GBM è stato valutato in un'analisi secondaria del trial EF-14 (Taphoorn 2018). Il modulo core sulla qualità di vita (QLQ-C30) e il modulo sul tumore cerebrale (QLQBN20) del questionario dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sono stati somministrati al momento dell'arruolamento e ogni 3 mesi, per un massimo di 12 mesi, in entrambi i bracci del trial. Il dato sulla HRQoL a 12 mesi era disponibile per il 30% dei soggetti (n= 139/466) nel braccio TTF +TMZ e per il 25% dei soggetti (n= 58/229) nel braccio TMZ. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative o clinicamente rilevanti per i domini "global health scale, cognitive, emotional, physical, role and social functioning" e per le scale di valutazione del dolore e debolezza delle gambe. Una differenza clinicamente significativa (≥10 punti su una scala 0-100) a favore della TMZ è stata riportata per il prurito cutaneo a 3 mesi di follow-up (Taphoorn 2018).

Nel tiral EF-11, la HRQoL in pazienti con recidiva di GBM è stata valutata al momento dell'arruolamento e a 3 mesi di follow-up con il modulo QLQC-30 del questionario EORTC nel 30% dei pazienti trattati con TTF (n=36/116) e nel 23% (n=27/117) dei pazienti trattati con chemioterapia. A 3 mesi di follow-up non è stata riportata alcuna differenza per i domini "global health scale and social functioning". I domini "cognitive, emotional and role functioning" sembravano a favore di TTF e il dominio "physical functioning" sembrava a favore della chemioterapia ma non sono stati riportati test statistici (Stupp 2012).

Gli studi comparativi non-randomizzati inclusi non hanno riportato informazioni di impatto sulla qualità della vita sebbene uno studio lo riportasse tra gli esiti considerati nei metodi (Zhang 2024).

I pazienti sono soddisfatti con l'utilizzo della tecnologia?

La compliance al trattamento è particolarmente importante per la tecnologia in valutazione, per la quale viene indicato un utilizzo giornaliero di almeno 18 ore al giorno per ottenere i benefici attesi.

Nei trial EF-14 viene riportata una compliance ≥75% nel 75% dei pazienti nei primi tre mesi di utilizzo. In questo trial solo 2 pazienti (0.4%) nel braccio TTF+TMZ e nessuno dei pazienti nel braccio TMZ ha interrotto il trattamento precocemente per mancata compliance. Nel trial EF-11 viene riportata una compliance mediana del 80% per ogni mese di utilizzo. Nello stesso trial, nel gruppo trattato con TTF, il 22,5% dei pazienti (n=27) ha interrotto precocemente il trattamento, generalmente entro pochi giorni dall'inizio per scarsa compliance o incapacità di gestire il dispositivo. Nel gruppo trattato con sola chemioterapia un paziente (0,9%) ha interrotto il trattamento precocemente per non compliance. (Tabella 18)

Tabella 18 -Compliance e drop out dovuto a non aderenza negli RCT inclusi

Riferimento bibliografico (nome studio)	Intervento Comparatore	Dimensione del campione analizzato	Follow up (mediana; range)	Compliance (%)	Tempo da inizio a interruzione TTF (mediana, range)	Drop out dovuto a non aderenza (n; %)
GBM di nuova diagnosi						
Stupp 2017 (Ef-14)	TTF + TMZ	466	40 mesi	il 75% dei pazienti ha avuto una compliance ≥75% nei primi 3 mesi di trattamento	8.2 mesi (0-82)	2 (0,4%)
	TMZ	229		NR	8.3 (0-82)	0 (0,0%)
Recidiva di GBM (qualsiasi recidiva)						
Stupp 2012 (EF-11)	TTF	120	39 mesi	mediana 80% (range 41-98%) del tempo in ogni mese di trattamento	NR	27 (22,5%)
	Chemioterapia	117		NR	NR	1 (0,9%)

Note: NR = non riportato, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields.

La compliance è descritta in 4 dei 6 studi comparativi non-randomizzati inclusi e viene riportata con valori mediani tra il 74% e il 91%, sebbene valutata in maniera eterogenea. Due studi riportano inoltre informazioni sul drop out per non aderenza o problemi di disconfort con il device rilevati nel 9,8% e nel 21,3% dei pazienti che avevano iniziato TTF, rispettivamente (Tabella 19).

Tabella 19 - Compliance e drop out dovuto a non aderenza negli studi comparativi non randomizzati inclusi (Popolazione: GBM di nuova diagnosi)

Riferimento bibliografico	intervento Comparatore	Dimensione del campione	Follow up (mediana; range)	Compliance (%)	Tempo da inizio a interruzione TTF (mediana, range)	Drop out dovuto a non aderenza (n; %)
Chen 2022	TTF + TMZ	49	NR	mediana 87%	NR	NR
	TMZ	87		NR	NR	NR
Kanamori 2024	TTF	187/210 (89%)	21 mesi; 1-55	mediana 78,8%	11 mesi (0-54)	40 dei 173 (23,1%) soggetti con dati disponibili ha interrotto TTF nei primi 3 mesi da inizio TTF di cui 17 (9,8% di 173) per volontà del paziente.
	No TTF	NR		NR	NR	NR
Zhang 2024	TTF	26	NR (Range possibile 1 - 40 mesi)	mediana 91,5%	10,6 mesi (IC95%: 9,57-11,63)	NR
	No TTF	26		NR	NR	NR
Woo 2025	TTF + TMZ	47	Media 26,5 ±14,9 mesi	media 74%±12%	media 15,3 (±10,3) mesi	NR
	TMZ	94		NR	NR	NR
Kapur 2025	TTF	96	NR	NR	NR	10 dei 47 (21,3%) soggetti con dati disponibili ha interrotto TTF per problemi di disconfort con il device.
	No TTF	82		NR	NR	NR

Note: NR = non riportato, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields.

Quanto risulta più sicura la tecnologia rispetto ai comparatori?

Eventi avversi Seri (SAE)

Gli eventi avversi gravi negli RCT inclusi sono stati classificati come eventi di Grado 3 (gravi o significativi dal punto di vista medico, ma non immediatamente pericolosi per la vita; invalidanti; limitanti le attività della vita quotidiana; è indicato il ricovero) e di grado 4 (conseguenze pericolose per la vita; è indicato un intervento urgente). Nei pazienti con nuova diagnosi di GBM inclusi nel trial EF-14, l'aggiunta di TTF alla chemioterapia di mantenimento con TMZ non è risultata associata ad un aumento statisticamente significativo dell'occorrenza di SAE rispetto alla sola TMZ (48% vs 44%, p=0,58) (Stupp 2017). Nell'analisi post-hoc di EF-14 su pazienti con prima recidiva di GBM, la frequenza di SAE è del 49% nel braccio TTF + chemioterapia di seconda linea e del 33% nel braccio con sola chemioterapia di seconda linea (RR 1,46 IC95% 0,98-2,17 calcolato dagli autori della valutazione HTA regionale)(Kesari 2017). Nel trial EF-11 la frequenza di SAE nel braccio sottoposto a TTF è stato significativamente inferiore rispetto al braccio sottoposto a chemioterapia di seconda linea (6% Vs 16%, p=0,022); gli autori riportano l'assenza di eventi avversi sistemici tipicamente associati alla chemioterapia nel braccio sottoposto a solo TTF, come atteso (Stupp 2012). I trial inclusi non hanno riportato dati sul drop out dovuto a SAE. (Tabella 20)

Tabella 20 - Risultati di sicurezza da RCT inclusi

Riferimento bibliografico	intervento Comparatore	Dimesnione del campione analizzato	SAE (≥1 eventi avversi seri; grado 3-4) (%)	p-value	Rischio di bias complessivo
GBM di nuova diagnosi					
Stupp 2017 (EF-14)	TTF+TMZ	456	48%	0,58	Some concerns
	TMZ	229	44%		
Prima recidiva di GBM					
Kesari 2017 (Analisi post-hoc di EF-14)	TTF + chemiotp 2nd linea	144	49%	NR	High
	chemiotp 2nd linea	60	33%		
Recidiva di GBM (qualsiasi recidiva)					
Stup 2012 (EF-11)	TTF	116	6%	0,022	Some concerns
	chemiotp 2nd linea	91	16%		

Note: NR = non riportato, SAE= Eventi avversi seri, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields.

Tre studi comparativi non randomizzati inclusi hanno riportato informazioni sull'occorrenza di eventi avversi dermatologici nei soli soggetti esposti a TTF + chemioterpia (Kanamori 2024, Zhang 2024, Woo 2025). Non è pertanto possibile un'analisi comparativa. Dai dati riportati emerge che oltre la metà dei pazienti trattati con TTF ha manifestato eventi avversi dermatologici, di cui solo una parte considerati di grado severo. Tali dati sono coerenti con i risultati di una sorveglianza post-marketing attuata dal produttore della tecnologia (Novocure Inc.) su oltre 25000 pazienti trattati per neoplasie del sistema nervoso centrale nel periodo 2011-2022 (Murgala 2024). In questo studio, il 75% dei pazienti con GBM di nuova diagnosi (13201/17587) ha riportato almeno un evento avverso, il 48% (8387) un evento avverso di tipo cutaneo ed il 33% (5878) un evento avverso legato al Sistema Nervoso Centrale. Tra i soggetti con recidiva di GBM, il 67% ha riportato almeno un evento

avverso (4515/6774), il 35% (2388) un evento avverso dermatologico e il 32% un evento avverso neurologico (2171). Cadute sono state riportate nell'8% dei pazienti trattati per GBM (Murgala 2024). (Tabella 21)

Tabella 21 - Risultati di sicurezza da studi comparativi non randomizzati inclusi (Popolazione: GBM di nuova diagnosi)

Riferimento bibliografico	Intervento Comparatore	Dimensione del campione	Follow up (mediana; range)	Eventi avversi (n, %)	SAE (≥1 eventi avversi seri; grado 3-4) (%)	RR (IC95%)	Rischio di bias complessivo
Kanamori 2024	TTF	210	21 mesi; 1-55	Eventi avversi dermatologici: 56% dei pazienti (48% hanno richiesto medicazioni e 8% classificati SAE (grado 3-4). Deiscenza chirurgica: 6,7%.	8% AE dermatologici	-	Informazioni insufficienti
	No TTF	327		-	-		
Zhang 2024	TTF	26	NR (Range possibile 1 - 40 mesi)	Eventi avversi dermatologici: 15/26 (57,7%) dei pazienti.	0%	-	Serio
	No TTF	26		-	-		
Woo 2025	TTF + TMZ	47	Media 26,5 ±14,9 mesi	Non sono stati osservati AE sistemici direttamente riconducibili a TTF. Eventi avversi dermatologici di grado 1 in 36/47 (76,6%) pazienti e di grado 2 in 2/47 (4,3%).	0%	-	Serio
	TMZ	94		-	-		

Note: IC= intervallo di confidenza, NR = non riportato, RR= rischio relativo, SAE= Eventi avversi seri, TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields.

Segnalazioni di dispositivo vigilanza

Segnalazioni di incidente

Una ricerca condotta nella banca dati MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) della Food and Drug Administration (FDA) ha permesso di identificare 421 segnalazioni relative al sistema NovoTTF-100A / Optune / Optune Gio, nel periodo compreso tra gennaio 2011 e marzo 2025. Delle segnalazioni rilevate, il 48,2% (203 su 421) riguarda il dispositivo Optune, mentre il 51,8% (218 su 421) è riferito al sistema Optune Gio. Le segnalazioni sono state classificate secondo le tipologie descritte nella Tabella 22.

Tabella 22 - Eventi avversi registrati sulla Banca Dati MAUDE dell'FDA tra gennaio 2011 e marzo 2025

Nome Commerciale	Tipo di Evento	Numero di eventi segnalati	Principali eventi
OPTUNE	Morte	4	Evento avverso senza identificazione dello specifico problema legato all'uso del dispositivo o al dispositivo stesso
	Infortunio	199	Evento avverso senza identificazione dello specifico problema legato all'uso del dispositivo o al dispositivo stesso Problema di connessione
OPTUNE GIO	Infortunio	218	Evento avverso senza identificazione dello specifico problema legato all'uso del dispositivo o al dispositivo stesso Incompatibilità tra dispositivi Problema di utilizzo del dispositivo

L'evento avverso più comune segnalato era l'irritazione cutanea, che comprende ulcerazioni ed infezioni, ed a seguire altri eventi quali mal di testa, cadute, disordini neurologici e crisi epilettiche.

La ricerca eseguita nella Banca Dati Dispovigilance per segnalazioni a livello di Regione Emilia-Romagna (ultima verifica effettuata il 10 febbraio 2025) e a livello nazionale tramite richiesta al Ministero della Salute (ultima verifica effettuata l'11 febbraio 2025) in merito al sistema NovoTTF-100A/Optune/Optune Gio non ha portato al reperimento di alcuna segnalazione di incidente.

Avvisi di sicurezza

È stato reperito sul Portale del Ministero della Salute, e nei principali siti delle Autorità Competenti svizzere e francesi, un Avviso di Sicurezza datato 7 ottobre 2020 circa "Modifica del produttore legale di Novocure e revisione del Manuale utente del Paziente per Optune® per tutte le unità di prodotto dotate del marchio CE all'interno dell'EMEA", nel quale vengono informati gli utilizzatori dell'inserimento di una nuova precauzione nel Manuale utente del Paziente riguardo al rischio di caduta dovuto all'aggrovigliamento del cavo di collegamento, a seguito della notifica di 5 segnalazioni di lesioni gravi (ad esempio, frattura o lacerazione) dovute a tale evento.

Trial in corso

Dall'analisi dei trial clinici in corso non sono stati identificati studi in grado di rispondere direttamente ai quesiti prioritarizzati nella valutazione HTA regionale. Le evidenze disponibili nei prossimi anni sull'utilizzo dei TTFields (TTF) nel trattamento del GBM riguarderanno principalmente la loro combinazione con altre terapie.

Di seguito si riportano informazioni su due studi clinici attivi, sponsorizzati dal produttore del dispositivo, ritenuti comunque rilevanti in relazione al loro quesito di ricerca e ai centri coinvolti nel reclutamento (Tabella 23).

Lo studio EF-32, attualmente in corso e finanziato dal produttore, valuta l'efficacia dei TTFields in aggiunta alla chemioterapia e radioterapia adiuvanti rispetto alla sola chemio-radioterapia in pazienti con nuova diagnosi di GBM. Sebbene il quesito investigato non coincida pienamente con quello prioritarizzato nella valutazione HTA regionale, i risultati attesi per il 2026 potrebbero comunque fornire elementi informativi utili.

Lo studio EF-41, finanziato dal produttore, esaminerà l'impatto dell'aggiunta di pembrolizumab alla terapia di mantenimento con TTF + TMZ nei pazienti con nuova diagnosi di GBM rispetto al mantenimento con TTF + TMZ. Il trial è in fase di avvio al momento della valutazione HTA regionale e i primi centri stanno avviando il reclutamento, tra i quali l'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, situato in Regione Emilia-Romagna.

Tabella 23 - Trial in corso

Titolo Trial	Codice / NCT ID	Stato	Popolazione (n atteso)	Intervento	Comparatore	Outcome principali	Note	Data inizio reclutamento	Data stimata fine trial.
EF-41/KEYNOTE D58	NCT06556563 (EUCT number:2024-513550-30-00)	Recruiting	Pazienti con GBM di nuova diagnosi (n=741)	Mantenimento con Optune + TMZ + Pembrolizumab	Mantenimento con Optune + TMZ + Placebo	OS, PFS	Fase 3, randomizzato, multicentrico Sponsor: Novocure GmbH	feb-25	apr-29
TRIDENT (EF-32)	NCT04471844	Active, Non Recruiting	Pazienti con GBM di nuova diagnosi (n=982)	TTF concomitante a TMZ e RT adiuvanti seguito da TTF+TMZ di mantenimento	TMZ e RT adiuvanti seguito da TTF+TMZ di mantenimento	OS, PFS, HRQoL	Fase 3, randomizzato Sponsor: Novocure GmbH	dic-20	gen-26

Note: GBM= glioblastoma multiforme, HRQoL = Qualità della vita correlata alla salute, ID= codice identificativo registrazione trial, OS = sopravvivenza globale, PFS = sopravvivenza libera da progressione, RT=Radioterapia, , TMZ = temozolomide, TTF = tumour treating fields.

CONCLUSIONI

Qual è l'effetto della tecnologia sulla possibilità di ritornare alle precedenti condizioni di vita?

Il beneficio atteso dall'utilizzo di TTF in aggiunta a TMZ come terapia di mantenimento di pazienti trattati con chirurgia e radiochemioterapia adiuvanti è in termini di prolungamento dell'aspettativa di vita complessiva e libera da progressione. È finalizzato pertanto a ritardare la progressione della malattia più che al ripristino di una condizione precedente.

In che modo la tecnologia modifica il bisogno di ospedalizzazione?

La tecnologia viene utilizzata in setting domiciliare, non prevede quindi la necessità di ospedalizzazione. L'utilizzo della tecnologia potrebbe potenzialmente ritardare il bisogno di ospedalizzazione delle persone in trattamento attivo, agendo sul rallentamento della progressione di malattia. Gli eventi avversi correlati all'uso della tecnologia sono generalmente di entità lieve e gestibili senza necessità di ricorrere all'ospedalizzazione.

Quali sono complessivamente i benefici ed i rischi della tecnologia in termini di esiti di salute?

L'evidenza clinica emersa dalla revisione di letteratura è riconducibile ad un trial (EF-14) e a 6 studi comparativi non randomizzati per evidenze sull'uso di TTF nel trattamento di pazienti con GBM di nuova diagnosi e ad un RCT (EF-11) per evidenze sull'uso di TTF nel trattamento di pazienti con recidiva o progressione di GBM. Data l'elevata eterogeneità delle stime fornite dagli studi comparativi non randomizzati, caratterizzati da un rischio di bias severo o critico, la principale base di evidenze è rappresentata dai due RCT inclusi.

Trattamento di pazienti con nuova diagnosi di GBM

Per i pazienti con nuova diagnosi di GBM, è stato confrontato il trattamento di mantenimento con TTF+TMZ rispetto al mantenimento con sola TMZ nel trial EF-14. La valutazione di efficacia si basa sulle stime di effetto riportate nel trial EF-14 (Stupp 2017) per sopravvivenza globale (OS) (HR 0,63, IC95% 0,53-0,76) e per sopravvivenza libera da progressione (PFS) (HR 0,63, IC95% 0,52-0,76), mentre la valutazione di impatto sulla qualità della vita si basa sui risultati descritti nell'analisi secondaria del trial EF-14 (Taphoom 2018), che non riportano differenze per i domini indagati, fatta eccezione per la sintomatologia legata al prurito cutaneo, riferita maggiormente nel gruppo trattato con TTF+TMZ. La valutazione in termini di sicurezza si basa sui risultati dell'analisi principale del trial EF-14 (Stupp 2017) che riportano l'occorrenza di 1 o più eventi avversi severi nel 48% dei soggetti trattati con TTF+TMZ e nel 44% dei soggetti trattati con TMZ (RR 1,10, IC95% 0,92-1,31). Per ciascun esito è stato valutato il grado di certezza delle evidenze secondo il metodo GRADE; per OS, PFS ed eventi avversi severi è stata inoltre calcolata una stima di effetto assoluto. (Tabella 24)

I 6 studi comparativi non randomizzati inclusi presentano risultati contrastanti sull'efficacia di TTF in aggiunta a TMZ, rispetto alla sola TMZ, in termini di OS e PFS e le stime riportate risultano affette da un rischio di bias complessivamente severo. Tali studi non presentano inoltre dati sull'impatto in termini di qualità della vita e riportano dati sugli eventi avversi solo per i soggetti esposti a TTF, fornendo informazioni sulla frequenza degli eventi avversi, principalmente dermatologici, senza permettere un'analisi comparativa.

Sulla base di tale valutazione, si può concludere che nel trattamento di pazienti con nuova diagnosi di GBM, l'utilizzo di TTF in aggiunta a TMZ rispetto alla sola TMZ di mantenimento potrebbe risultare

efficace in termini di aumento della sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione (certezza delle evidenze bassa). L'effetto sulla qualità della vita del paziente viene stimato come minimo o nullo ma permane un elevato grado di incertezza della stima (certezza delle evidenze molto bassa) (Tabella 24). In termini di sicurezza, l'utilizzo di TTF in aggiunta a TMZ rispetto alla sola TMZ di mantenimento potrebbe avere un effetto minimo o nullo sulla frequenza di eventi avversi gravi (certezza delle evidenze bassa).

Trattamento di pazienti con recidiva o progressione di GBM

Il trattamento con TTF in aggiunta a chemioterapia di seconda linea è stato confrontato con il trattamento con chemioterapia di seconda linea solo per pazienti con prima recidiva o progressione di GBM in un'analisi post hoc del trial EF-14 (Kesari 2017). I risultati di tale analisi hanno riportato una stima di efficacia per OS (HR 0,70, IC95% 0,48-1,00) e di sicurezza in termini di occorrenza di 1 o più eventi avversi severi (49% e 33%, rispettivamente; RR 1,46 IC95% 0,98-2,17); tali stime sono state valutate come ad elevato rischio di bias.

Per i pazienti con recidiva o progressione di GBM è stato confrontato il trattamento con solo TTF rispetto al trattamento con sola chemioterapia di seconda linea nel trial EF-11. La popolazione reclutata nel trial EF-11 includeva soggetti con prima recidiva (o progressione) e soggetti con recidiva (o progressione) successiva. La valutazione di efficacia si basa sulle stime di effetto riportate nel trial EF-11 (Stupp 2012) per OS (HR 0,86, IC95% 0,66-1,12) e per PFS (HR 0,81, IC95% 0,60-1,09). La valutazione di impatto sulla qualità della vita si basa sui risultati del trial EF-11, riportati in maniera narrativa per un sottogruppo di pazienti (27%) con almeno 3 mesi di follow up e riassunti in Tabella 25. La valutazione in termini di sicurezza si basa sui risultati dell'analisi principale del trial EF-11 (Stupp 2012) che riportano l'occorrenza di 1 o più eventi avversi severi nel 6% dei soggetti trattati con solo TTF e nel 16% dei soggetti trattati con chemioterapia di seconda linea (RR 0,37, IC95% 0,16-0,86). Per ciascun esito è stato valutato il grado di certezza delle evidenze secondo il metodo GRADE; per OS, PFS ed eventi avversi severi è stata inoltre calcolata una stima di effetto assoluto. (Tabella 25)

Sulla base di tale valutazione, si può concludere che nei pazienti con recidiva o progressione di GBM, il trattamento con TTF da solo rispetto alla chemioterapia di seconda linea potrebbe risultare in una differenza minima o nulla in termini di sopravvivenza globale, di sopravvivenza libera da progressione e di impatto sulla qualità della vita, ma permane un elevato grado di incertezza delle stime (certezza delle evidenze molto bassa). In termini di sicurezza, il trattamento con TTF da solo potrebbe comportare un minor numero di eventi avversi gravi rispetto al trattamento con sola chemioterapia di seconda linea (certezza delle evidenze molto bassa). (Tabella 25)

Tabella 24 - Summary of findings table – Confronto tra trattamento con TTF in combinazione con chemioterapia di mantenimento con sola temozolomide (TMZ) rispetto alla sola chemioterapia con TMZ in pazienti con nuova diagnosi di Glioblastoma multiforme

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with TMZ	Risk difference with TTF+TMZ
Overall survival (OS) assessed with: median time from randomization to death in months follow-up: median 40 months	695 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ Low[a,b]	**HR 0.63** (0.53 to 0.76) [death]	**Survival at 12 months in RER[g]**	
				59 per 100	**13 more per 100** (8 more to 17 more)
				Survival at 24 months in RER[g]	
				25 per 100	**17 more per 100** (10 more to 23 more)
Progression-free survival (PFS) assessed with: median time from randomization to progression in months follow-up: median 40 months	695 (1 RCT)[1]	⊕⊕◯◯ Low[a,b]	**HR 0.63** (0.52 to 0.76) [progression]	**Progression-free at 12 months in RER[g]**	
				35 per 100	**17 more per 100** (10 more to 23 more)
				Progression-free at 24 months in RER[g]	
				16 per 100	**16 more per 100** (9 more to 23 more)
Health Related Quality of Life (HRQoL) assessed with: EORTC QLQ-C30 & QLQ-BN20 follow-up: 12 months	197 (1 RCT)[2,c]	⊕◯◯◯ Very low[b,d]	No statistically significant or clinically relevant differences for HRQoL domains global health scale, cognitive, emotional, physical, role and social functioning, and symptom scales pain and weakness of legs. Statistically significant difference in favour of TMZ for itchy skin at 3, 6, 9 months; the difference was clinically relevant at 3 months, only.		
Serious adverse events (SAE) assessed with: ≥1 severe adverse event (grade 3-4) follow-up: median 40 months	672 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Very low[a,b,e]	**RR 1.10** (0.92 to 1.31)[f]	44 per 100[h]	**4 more per 100** (3 fewer to 13 more)[f]

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with TMZ	Risk difference with TTF+TMZ

*__The risk in the intervention group__ (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **HR:** hazard ratio; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Certainty of evidence downgraded due to serious risk of bias.
b. Given that the effect estimate relies on one RCT only, inconsistency is not assessable. Additional research is likely to have an important impact on the confidence of the estimate.
c. Sample size at 12 months for the HRQoL assessment. The sample size in the intervention group declined from 437 at 0 months to 139 at 12 months. The sample size in the comparator group declined from 202 at 0 months to 58 at 12 months.
d. Certainty of evidence downgraded due to very serious risk of bias.
e. Certainty of evidence downgraded due to serious imprecision.
f. Not reported in the article. Calculated by the authors of the HTA report.
g. Data from the Emilia-Romagna Cancer Registry were used to estimate the baseline risk (i.e. the risk with TMZ), which is expressed as the number of patients alive (for overall survival, or OS) or progression-free (for progression-free survival, or PFS) at 12 or 24 months from diagnosis, per 100 patients. Further details can be found in Appendix 1.
h. The risk of serious adverse events (SAEs) in the control arm of the EF-14 trial (Stupp, 2017) was used as the baseline risk (i.e. the risk with TMZ), expressed as the number of patients reporting at least one SAE per 100 patients.

References

1.Stupp 2017.
2.Taphoorn 2018.

Tabella 25 - Summary of findings table – Confronto tra trattamento con TTF da solo rispetto alla sola chemioterapia di seconda linea in pazienti con recidiva di Glioblastoma multiforme

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with chemoterapy	Risk difference with TTF
Overall survival (ITT population) (OS) assessed with: median time from randomization to death in months. follow-up: median 39 months	237 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Very low[a,b,c]	**HR 0.86** (0.66 to 1.12) [death]	**OS at 6 months in EF-11 Control group**	
				50 per 100[d]	**5 more per 100** (4 fewer to 13 more)
Progression-free survival (ITT population) (PFS) assessed with: median time from randomization to progression in months. follow-up: median 39 months	237 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Very low[b,c,e]	**HR 0.81** (0.60 to 1.09) [progression]	**PFS at 6 months in EF-11 Control group**	
				15 per 100[d]	**7 more per 100** (2 fewer to 17 more)
HRQoL assessed with: EORTC QLQ-C30 follow-up: 3 months	63 (1 RCT)[1,f]	⊕◯◯◯ Very low[a,b,g,h]	There seemed to be no difference for the HRQoL domains, global health scale and social functioning. The domains cognitive, emotional and role functioning seemed in favour of TTF; the domain physical functioning seemed in favour of chemotherapy. Symptom scale analysis: appetite loss, diarrhea, constipation, nausea and vomiting were directly related to the chemotherapy administration. Increased pain and fatigue were reported in the chemotherapy-treated patients and not in the TTF group. Increased financial difficulties and dyspnea were reported in the TTF group and not in the chemotherapy-treated group.[g]		
Serious adverse events (SAE) assessed with: ≥1 severe adverse event (grade 3-4) follow-up: median 39 months	207 (1 RCT)[1]	⊕◯◯◯ Very low[b,e,i]	**RR 0.37** (0.16 to 0.86)[j]	16 per 100[k]	**10 fewer per 100** (14 fewer to 2 fewer)[j]

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **HR:** hazard ratio; **RR:** risk ratio

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with chemoterapy	Risk difference with TTF

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Certainty of evidence downgraded due to very serious risk of bias
b. Given that the effect estimate relies on one RCT only, inconsistency is not assessable. Additional research is likely to have an important impact on the confidence of the estimate.
c. Certainty of evidence downgraded due to serious imprecision.
d. The median overall survival (OS) estimate reported in the EF-11 trial (Stupp, 2012) was used to calculate the baseline risk (i.e. the risk with second line chemoterapy alone), expressed as the number of patients alive at 6 months from diagnosis per 100 patients. The PSF estimate at 6 months reported in the EF-11 trial (Stupp, 2012) was used to calculate the baseline risk (i.e. the risk with second line chemoterapy alone), expressed as the number of patients progression free at 6 months from diagnosis per 100 patients.
e. Certainty of evidence downgraded due to serious risk of bias.
f. Longitudinal Quality of Life (QOL) could be analyzed in the patients who remained on study therapy for 3 months or more and for whom QoL data were available (63 patients, 27%).
g. Data in figure only, no quantitative data reported, no p-values reported.
h. Point estimate and 95% Confidence interval not available.
i. Data on SAE are reported in the abstract only, with percentages per group and no absolute numbers.
j. Not reported in the article; calculated by the authors of the HTA report.
k. The risk of serious adverse events (SAEs) in the control arm of the EF-11 trial (Stupp, 2012) was used as the baseline risk i.e. the risk with second line chemoterapy alone), expressed as the number of patients reporting at least one SAE per 100 patients. The absolute number was not reported in the study report; it was calculated by the authors of the HTA report.

References

1. Stupp 2012.

CAPITOLO 4 – COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO)

Finanziamento/rimborsabilità

La valutazione economica è stata condotta assumendo il punto di vista del Servizio Sanitario Regionale della Regione Emilia-Romagna, considerando quindi esclusivamente i costi diretti sanitari a carico del sistema pubblico.
I trattamenti attualmente inclusi nel percorso standard per i pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi o recidivato risultano interamente rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), secondo quanto previsto dal nomenclatore tariffario nazionale.
Il dispositivo oggetto di valutazione – Optune / Optune Gio – non è attualmente rimborsato in Italia. Tuttavia, in alcuni casi viene prescritto con richieste "ad personam", inoltrate dal clinico e, in determinate circostanze, accettate e rimborsate dalle Aziende Sanitarie di riferimento. Si tratta, ad oggi, di una modalità non sistematica e su base discrezionale.
In accordo con i risultati dei report HTA identificati nella revisione della letteratura e con le raccomandazioni AIOM 2024, l'analisi economica è stata focalizzata esclusivamente sul trattamento dei pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma, escludendo le situazioni di recidiva, per le quali le evidenze cliniche ed economiche risultano meno robuste e più eterogenee.

Metodi

Fonti informative: Registro tumori Regione Emilia-Romagna, Interviste a clinici esperti (n.2), FOPH 2024, CADTH 2024, Stupp 2017, Novocure, Palmer 2022, Flusso AFO - consumi farmaceutici ospedalieri 2024.

Punto di vista assunto: Servizio Sanitario regionale. Considerando che la tecnologia si presenta come add on therapy e che i principali eventi avversi legati all'uso della tecnologia sono di lieve entità, non si è proceduto alla valorizzazione economica degli stessi. Non sono stati pertanto valorizzati costi sanitari da sostenere per il trattamento delle lesioni cutanee associate all'utilizzo del dispositivo.
Modello economico: È stata condotta la valutazione economica completa, comprensiva di costo efficacia, costo utilità e impatto sul budget (BIA) considerando introduzione di TTFields in aggiunta alla terapia standard, utilizzando due approcci:

1. **Analisi 1** – Adattamento locale: per la stima dei costi del trattamento è stata presa in considerazione la PFS (dati da studio EF-14, Stupp 2017), in considerazione del fatto che in caso di riscontro di recidiva o progressione, il paziente passerebbe ad un diverso stato di malattia ed il trattamento verrebbe sospeso.
2. **Analisi 2** – Analisi condotta sulla base dei dati provenienti dal contesto internazionale, per stimare il costo del trattamento è stata considerata la durata media dello stesso (dati EF 14, Stupp 2017) e sono stati ricavati i QALY (Palmer 2022) calcolati sulla base delle tariffe francesi, non avendo a disposizione dati nazionali.

Outcome:

- Durata media PF
- Durata media PD
- OS

- Utilità

Budget Impact Analysis (BIA): Orizzonte temporale di 3 anni
Stima popolazione eleggibile: L'incidenza media della patologia in ER è di 5 casi su 100.000 ab. Partendo quindi da 200 pazienti con GBM, di cui 128 sottoposti a trattamento attivo con resezione chirurgica o biopsia e successivo trattamento concomitante con radio e chemio (125), sono state utilizzate le curve di sopravvivenza per stimare il numero dei pazienti vivi dopo 3 mesi dal T0 (diagnosi e resezione).
La stima di 3 mesi nasce dalla somma di 4,5 settimane in media tra intervento e trattamento concomitante + 6 settimane di trattamento concomitante + 4 settimane di break totale 14,5 settimane, ossia 3,33 mesi, arrotondato a 3.
La popolazione eleggibile in PFS dopo 3 mesi risulta essere di 109 pazienti.
Note metodologiche: La valutazione è stata sviluppata integrando dati di efficacia clinica derivati da evidenze di letteratura (studio EF-14, Stupp 2017) con stime economiche e cliniche real-world riferite al contesto regionale (Emilia-Romagna). Per il calcolo dell'ICER sono stati esclusi i costi sostenuti in entrambi i percorsi (es. visite, esami diagnostici e trattamenti).

In particolare:

- **L'efficacia incrementale** del trattamento con TTFields in associazione a TMZ (TTF+TMZ) è stata derivata dallo studio clinico randomizzato EF-14, considerato la principale fonte di evidenza a supporto dell'uso della tecnologia.
- **I costi sanitari** (farmacologici, di gestione, follow-up) sono stati stimati sulla base di dati amministrativi e tariffari della Regione Emilia-Romagna, peri i soli differenziali del trattamento.
- L'analisi **costo-utilità (CUA**) è stata condotta utilizzando le stime di QALY calcolate a partire dalle utilità pubblicate da Palmer et al. 2022, basate su dati reali raccolti tramite EQ-5D da pazienti con glioblastoma trattati con TTFields.
- Per l'**analisi di impatto sul budget (BIA)**, è stato utilizzato un approccio real-world, in cui i **tempi di PFS** sono stati ottenuti da dati provenienti dal registro tumori regionale.

Parametri di input: I parametri di input del modello sugli esiti clinici e le utilità sono stati ricavati dai risultati dell'estrazione dei dati della ricerca sistematica della letteratura su efficacia e sicurezza e delle ricerche pragmatiche della letteratura. I costi si sono basati sulle tariffe del nomenclatore tariffario. Nei casi in cui i dati non erano disponibili in letteratura, sono stati consultati esperti clinici. Nella Tabella 26 è riportata una panoramica dei parametri di input. Il costo per TMZ è stato calcolato sulla base della spesa media realmente sostenuta nell'anno 2024 dalle aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna, estratta dal Flusso AFO – Farmaceutica Ospedaliera. La spesa sostenuta (comprensiva d'IVA) è stata rapportata ai milligrammi consumati ottenendo un valore pari a 0,042€/mg. La posologia di TMZ da scheda tecnica è espressa in dosaggio giornaliero mg/m2, per calcolare la quantità di farmaco è stato quindi impiegata una stima standard della superficie corporea media di un adulto di taglia media (circa 70 kg di peso e 170 cm di altezza) pari a 1,7m2. Il costo del ciclo è quindi ottenuto moltiplicando il dosaggio da scheda tecnica per 1,7 per il numero di giorni di trattamento previsti dal ciclo.

Tabella 26 - Parametri per l'analisi di Costo Efficacia e Costo Utilità

Parametri di INPUT	Valori base case	Fonte
Chemio di mantenimento con TMZ I ciclo (150 mg/m2/die) (comprensivo di IVA 10%)	53,76 € per ciclo	Flusso AFO – Farmaceutica Ospedaliera
Chemio di mantenimento con TMZ I ciclo (200 mg/m2/die) comprensivo di IVA 10%)	71,68 € per ciclo	Flusso AFO – Farmaceutica Ospedaliera
TTfield noleggio (comprensivo di IVA 4%)	21.840,00 € al mese	Novocure
OS con TMZ	16 mesi	Stupp 2017
OS TTfield+TMZ	20,9 mesi	Stupp 2017
PFS con TMZ	4 mesi	Stupp 2017
PFS TTfield + TMZ	6,7 mesi	Stupp 2017
Utilità media Progression free	0,874	Palmer 2022
Utilità media Progression	0,724	Palmer 2022
Incidenza GBM in Emilia-Romagna (N di casi per anno)	200	Registro tumori regionale
Stima numero di pazienti eleggibili per anno in Emilia-Romagna. *	109	Registro tumori regionale

*Pazienti con nuova diagnosi di GBM in sede sovratentoriale, sottoposti a biopsia o resezione chirurgica (parziale o totale) e successiva chemio-radioterapia adiuvante, senza progressione a 3 mesi dalla diagnosi.

Analisi economica 1 – Adattamento locale

Popolazione: adulti (≥ 18 anni) con GBM di grado 4 di nuova diagnosi dopo resezione/biopsia del tumore e radio chemioterapia.
Intervento: TTFields più chemioterapia di mantenimento con TMZ fino al riscontro della progressione (6,7 mesi come da studio EF 14)
Comparatore: Chemioterapia di mantenimento con TMZ per 4 cicli (PFS 4 mesi come da studio EF 14)
Outcome: Overall Survival
La valorizzazione dei costi è stata condotta considerando il trattamento fino alla comparsa di progressione o recidiva. Sono stati utilizzati i dati provenienti dallo studio EF 14 (sola TMZ 4 mesi e TMZ + TTfield 6,7 mesi).

Tabella 27 - Valutazione economica (CER e ICER)

Categoria di costo	Costo unitario (IVA compresa)	Durata trattamento in mesi	Totale
Trattamento con TMZ – I ciclo (150 mg/m2/die)	53,76 €	1	53,76 €

Trattamento con TMZ – cicli successivi (200/m2/die)	71,68 €	3	215,04 €
Totale trattamento con TMZ			**268,80** €
Trattamento con TTfield	21.840,00 €	6,7	146.328,00
Totale trattamento TTfield+ TMZ			**146.596,80** €
Outcome	TMZ		TMZ+ TTfield
Overall Survival in mesi	16		20,9
Anni di vita guadagnati	1,3		1,7
Delta anni di vita guadagnati	**0,4**		
Cost Effectiveness Ratio (CER)			
	TMZ		TMZ+TTfield
	201,60		84.170,41
Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)			
358.354,29			

L'analisi di costo efficacia ha evidenziato un ICER di €358.354,29 per anno di vita guadagnato (LYG), valore di molto superiore alle soglie di costo-efficacia comunemente adottate da enti regolatori come il NICE e l'FDA.

Budget Impact Analysis

Per valutare le conseguenze economiche dell'introduzione del DM oggetto di valutazione, è stata eseguita un'analisi di impatto sul bilancio. Per impostarla, è stata adottata la prospettiva del Servizio Sanitario regionale, su un orizzonte temporale di 3 anni.

Per stimare la popolazione eleggibile in PF e valutare l'impatto sul budget regionale sono state utilizzate le curve elaborate a partire dal registro tumori della regione Emilia-Romagna (tabella 28). Le evidenze disponibili in letteratura non hanno permesso di identificare con certezza sottogruppi di pazienti che possano trarre un beneficio clinico significativamente maggiore dall'impiego del nuovo dispositivo medico. Di conseguenza, nell'analisi di impatto sul budget (BIA) sono stati costruiti diversi scenari ipotetici con l'obiettivo di esplorare la sostenibilità economica complessiva dell'introduzione della tecnologia nel contesto regionale.

Tabella 28 - Pazienti eleggibili per L'Emilia-Romagna

N. di pazienti eleggibili anno	109
In PFS a 12 mesi	44
In PFS a 24 mesi	21
Pazienti eleggibili I anno	109
Pazienti eleggibili II anno	153
Pazienti eleggibili III anno	174

Nell'analisi dell'impatto sul budget lo scenario AS IS, in cui tutti i pazienti sono trattati solo con TMZ, è stato comparato con 3 possibili scenari TO BE (tabelle 29-33).

- Scenario AS IS: tutti i pazienti eleggibili vengono trattati solo con TMZ;
- Scenario TO BE 1: tutti i pazienti eleggibili vengono trattati con TMZ+TTfield;
- Scenario To BE 2: il 50 % dei pazienti eleggibili viene trattato con la TMZ+TTfield;

- Scenario TO BE 3: introduzione progressiva del nuovo DM, con il 20% dei pazienti trattati al primo anno, 40% al secondo e 80% al terzo.

Tabella 29 - BIA Scenari ipotizzati

Scenari	TMZ (%)	TMZ + TTFields (%)
AS IS	100	0
TO BE 1	0	100
TO BE 2	50	50
TO BE 3 – Anno 1	80	20
TO BE 3 – Anno 2	60	40
TO BE 3 – Anno 3	20	80

Tabella 30 - Scenario 1

Scenario 1		
	AI IS (Solo TMZ)	TO BE (TMZ+Optune)
Anno I	44.925,44 €	15.949.752,00 €
Anno 2	63.060,48 €	22.388.184,00 €
Anno 3	71.715,84 €	25.532.787,84 €
Totale 3 anni	179.701,76 €	63.870.723,84 €

Tabella 31 - Scenario 2

Scenario 2		
	TMZ	TMZ+Optune
Anno I	22.462,72 €	7.974.876,00 €
Anno 2	31.530,24 €	11.194.092,00 €
Anno 3	35.857,92 €	12.730.536,00 €
Totale 3 anni	89.850,88 €	31.899.504,00 €

Tabella 32- Scenario 3

Scenario 3		
	TMZ	TMZ+Optune
Anno I	35.940,35 €	3.189.950,40 €
Anno 2	37.836,29 €	8.955.273,60 €
Anno 3	14.343,17 €	20.368.857,60 €
Totale 3 anni	88.119,81 €	32.514.081,60 €

Tabella 33 - BIA Confronto tra gli scenari

Confronto scenari						
	ANNO I	ANNO 2	Anno 3	Totale	Delta AS V TO BE	Delta %
AS IS (solo TMZ)	44.925,44 €	63.060,48 €	71.715,84 €	179.701,76 €		
TO BE 1	15.949.752,00 €	22.388.184,00 €	25.532.787,84 €	63.870.723,84 €	63.691.022,08 €	35.442,63
TO BE 2	7.997.338,72 €	11.225.622,24 €	12.766.393,92 €	31.989.354,88 €	31.809.653,12 €	17.701,36
TO BE 3	3.225.890,75 €	8.993.109,89 €	20.383.200,77 €	32.602.201,41 €	32.422.499,65 €	18.042,39

Analisi economica 2 – Comparazione con altre valutazioni internazionali

Per consentire la comparabilità con valutazioni HTA condotte a livello internazionale, è stata realizzata un'analisi costo-utilità basata sulla durata media del trattamento con TTFields, come riportato nello studio EF-14 (Stupp 2017), e su un regime di trattamento con TMZ pari a 6 cicli. Nel modello sono stati adottati i valori di utilità derivati da Palmer 2022, ottenuti tramite questionario EQ-5D su una coorte ampia di pazienti con glioblastoma (ndGBM e rGBM) trattati con TTFields. I punteggi di utilità sono stati calcolati applicando le tariffe francesi. Il valore medio di utilità per i pazienti in fase di malattia stabile (pre-progressione) è risultato pari a 0,874, mentre per i pazienti in fase di progressione il valore medio era pari a 0,724. I valori di utilità sono stati ricavati da una popolazione mista (ndGBM + rGBM), senza distinzione tra le linee di trattamento. Pertanto, rappresentano una stima media generale per ciascuno stato di malattia.

Tabella 34 - Valutazione economica (CUR e ICUR)

Categoria di costo	Costo unitario (IVA compresa)	Durata trattamento in mesi	Totale
Trattamento con TMZ – I ciclo (150 mg/m2/die)	53,76 €	1	53,76 €
Trattamento con TMZ – cicli successivi (200/m2/die)	71,68 €	5	358,40 €
Totale trattamento con TMZ			412,16 €
Trattamento con TTfield	21.840,00 €	8,2	179.088,00 €
Totale trattamento TTfield+ TMZ			179.500,16 €
Outcome	TMZ		TMZ+ TTfield
Overall Survival in mesi	16		20,9
Anni di vita guadagnati	1,3		1,7
Delta anni di vita guadagnati			0,4
PFS	4		6,7
Utilità media PFS	0,874		
Utilità media in Progressione	0,724		
QALY	1,015		1,345
Delta QALY	0,329		
Cost Utility Ratio (CUR)			
	TMZ		TMZ+TTfield
	405,94		133.485,45
Incremental Cost Utility Value Ratio (ICUR)			
543.706,93 €/QALY			

L'analisi di costo-utilità ha prodotto un **ICUR pari a €543.706,93 per QALY guadagnato**, un valore **ampiamente superiore** alle soglie di riferimento comunemente adottate a livello internazionale (es. €30.000–€50.000/QALY secondo NICE o $100.000–$150.000 secondo ICER-USA).

Budget Impact Analysis

Anche per questa analisi è stata adottata la prospettiva del Servizio Sanitario regionale, su un orizzonte temporale di 3 anni: per stimare la popolazione eleggibile in PF e valutare l'impatto sul budget regionale sono state utilizzate le curve elaborate a partire dal registro tumori della regione Emilia-Romagna e sono stati ipotizzati gli stessi scenari dell'analisi precedente (Tabelle 35-39).

Tabella 35 - BIA Scenari ipotizzati

Scenari	TMZ (%)	TMZ + TTFields (%)
AS IS	100	0
TO BE 1	0	100
TO BE 2	50	50
TO BE 3 – Anno 1	80	20
TO BE 3 – Anno 2	60	40
TO BE 3 – Anno 3	20	80

Tabella 36 - Scenario 1

Scenario 1		
	AS IS (solo TMZ)	TO BE (TMZ+Optune)
Anno I	44.925,44 €	19.520.592,00 €
Anno 2	63.060,48 €	27.400.464,00 €
Anno 3	71.715,84 €	31.233.027,84 €
Totale 3 anni	179.701,76 €	78.154.083,84 €

Tabella 37 - Scenario 2

Scenario 2		
	TMZ	TMZ+Optune
Anno I	22.462,72 €	9.760.296,00 €
Anno 2	31.530,24 €	13.700.232,00 €
Anno 3	35.857,92 €	15.580.656,00 €
Totale 3 anni	89.850,88 €	39.041.184,00 €

Tabella 38 - Scenario 3

Scenario 3		
	AS IS (solo TMZ)	TO BE (TMZ+Optune)
Anno I	35.940,35 €	3.904.118,40 €
Anno 2	37.836,29 €	10.960.185,60 €
Anno 3	14.343,17 €	24.929.049,60 €
Totale 3 anni	88.119,81 €	39.793.353,60 €

Tabella 39 - BIA Confronto tra gli scenari

Confronto scenari						
	ANNO I	ANNO 2	Anno 3	Totale	Delta AS VS TO BE	Delta %
AS IS (solo TMZ)	44.925,44 €	31.530,24 €	35.857,92 €	112.313,60 €		
TO BE 1	19.520.592,00 €	27.400.464,00 €	31.233.027,84 €	78.154.083,84 €	78.041.770,24 €	69.485,59
TO BE 2	9.782.758,72 €	13.731.762,24 €	15.616.513,92 €	39.131.034,88 €	39.018.721,28 €	34.740,87
TO BE 3	3.940.058,75 €	10.998.021,89 €	24.943.392,77 €	39.881.473,41 €	39.769.159,81 €	35.409,03

Conclusioni

Quali tipi di risorse vengono utilizzate nella fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?

La fornitura del trattamento con TTFields in combinazione con TMZ richiede l'impiego di diverse risorse sanitarie. In primo luogo, vi sono i farmaci antitumorali, nello specifico la TMZ, somministrata per via orale secondo uno schema di mantenimento che prevede un primo ciclo a 150 mg/m²/die e successivi cicli a 200 mg/m²/die.

A questo si aggiunge il dispositivo medico TTFields (Optune), fornito in regime di noleggio mensile, che comporta anche l'impiego di materiale di consumo (es. cerotti, elettrodi) e risorse per la gestione ed il trattamento delle eventuali lesioni cutanee.

Sono inoltre coinvolte prestazioni ambulatoriali e di follow-up, quali visite oncologiche, esami ematochimici e diagnostici (es. risonanze magnetiche), necessari sia per il monitoraggio della malattia sia per la gestione del trattamento. Questi costi sono comuni ad entrambi i percorsi.

Infine, il processo richiede risorse organizzative e professionali legate al supporto amministrativo: il sistema sanitario regionale deve gestire autorizzazioni e rimborsi ad personam, poiché il dispositivo non è attualmente rimborsato a livello nazionale.

Quale quantità di risorse vengono utilizzate nella fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?

La quantità di risorse impiegate varia significativamente tra il trattamento standard con TMZ e la combinazione TTFields + TMZ.

Nel caso della monoterapia con TMZ, la chemioterapia di mantenimento prevede un ciclo iniziale a 150 mg/m²/die per 5 giorni, seguito da 3–5 cicli a 200 mg/m²/die, per un totale stimato di 4–6 mesi di trattamento. La spesa media sostenuta dal Servizio Sanitario Regionale per TMZ è stata calcolata in base al consumo reale, con un costo per ciclo di circa €53,76 (primo ciclo) e €71,68 (cicli successivi).

Per quanto riguarda la terapia combinata con TTFields, la durata del trattamento si estende mediamente a 6,7 mesi (secondo lo studio EF-14) (Stupp 2017), durante i quali il dispositivo viene noleggiato mensilmente al costo di €21.840,00 al mese, per un totale di circa €146.328,00 solo per il TTFields. A questo si sommano i costi della TMZ per lo stesso periodo (4–6 cicli), con una spesa totale per il trattamento combinato pari a circa €146.596,80.

Dal punto di vista dell'uso di risorse cliniche, entrambi i trattamenti richiedono un numero simile di visite oncologiche e esami diagnostici (non valorizzati nel modello economico).

Quali sono i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?

I costi stimati per la tecnologia TTFields in aggiunta a TMZ e per il comparatore (TMZ in monoterapia) sono stati calcolati adottando il punto di vista del Servizio Sanitario Regionale e basandosi su dati reali provenienti da fonti amministrative e tariffari regionali.

Per il braccio TMZ da solo, il costo complessivo del trattamento (4 cicli) è di circa €268,80, calcolato sulla base della posologia da scheda tecnica e del costo medio al milligrammo (€0,042/mg) rilevato nel flusso AFO regionale.

Nel caso del trattamento TTFields + TMZ, il costo stimato si compone di:

- €146.328,00 per 6,7 mesi di noleggio del dispositivo TTFields (€21.840/mese),
- €268,80 per TMZ (identico al braccio standard), per un totale complessivo di €146.596,80.

In un'analisi alternativa con 6 cicli di TMZ e 8,2 mesi di TTFields (valori medi internazionali), il costo complessivo aumenta a €179.500,16.

Queste stime non includono i costi indiretti (caregiver, trasporti) né gli eventi avversi minori, ritenuti clinicamente irrilevanti o già assorbiti nel sistema. I costi comuni (esami, visite) sono stati esclusi dal calcolo dell'ICER.

Quali sono i probabili impatti sul budget derivanti dall'implementazione delle tecnologie a confronto?

L'implementazione della tecnologia TTFields in aggiunta a TMZ comporterebbe un impatto significativo sul budget del Servizio Sanitario Regionale (SSR) dell'Emilia-Romagna.

Secondo la Budget Impact Analysis condotta su un orizzonte temporale di 3 anni, il confronto tra lo scenario attuale (AS IS, in cui i pazienti ricevono solo TMZ) e tre scenari di introduzione progressiva del TTFields (TO BE) mostra un incremento della spesa sanitaria compreso tra €31 e oltre €78 milioni a seconda del grado di diffusione della nuova tecnologia.

- Scenario TO BE 1 (adozione totale del TTFields): incremento di oltre €78 milioni in 3 anni.
- Scenario TO BE 2 (adozione al 50%): incremento di circa €39 milioni.
- Scenario TO BE 3 (adozione graduale: 20% → 80%): incremento di circa €39,8 milioni.

Questo impatto elevato è dovuto principalmente al costo mensile molto alto del dispositivo TTFields (€21.840), che rappresenta la voce di spesa dominante. Anche adottando un'introduzione progressiva o parziale, l'onere finanziario risulta ampiamente superiore a quello sostenuto per la sola chemioterapia con TMZ.

In conclusione, l'introduzione del TTFields nel trattamento del glioblastoma comporterebbe un impatto economico non sostenibile nel contesto attuale, in assenza di sconti rilevanti o nuove evidenze cliniche a supporto della selezione di sottogruppi di pazienti con maggiore beneficio.

Quali sono gli esiti sanitari misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione, misurazione e valutazione degli esiti)?

Gli esiti sanitari sono stati valutati confrontando l'efficacia del trattamento standard con temozolomide (TMZ) rispetto alla combinazione TTFields + TMZ, utilizzando come fonti principali lo studio EF-14 (Stupp 2017) e la letteratura scientifica più recente.
I principali indicatori clinici considerati sono:

- Sopravvivenza libera da progressione (PFS):
  - TMZ: 4 mesi
  - TTFields + TMZ: 6,7 mesi
- Sopravvivenza globale (OS):
  - TMZ: 16 mesi
  - TTFields + TMZ: 20,9 mesi
- Anni di vita guadagnati (LYG):
  - TMZ: 1,3 anni
  - TTFields + TMZ: 1,7 anni
  - Differenza: +0,4 anni
- QALY stimati (in analisi internazionale):
  - TMZ: 1,015
  - TTFields + TMZ: 1,345
  - Differenza: +0,329 QALY

Le utilità usate per il calcolo dei QALY derivano dallo studio di Palmer et al. (2022), basato su dati raccolti con EQ-5D in una popolazione di pazienti con glioblastoma. I valori medi di utilità sono:

- PFS: 0,874
- Malattia in progressione (PD): 0,724

Questi esiti indicano un beneficio clinico modesto ma misurabile in termini di sopravvivenza e qualità della vita, a favore del trattamento combinato TTFields + TMZ, seppur a fronte di costi notevolmente superiori.

Quali sono le differenze stimate in termini di costi ed esiti tra la tecnologia e i suoi comparatori?

La comparazione tra il trattamento con sola temozolomide (TMZ) e la combinazione con il dispositivo TTFields (TTFields + TMZ) mostra differenze significative nei costi e negli esiti clinici.
Nel caso base, il trattamento con TMZ prevede una durata media di 4 cicli, per un costo complessivo di circa €268,80. Il trattamento con TTFields + TMZ, invece, comporta un onere molto più elevato: nella prima analisi (basata su 6,7 mesi di TTFields), il costo totale è di €146.596,80, mentre in una seconda analisi (basata su 8,2 mesi di trattamento, secondo i dati internazionali), la spesa complessiva sale a €179.500,16.
Dal punto di vista degli esiti clinici, il trattamento combinato mostra un vantaggio:

- Sopravvivenza libera da progressione (PFS): da 4 a 6,7 mesi
- Sopravvivenza globale (OS): da 16 a 20,9 mesi

- Anni di vita guadagnati (LYG): da 1,3 a 1,7 anni (+0,4 anni)
- QALY stimati: da 1,015 a 1,345 (+0,329 QALY), sulla base di utilità derivate da Palmer et al. (2022)

Tuttavia, l'analisi costo-efficacia (ICER) e costo-utilità (ICUR) evidenzia valori molto elevati:

- Con durata TTFields 6,7 mesi:
  - ICER: €358.354,29/LYG
- Con durata TTFields 8,2 mesi:
  - ICUR: €543.706,93/QALY

Questi risultati confermano che, nonostante un beneficio clinico moderato, l'incremento dei costi è molto elevato, rendendo la tecnologia non costo-efficace rispetto agli standard comunemente accettati (es. €30.000–€50.000/QALY secondo NICE) ed i risultati ottenuti sono coerenti con le valutazioni HTA precedenti condotte a livello svizzero (CHF 555.465/QALY) e canadese (CAD 641.000/QALY, ~€435.000/QALY). Anche ipotizzando condizioni favorevoli, l'introduzione della tecnologia comporta un impatto economico significativo per il SSR Emilia-Romagna.

Quali sono le incertezze relative ai costi e alle valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?

Nel contesto della valutazione economica del trattamento con TTFields in aggiunta a TMZ rispetto a TMZ da solo, sono emerse diverse fonti di incertezza che incidono sui costi e sull'interpretazione dei risultati economici:

1. Incertezze legate ai dati di input:
   - Durata del trattamento con TTFields: è stimata sulla base dei dati medi dello studio EF-14 (Stupp 2017), ma nella pratica clinica reale può variare sensibilmente in funzione della tollerabilità, adesione e progressione della malattia.
   - Utilità (QALY): i valori impiegati (es. 0,874 per PFS; 0,724 per PD) sono derivati da Palmer et al. (Palmer 2022) e si basano su tariffe francesi, non italiane. Inoltre, riflettono una popolazione mista (ndGBM e rGBM), non specifica per la popolazione target considerata.
   - Stima dei costi del dispositivo TTFields: è basata su un valore mensile fisso (€21.840,00/mese), ma non sono state considerate eventuali variazioni contrattuali, sconti o modelli di pricing alternativi.
2. Scelte metodologiche:
   - Assenza di valorizzazione degli eventi avversi: pur riconoscendo che le lesioni cutanee sono frequenti, non ne è stata considerata la gestione nei costi.
3. Validità esterna e trasferibilità:
   - Le analisi internazionali incluse (CADTH 2024, FOPH 2024) sono state adattate al contesto locale ma non sempre con dati nazionali, in quanto non disponibili. La trasferibilità dei risultati resta quindi parziale.

- Assenza di analisi per sottogruppi: non sono stati identificati sottogruppi di pazienti che possano trarre maggiore beneficio clinico, limitando la possibilità di focalizzare l'impiego della tecnologia in modo più costo-efficace.

4. Incertezza del valore soglia:
    - L'ICER e l'ICUR ottenuti (rispettivamente €358.354,29/LYG e €543.706,93/QALY) risultano molto al di sopra delle soglie di riferimento internazionali (es. €30.000–€50.000/QALY secondo NICE), ma in Italia non esiste una soglia ufficialmente riconosciuta, lasciando spazio a interpretazioni soggettive sulla "accettabilità" economica della tecnologia.

CAPITOLO 5 – ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)

In questa sezione vengono affrontate le questioni organizzative relative all'impatto derivante dalla introduzione del DM.

Metodi

Fonti informative: Interviste a clinici esperti (n.2), linee guida AIOM 2024, Produttore del DM (Novocure), Determinazione AIFA 19 dicembre 2019 sull'suo del Regorafenib (Gazzetta Ufficiale 8 gennaio 2020).

Risultati

In che modo la tecnologia influisce sui processi di lavori attuali)? Qual è il percorso del paziente associato alla nuova tecnologia?

Attualmente, in Emilia-Romagna non è presente un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale, specifico per i tumori del sistema nervoso centrale.

Per mappare il percorso del paziente con glioblastoma di grado IV nella regione, sono state condotte interviste con esperti clinici coinvolti nel trattamento e nella gestione di questa patologia.

Oltre al percorso terapeutico, riportato nel dominio CUR ed in linea con le raccomandazioni AIOM aggiornate nel 2024(AIOM 2023), il percorso del paziente con GBM di nuova diagnosi o recidivato/in progressione prevede la programmazione di visite specialistiche, esami diagnostico strumentali ed esami ematochimici, come riportato di seguito (Tabella 40):

- **GBM nuova diagnosi**:
    - nel periodo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della terapia concomitante, il paziente viene sottoposto a TAC di centratura, esami ematici e visite specialistiche (con oncologo e radioterapista).
    - Durante la fase di radio e chemio terapia concomitanti sono previste una visita da radioterapista a inizio e una a fine trattamento con radioterapia e una visita con oncologo ed esami ematici ogni ciclo di chemioterapia. Come riportato sopra il numero di settimane può variare da 3 a 6 in base all'età del paziente.
    - Durante la fase di break successiva, il paziente viene sottoposto a RMN encefalo con MDC, che viene poi ripetuta dopo 12 settimane dal termine della radioterapia e di seguito, ogni 3 mesi fino a 2/3 anni. Oltre i 2/3 anni, in assenza di progressione o recidiva, la RMN encefalo con MDC viene ripetuta ogni 4/6 mesi. Ad ogni RMN corrisponde una visita oncologica di controllo.
    - Durante la fase adiuvante con TMZ, il paziente viene sottoposto a visita con l'oncologo ed esami ematici prima di ogni ciclo di terapia. Se non riscontrata progressione di malattia sono previsti minimo 6 cicli e massimo 12 cicli di terapia adiuvante.
- **GBM recidivato/in progressione**
    - prima di iniziare lo schema terapeutico ritenuto più appropriato tra quelli disponibili, il paziente viene sottoposto a visita oncologica ed esami ematici.
    - Gli esami ematici e la visita oncologica vengono ripetuti ad ogni ciclo di terapia. Al termine dei due/tre cicli di terapia previsti, il paziente viene

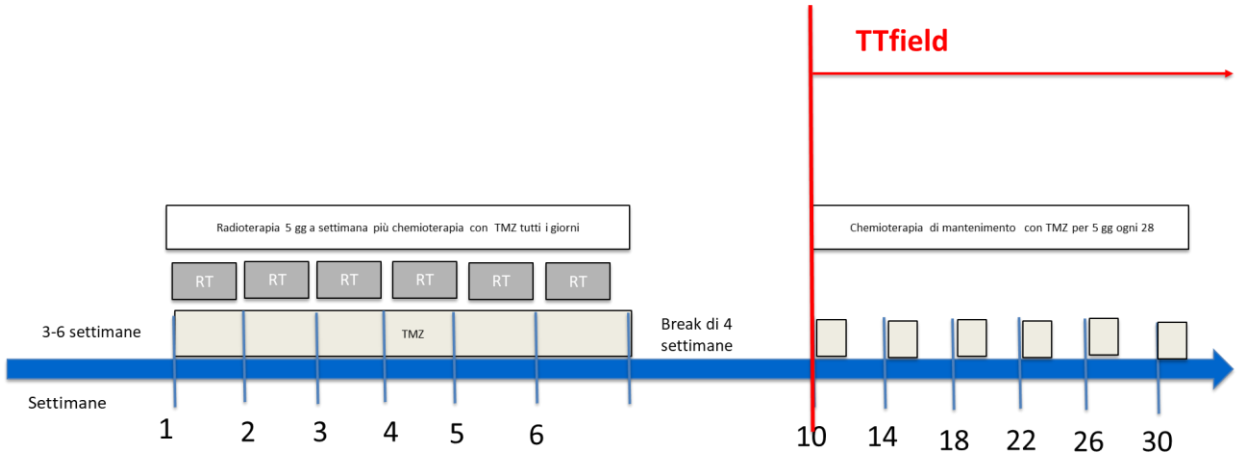
sottoposto a RMN encefalo con Mdc, visita oncologica ed esami ematici. Ripete poi RMN encefalo con MdC e visita oncologica ogni 3 mesi.

Tabella 40 - Percorso con visite ed esami GBM nuova diagnosi e recidiva

GBM nuova diagnosi		
Fase	**Visite ed esami**	**Tempistica / Frequenza**
Fase pre-terapia	- TAC di centratura - Esami ematici - Visite specialistiche (oncologo e radioterapista)	Dopo intervento chirurgico, prima dell'inizio della terapia concomitante
Terapia concomitante (radio + chemio)	- Visita con radioterapista - Visita con oncologo - Esami ematici	Visita con radioterapista ad inizio e fine trattamento Visita con oncologo ed esami ematici prima di ogni ciclo di terapia Durata: 3–6 settimane (variabile in base all'età)
Break dopo terapia concomitante	- RMN encefalo con MDC - Visita oncologica	1ª RMN : al termine del break 2ª RMN : 12 settimane dopo la fine della radioterapia Visita con oncologo dopo ogni RMN
Terapia di mantenimento con TMZ	- Visita oncologica - Esami ematici	Prima di ogni ciclo (minimo 6 – massimo 12 cicli)
GMB recidivato		
Terapia con Lomustina	- Visita oncologica - Esami ematici	Prima dell'inizio del trattamento
	- RMN encefalo con MDC - Visita oncologica - Esami ematici	Dopo 2 cicli di terapia, poi ogni 3 mesi

Il trattamento con TTfields si presenta come add-on therapy rispetto allo standard of care, in combinazione con la chemioterapia di mantenimento con TMZ in caso di GBM di nuova diagnosi, con Lomustina in caso di GBM recidivato o in progressione. L'introduzione del DM non modifica il PDTA standard del paziente, né relativamente alla terapia, né relativamente al numero di visite specialistiche programmate, esami diagnostici o esami ematici (Figura 6).

Figura 6 - Percorso terapeutico del paziente con GBM di nuova diagnosi con tecnologia TTFields



Quale processo garantisce un'adeguata formazione ed educazione del personale?

Dalle informazioni fornite dal produttore del dispositivo medico, dalle schede tecniche e dal confronto con i clinici, è emerso che il dispositivo è destinato all'utilizzo domiciliare, configurandosi come intervento riferibile all'ambito dell'autocura. A ciascun paziente viene assegnato un Device Support Specialist (DSS), figura appartenente all'azienda produttrice, incaricata della formazione del paziente e del caregiver fino al raggiungimento di un livello di utilizzo considerato adeguato in termini di sicurezza. Sono inoltre previsti incontri periodici tra il DSS e il paziente, oltre a un servizio di supporto tecnico da remoto attivo 7 giorni su 7. Tuttavia, dalla documentazione ricevuta non risulta l'esistenza di un percorso formalizzato che attesti l'autonomia del paziente nell'uso del dispositivo o il completamento della curva di apprendimento, così come la certificazione relativa all'acquisizione di specifiche competenze di autonomia. Il personale sanitario del SSR non risulta direttamente coinvolto nella gestione del dispositivo e non è ben definita una formazione specifica a loro dedicata. Da considerare inoltre come la diagnosi e la gestione delle lesioni cutanee eventualmente associate all'uso del dispositivo medico restano di competenza clinica del personale sanitario, evidenziando una potenziale discrepanza tra l'operatività domiciliare del dispositivo e il necessario supporto clinico-specialistico nella gestione delle complicanze.

In che modo è organizzato il sistema di garanzia della qualità e monitoraggio della nuova tecnologia?

Il dispositivo è dotato di un modem (MyLink) che consente il monitoraggio remoto dell'utilizzo. I dati trasmessi — anonimizzati tramite codici univoci — includono informazioni su durata di utilizzo giornaliera, temperatura operativa e segnalazioni di eventuali errori tecnici. Tali dati vengono elaborati in un report mensile inviato al medico specialista che ha in carico il paziente. Tuttavia, dalla documentazione disponibile non risulta prevista alcuna attività formativa specifica rivolta al personale sanitario per l'interpretazione clinica di tali report. Questo rappresenta un potenziale punto critico, poiché la responsabilità di valutare le informazioni fornite dal sistema di monitoraggio e di intervenire in caso di anomalie ricade sul medico curante. Si evidenzia pertanto l'opportunità di predisporre un percorso formativo minimo dedicato al personale coinvolto, al fine di garantirne un uso appropriato, sicuro e coerente con la responsabilità clinica.

In che modo i requisiti di decentralizzazione o centralizzazione influenzano l'implementazione della tecnologia?

Il dispositivo è destinato all'uso domiciliare ed è pertanto riferibile all'autocura. Non si rilevano pertanto requisiti relativi alla decentralizzazione o centralizzazione che possano influenza l'implementazione della tecnologia.

Quali sono i processi che garantiscono l'accesso alla nuova tecnologia per pazienti/partecipanti?

In Italia, l'accesso alla tecnologia TTFields da parte dei pazienti affetti da glioblastoma (GBM) avviene tramite il coinvolgimento dello specialista di riferimento. La proposta di trattamento con il dispositivo richiede che il clinico sia adeguatamente formato sull'utilizzo della tecnologia e dovrebbe idealmente essere guidata da raccomandazioni contenute in linee guida e Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA).

Nel contesto attuale, pur essendo presenti indicazioni sull'impiego dei TTFields nel processo di cura, tali raccomandazioni risultano eterogenee, come illustrato nel Capitolo 1. L'erogazione del dispositivo a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR) avviene, allo stato attuale, su base individuale tramite richieste ad hoc.

Questa configurazione determina criticità sia in termini di equità di accesso alla tecnologia, sia rispetto all'appropriatezza del suo utilizzo clinico.

Quali sono i costi dei processi relativi all'acquisizione e all'installazione della nuova tecnologia?

Dalle informazioni ottenute dal produttore è emerso un costo complessivo relativo al noleggio del dispositivo di 21.000,00 € al mese + IVA al 4% per mese di trattamento. Non sono previsti costi aggiuntivi relativi all'installazione.

In che modo la tecnologia modifica la necessità di altre tecnologie e l'uso delle risorse?

L'analisi dell'impatto organizzativo non ha rilevato la necessità di tecnologie complementari per l'implementazione e l'utilizzo del dispositivo TTFields. Tuttavia, in termini di impiego delle risorse sanitarie, è opportuno segnalare che la diagnosi, la gestione e il trattamento delle reazioni cutanee potenzialmente associate all'uso del dispositivo ricadono nella sfera di competenza dell'équipe clinica della struttura sanitaria di riferimento.
Ciò implica un coinvolgimento indiretto ma concreto del personale sanitario, in particolare nella presa in carico e nel monitoraggio delle complicanze cutanee, che possono insorgere durante il trattamento e richiedere interventi specifici (ad es. medicazioni, consulenze dermatologiche, modifiche al piano terapeutico).

Chi decide quali persone sono idonee per la tecnologia e su quale base?

Attualmente, in Emilia-Romagna non è presente un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale specifico per la gestione e il trattamento dei pazienti affetti da glioblastoma (GBM). In assenza di un protocollo condiviso, l'individuazione dei pazienti potenzialmente eleggibili all'utilizzo della tecnologia sarebbe demandata alla valutazione del singolo clinico, sulla base di criteri clinici da lui definiti.

Considerando le indicazioni delle Linee Guida AIOM (AIOM 2023), si può ipotizzare che l'utilizzo della tecnologia sia circoscrivibile ai pazienti con GBM di nuova diagnosi, candidabili a trattamento attivo. Tuttavia, per garantire equità di accesso e omogeneità nella presa in carico sul territorio, sarebbe auspicabile la definizione e l'adozione di un PDTA regionale per il GBM, che includa criteri di eleggibilità, monitoraggio e gestione delle complicanze correlate al trattamento.

Come viene accettata la tecnologia?

Dai dati di letteratura sintetizzati nel report HTA del FOPH (FOPH 2024) emerge come l'accettabilità della tecnologia da parte dei pazienti affetti da GBM e dei professionisti sia influenzata da diversi fattori legati alle caratteristiche e modalità di utilizzo della tecnologia, del setting di utilizzo e della gestione degli eventi avversi dermatologici.
Il dispositivo viene gestito a domicilio da parte del paziente dopo adeguata formazione da parte di uno specialista dell'azienda produttrice e deve essere indossato per almeno 18 ore al giorno. La sostituzione dei trasduttori avviene ogni circa 4 giorni e richiede la rimozione dei trasduttori posizionati, la rasatura del cranio e il riposizionamento dei nuovi trasduttori. Data la frequenza di eventi avversi dermatologici, per poter intervenire precocemente sulla gestione degli stessi è consigliata l'ispezione accurata della cute del cranio in sede di posizionamento dei trasduttori. Queste caratteristiche rendono la presenza di un caregiver formato condizione ideale per la gestione della tecnologia e l'assenza di supporto a domicilio può costituire una barriera all'accettabilità della tecnologia da parte del paziente e del professionista che lo prescrive.
La durata del trattamento, le caratteristiche tecniche del dispositivo, la necessità di sostituzione frequente dei trasduttori a livello della cute del cranio e l'impatto su attività della vita quotidiana sono tra le principali problematiche riportate dai pazienti che hanno utilizzato la tecnologia in uno studio tedesco pubblicato nel 2019 (Onken 2019). In uno studio condotto nel 2021 in US, i 40 pazienti inclusi hanno riferito come fattori facilitanti l'adozione della tecnologia il parere positivo del professionista e la prospettiva di guadagno in termini di aspettativa di vita. Dal punto di vista dei professionisti, nello stesso studio è stato riferito che la scarsa conoscenza della tecnologia, l'indisponibilità e il prezzo sono state barriere alla proposta della tecnologia ai propri assistiti (Kumthekar 2021).
I dati disponibili negli studi comparativi non randomizzati inclusi nella revisione di letteratura su efficacia e sicurezza riportano stime di accettabilità del 35,6% (n=37/104) (Liu 2020), 39,1% (n= 210/537) (Kanamori 2024) e 53,9% (n=96/178) (Kapur 2025).
Nello studio di Kanamori 2024 condotto in Giappone, la motivazione per la scelta di non utilizzare il dispositivo è stata valutata tramite questionario in 297 dei 327 pazienti non utilizzatori. Le ragioni più frequentemente descritte sono state il rifiuto da parte del paziente (174/197; 59%), la decisione del clinico (106/197; 36%), l'assenza di caregiver (36/197; 12%) ed i costi elevati (6/197; 2%). Da un'analisi delle caratteristiche dei pazienti è emersa un'associazione tra l'accettazione del tratatmento e la giovane età e la presenza di un partner rispetto al vivere soli o con altri caregiver (Kanamori 2024). Nello studio di Kapur 2025 condotto negli USA, i dati sulla motivazione della mancata offerta del dispositivo sono disponibili per 81 degli 82 pazienti non sottoposti al trattamento. La principale motivazione descritta è il deterioramento del performance status del paziente (54/82; 66%), seguita dalla partecipazione del paziente ad un trial (17/82; 21%) (Kapur 2025). Nell'interpretazione dei dati di letteratura è necessario tenere in considerazione che l'accettabilità è influenzata da fattori culturali e legati al contesto organizzativo e sociale, ed è pertanto da considerare con cautela la trasferibilità dei risultati di letteratura al contesto italiano. Non è stato possibile reperire dati di accettabilità provenienti da studi o esperienze condotte in Italia.

BIBLIOGRAFIA

- AIOM. Linea guida - Neoplasie cerebrali. Edizione 2023, aggiornamento 2 febbraio 2024. AIOM - Associazione Italiana Oncologi Medici, in collaborazione con: AINR, AIRO, SIN, (neurologia), SINCH, SIRM. Disponibile sul Sistema Nazionale Linee Guida – Istituto Superiore di Sanità all'indirizzo: https://www.iss.it/en/-/snlg-neoplasie-cerebrali (Pubblicata: 22/07/2020 - ultimo aggiornamento: 11/04/2024)
- ACE. Optune for the Treatment of Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma Cancer. Feb 2023. Document Number: HSB-M 03/2023. ACE Horizon Scanning, Brief. Published on 22 May 2023. Last Updated on 22 May 2023. Agency for Care Effectiveness. Singapore. Available from: https://isomer-user-content.by.gov.sg/68/4b4ddfe0-7fb1-468d-8d26-735c78e68fcd/optune-for-the-treatment-of-newly-diagnosed-and-recurrent-glioblastoma.pdf (accessed on 08/05/2025)
- AIFA – Determinazione del 19/12/2019 - Inserimento del medicinale «Regorafenib (Stivarga)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del glioblastoma multiforme recidivato. Disponibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1094486/Allegato_regorafenib_09.01.2020.pdf (ultimo accesso 07/05/2025)
- C-HTA. Rapid HTA Report. Optune. Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari. Regione Toscana. 2022. Disponibile all'indirizzo: https://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5353351&nomeFile=Decreto_n.24486_del_07-12-2022-Allegato-3 (Ultimo accesso: 08/05/2025)
- CADTH. Optune (NovoTTF-200A): Recommendation. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; March 2024. Doi: https://doi.org/10.51731/cjht.2024.859 Available from: https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/OP0554 (accessed on 08/05/2025)
- Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A, Havryliv T. Glioblastoma: a literature review. International Neurological Journal. 2023;18(8):32–37. Published 2023 Jan 27. doi: https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.987
- Chen C, Xu H, Song K, et al. Tumor Treating Fields Combine with Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Retrospective Analysis of Chinese Patients in a Single Center. J Clin Med. 2022;11(19):5855. Published 2022 Oct 3. doi:10.3390/jcm11195855
- CR-HTA. ALERT HTA 2024/03 - Sistema Optune (NovoTTF-200A) per glioblastoma. Commissione Regionale HTA. Regione Lombardia. 2025. Disponibile all'indirizzo: https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/8ceca21a-1330-4098-b3d1-19f86bea2c80/2024_Alert+HTA+Optune_Finale.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-8ceca21a-1330-4098-b3d1-19f86bea2c80-plHO.VY (Ultimo accesso: 08/05/2025)
- ECRI Clinical Evidence Assessment, Optune Gio (Novocure, Ltd.) for Treating Recurrent Glioblastoma Published Date: January 31, 2019. Revised Date: January 3, 2024. Available from: https://home.ecri.org/
- Farrell C, Shi W, Bodman A, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of emerging developments in the management of newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol. 2020;150(2):269-359. doi:10.1007/s11060-020-03607-4
- FOPH . HTA Report: Tumour treating fields (TTFields) therapy for patients with glioblas-toma. Version 04.01.2024. Federal Office of Public Health (FOPH) Health insurance benefits Division Health Technology Assessment Section Bern, Switzerland. Disponibile all'indirizzo: https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-projekte/tumortreatingfields.html (ultimo accesso 07/05/2025)

- Germano IM, Ziu M, Wen P, Ormond DR, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of cytotoxic chemotherapy and other cytotoxic therapies in the management of progressive glioblastoma in adults. J Neurooncol. 2022;158(2):225-253. doi:10.1007/s11060-021-03900-w
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. Available from gradepro.org
- Grech N, Dalli T, Mizzi S, Meilak L, Calleja N, Zrinzo A. Rising Incidence of Glioblastoma Multiforme in a Well-Defined Population. Cureus. 2020;12(5):e8195. Published 2020 May 19. doi:10.7759/cureus.8195
- HAS . OPTUNE: en association avec le témozolomide pour le traitement d'entretien du glioblastoma. Haute Autorité de Santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/optune_13042021_avis_economique.pdf.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1). dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601.
- Hofer S. et al. Gliome im Erwachsenenalter. Last update: August 2021. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/version-13032024T103600/@@guideline/html/index.html (accessed on 07/05/2025).
- INAHTA (International Network of Agencies of Health Technology Assessment). Valutare qualità e affidabilità degli Health Technology Assessment report: la checklist INAHTA. Evidence. 2014;6(8): e1000087. https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000087.pdf
- Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas. Cancer Lett. 2021;499:60-72. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.050
- JORF . Arrêté du 24 février 2023 portant inscription du générateur de champ électrique antimitotique OPTUNE de la société NOVOCURE France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. NOR : SPRS2305792A. ELI : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2023/2/24/SPRS2305792A/jo/texte JORF n°0050 du 28 février 2023. Texte n° 32
- Kanamori M, Tsuzuki S, Shibahara I, et al. Impact of tumor-treating fields on the survival of Japanese patients with newly diagnosed glioblastoma: A multicenter, retrospective cohort study. Neurooncol Adv. 2024;6(1):vdae176. Published 2024 Nov 28. doi:10.1093/noajnl/vdae176
- Kanner AA, Wong ET, Villano JL, Ram Z; EF-11 Investigators. Post Hoc analyses of intention-to-treat population in phase III comparison of NovoTTF-100A™ system versus best physician's choice chemotherapy [published correction appears in Semin Oncol. 2015 Jun;42(3):e56-66]. Semin Oncol. 2014;41 Suppl 6:S25-S34. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.09.008
- Kapur N, Anderson C, Dalwadi S, Galvan E, Carranza L, Michalek J. Sociodemographic Barriers to Successful Implementation of Optune in Glioblastoma Multiforme Patients. Am J Clin Oncol. Published online March 26, 2025. doi:10.1097/COC.0000000000001188
- Kesari S, Ram Z; EF-14 Trial Investigators. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial. CNS Oncol. 2017;6(3):185-193. doi:10.2217/cns-2016-0049
- Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model®-10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. Value Health. 2017;20(2):244-250. doi:10.1016/j.jval.2016.12.010

- Kumthekar P, Lyleroehr M, Lacson L, et al. INNV-13. UNDERSTANDING FACTORS THAT INFLUENCE THE DECISION OF ACCEPTING TUMOR TREATING FIELDS (TTF) THERAPY. Neuro Oncol. 2021;23(Suppl 6):vi107-vi108. Published 2021 Nov 12. doi:10.1093/neuonc/noab196.424
- Kutuk T, Atak E, La Rosa A, Kotecha R, Mehta MP, Chuong MD. Tumor treating fields: narrative review of a promising treatment modality for cancer. Chin Clin Oncol. 2023;12(6):64. doi:10.21037/cco-23-82
- Liu Y, Strawderman MS, Warren KT, et al. Clinical Efficacy of Tumor Treating Fields for Newly Diagnosed Glioblastoma. Anticancer Res. 2020;40(10):5801-5806. doi:10.21873/anticanres.14597
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
- McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Syn Meth. 2020; 1- 7. https://doi.org/10.1002/jrsm.1411
- Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. J Clin Oncol. 2022;40(4):403-426. doi:10.1200/JCO.21.02036
- Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. Nat Rev Neurol. 2019;15(7):405-417. doi:10.1038/s41582-019-0220-2
- Mrugala MM, Shi W, Iwomoto F, et al. Global post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in over 25,000 patients with CNS malignancies treated between 2011-2022. J Neurooncol. 2024;169(1):25-38. doi:10.1007/s11060-024-04682-7
- NICE. Brain tumours (primary) and brain metastases in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Jan 29. (NICE Guideline, No. 99.) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544711/
- Onken J, Goerling U, Heinrich M, et al. Patient Reported Outcome (PRO) Among High-Grade Glioma Patients Receiving TTFields Treatment: A Two Center Observational Study. Front Neurol. 2019;10:1026. Published 2019 Oct 1. doi:10.3389/fneur.2019.01026
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi:10.1136/bmj.n71
- Palmer JD, Chavez G, Furnback W, et al. Health-Related Quality of Life for Patients Receiving Tumor Treating Fields for Glioblastoma. Front Oncol. 2021; 11:772261. Published 2021 Dec 2. doi:10.3389/fonc.2021.772261
- Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O'Carroll MJ. Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995-2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor. J Environ Public Health. 2018;2018:7910754. Published 2018 Jun 24. doi:10.1155/2018/7910754
- Schettini F, Pineda E, Rocca A, et al. Identifying the best treatment choice for relapsing/refractory glioblastoma: a systematic review with multiple Bayesian network meta-analyses. Oncologist. Published online December 14, 2024. doi:10.1093/oncolo/oyae338
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html
- Segura PP, Quintela NV, García MM, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). Clin Transl Oncol. 2023;25(9):2634-2646. doi:10.1007/s12094-023-03245-y
- Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. BMJ 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
- Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Eur J Cancer. 2012;48(14):2192-2202. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.011
- Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(23):2535-2543. doi:10.1001/jama.2015.16669
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2018 May 1;319(17):1824. doi: 10.1001/jama.2018.3431.]. JAMA. 2017;318(23):2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718
- Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, et al. Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(4):495-504. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5082
- TLV. Optune: Health technology assessment report in support of county council decisionmaking, The Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) 03 Oct 2017. Available from: https://www.tlv.se/download/18.3d5ca496161de47811d16065/1519905690094/bes180222_optune_eng_version.pdf (accessed 08/05/2025).
- UFSP . Elenco dei mezzi e degli apparecchi (EMAp). Elenco dei mezzi e degli apparecchi valide dal 1° gennaio 2025.Ufficio federale della sanità pubblica UFSP Segretariato CFAMA Sottocommissione Mezzi e apparecchi. Berna, Svizzera. Pubblicato il 23/12/2024 all'indirizzo: https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Mittel-und-Gegenstaendeliste.html (ultimo accesso 07/05/2025)
- Visser O, Ardanaz E, Botta L, et al. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EUROCARE-5 study. Eur J Cancer. 2015;51(15):2231-2241. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.032
- Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [published correction appears in Nat Rev Clin Oncol. 2022 May;19(5):357-358. doi: 10.1038/s41571-022-00623-3.]. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(3):170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
- Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. Nat Rev Neurol. 2014;10(7):372-385. doi:10.1038/nrneurol.2014.100
- Woo PYM, Pu JKS, Li LF, et al. Impact of alternating electric fields therapy for newly diagnosed WHO grade 4 astrocytoma on patient survival: a real-world propensity-score adjusted prospective multicenter study. J Neurooncol. Published online March 11, 2025. doi:10.1007/s11060-025-04985-3
- Zhang L, Ren Y, Peng Y, et al. Tumor treating fields for newly diagnosed high-grade glioma based on the criteria of 2021 WHO CNS5: A retrospective analysis of Chinese patients in a single center. Cancer Med. 2024;13(11):e7350. doi:10.1002/cam4.7350

Appendici

APPENDICE 1. REVISIONE LETTERATURA PER CAPITOLO 3 (SAF, EFF)

Revisione letteratura secondaria

Valutazioni HTA e Linee Guida

Criteri di eleggibilità

È stata inizialmente effettuata una ricerca di valutazioni HTA già pubblicate che avessero quesiti di ricerca in linea con i due PICO prioritarizzati per la valutazione HTA del Centro Regionale HTA-DM della Regione Emilia-Romagna (vedi Scopo). Sono state escluse valutazioni per le quali non fosse chiaramente riportata la metodologia di sviluppo della valutazione HTA.

È stata successivamente effettuata una ricerca di Linee Guida e Raccomandazioni formulate in risposta a PICO in linea con i due PICO prioritarizzati per la valutazione HTA del Centro Regionale HTA-DM della Regione Emilia-Romagna (vedi Scopo). In particolare, sono state incluse solo Linee guida o raccomandazioni che includessero riferimenti alla tecnologia oggetto della valutazione (TTF). Sono state escluse pubblicazioni che riportano unicamente a parere di esperti, conferenze di consenso e per le quali non fosse chiara la metodologia di produzione delle raccomandazioni o per le quali non fosse espressa una raccomandazione formale con relativa direzione e livello di certezza delle evidenze.

Fonti informative e strategia di ricerca

La ricerca è stata effettuata su database di linee guida e valutazioni HTA e su siti web delle principali agenzie di HTA, società scientifiche ed istituzioni nazionali e internazionali coinvolte nella pubblicazione di linee guida sul trattamento del glioblastoma multiforme (Tabella 41). La ricerca è stata effettuata in febbraio 2025 ed è stata limitata a documenti pubblicati tra il 2020 e il 2025, con testo disponibile in lingua italiana, inglese e francese. Le parole chiave utilizzate sono: *glioblastoma, malignant glioma, glioblastome, gliomes, guidelines, recommendations*.

Tabella 41 - Fonti informative per la ricerca di letteratura secondaria

Siti web e database:	Siti web società scientifiche:
• Tripdatabase • Dynamed • Snlg • Guidelinecentral • Cismef • Ecri Guidelines Trust • HAS • CADTH • Sign • WHO • NICE • Google • International HTA database • Ecri Evidence analysys	• Asian Society for Neuro-Oncology (ASNO) • Society of Austrian NeuroOncology (SANO) • Association des Neuro-Oncologues d'Expression Francaise (ANOCEF) • Neurooncology Working Group of the German Cancer Society (NOA) • Indian Society of Neuro-Oncology (ISNO) • Italian Association of Neuro-Oncology (AINO) • Japan Society for Neuro-Oncology (JSN) • Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO) • Swiss Group for Clinical Cancer Research, Working Group for Brain Tumours (SAKK) • British Neuro-Oncology Society (BNOS) • American Society of Clinical Oncology (ASCO) • Association des Neuro-Oncologues d'Expression (ANOCEF-) • Society for Neuro-Oncology

È stata inoltre effettuata una ricerca sui database PubMed(MEDLINE) e Embase.com a febbraio 2025 con la strategia di ricerca e relativi risultati riportati in Tabella 42

Tabella 42 - Strategia di ricerca per revisione della letteratura secondaria

PubMed (Medline)		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	(Glioblastoma"[Mesh] OR Glioblastoma*[Title/Abstract]) AND (guideline*[title] OR recommendation*[title] OR guidance*[title] OR "guidelines as topic"[MeSH:noexp] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type]) Filters: from 2020 - 2025	**65**

Embase		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	(glioblastoma*:ti,ab,kw OR 'glioblastoma'/exp) AND (guidance*:ti OR recommendation*:ti OR guideline*:ti) AND [2020-2025]/py	**157**

Processo di selezione

Le valutazioni HTA identificate sono state valutate da due revisori considerando l'inerenza dei quesiti di ricerca con quelli prioritarizzati per la valutazione del Centro Regionale HTA-DM, i domini affrontati, la metodologia utilizzata per dare risposta ai domini selezionati e l'aggiornamento della ricerca di letteratura per i domini di efficacia e sicurezza.
Le linee guida sono state valutate da due revisori considerando l'inerenza dei quesiti di ricerca con quelli prioritarizzati per la valutazione del Centro Regionale HTA-DM e la presenza di raccomandazioni chiaramente formulate con informazioni sul livello/grado di certezza delle evidenze a supporto.

Estrazione dati e sintesi dei risultati

Dalla valutazione HTA valutata come inerente e di buona qualità sono state estratte da due revisori informazioni relative ai domini CUR, TEC, EFF, SAF. Sono inoltre state estratte le informazioni ritenute trasferibili al contesto italiano relative ai domini ORG ed ECO. Per i domini EFF e SAF, la strategia di ricerca e le fonti informative sono state estratte ed utilizzate per aggiornare la ricerca di letteratura secondaria e primaria. La valutazione della qualità degli studi inclusi nella valutazione HTA selezionata ed i risultati estratti dagli studi inclusi sono stati estratti, rivalutati ed integrati con quelli degli studi emersi dall'aggiornamento della letteratura primaria.
Dalle linee guida selezionate sono state estratte da due revisori le raccomandazioni relative all'utilizzo di TTF nel trattamento del glioblastoma multiforme di nuova diagnosi o recidivante, con relativo livello di certezza delle evidenze. Sono inoltre state estratte informazioni relative alle società scientifiche promotrici della linea guida, anno e paese di pubblicazione.
Inoltre, i riferimenti bibliografici delle valutazioni HTA e delle Linee guida identificate sono stati vagliati da tre revisori per identificare articoli di letteratura primaria potenzialmente eleggibili ma non inclusi nella valutazione HTA selezionata.

Valutazione qualità

La qualità e l'affidabilità della valutazione HTA sono state analizzate da un singolo revisore mediante l'impiego della checklist INAHTA, nella versione tradotta in lingua italiana (Appendice 2). Non è stata invece condotta una valutazione formale della qualità delle linee guida identificate, poiché queste sono state consultate al solo fine di ottenere una panoramica delle raccomandazioni sull'utilizzo

della tecnologia nei diversi contesti internazionali e non per la loro applicazione diretta nel contesto sanitario italiano.

Revisioni Sistematiche

Criteri di eleggibilità

Come primo passo dell'aggiornamento della ricerca di letteratura primaria, è stata condotta una ricerca di revisioni sistematiche pubblicate su database di letteratura peer-reviewed, finalizzata a identificare revisioni che affrontassero quesiti di ricerca sovrapponibili a quelli prioritizzati dal Centro Regionale HTA-DM. Sono state incluse esclusivamente le revisioni con una data di ricerca successiva a quella della valutazione HTA selezionata nella fase precedente.

Fonti informative e strategia di ricerca

La stringa di ricerca utilizzata per la revisione della letteratura per i domini SAF ed EFF della valutazione HTA selezionata nell'ambito della ricerca precedente è stata rilanciata a febbraio 2025, limitando la ricerca a revisioni sistematiche. L'aggiornamento della ricerca è stato effettuato sui database PubMed(MEDLINE), Embase.com e Cochrane library con la strategia di ricerca e relativi risultati riportati in Tabella 43.

Processo di selezione

I risultati della ricerca di letteratura sono stati vagliati da due revisori utilizzando i criteri di eleggibilità ed esclusione condivisi.

Estrazione dati e sintesi dei risultati

Le referenze bibliografiche delle revisioni sistematiche ritenute eleggibili sono state esaminate da un ricercatore al fine di individuare studi di letteratura primaria potenzialmente rilevanti per i domini Efficacia (EFF) e Sicurezza (SAF). Gli studi individuati sono stati confrontati e, se opportuno, integrati con i risultati ottenuti dall'aggiornamento della revisione della letteratura primaria, descritto nella sezione successiva. Non sono state estratte ulteriori informazioni direttamente dalle revisioni sistematiche incluse. La sintesi dei risultati è descritta nel capitolo 3.

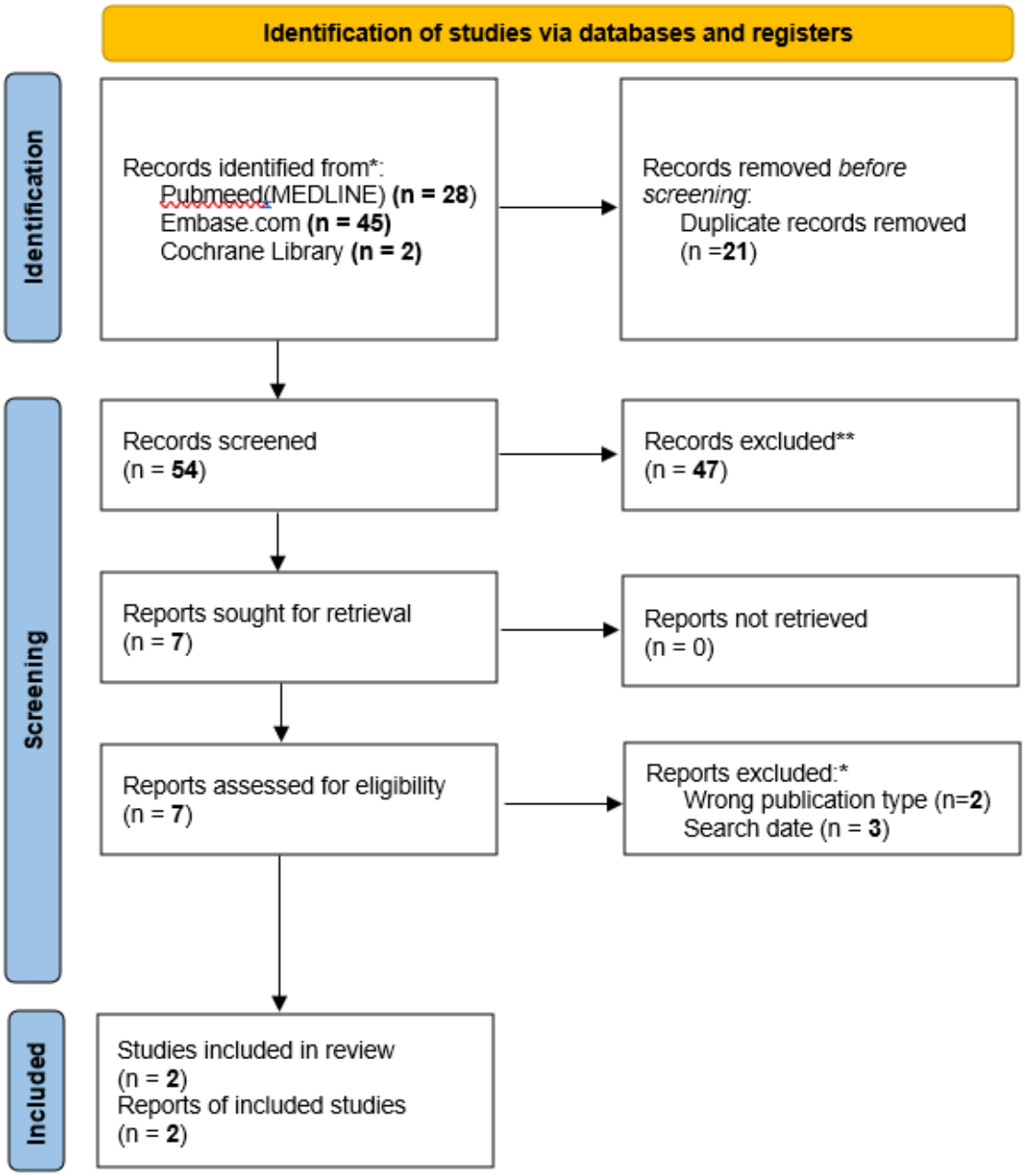
Valutazione qualità

Non si è ritenuto necessario procedere alla valutazione della qualità delle revisioni sistematiche identificate, in quanto queste sono state utilizzate esclusivamente come fonte per l'individuazione di studi di letteratura primaria.

Tabella 43 - Strategia di ricerca per aggiornamento della revisione di letteratura secondaria

PubMed (MEDLINE)		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	"Astrocytoma"[Mesh] OR "Glioblastoma"[Mesh] OR Glioblastoma*[Title/Abstract] OR Astrocytoma[Title/Abstract] OR "malignant glioma*"[Title/Abstract] OR Astrocytoma*[Title/Abstract]	83601
2	optune[Title/Abstract] OR novocure[Title/Abstract] OR novottf*[Title/Abstract] OR "Electromagnetic Fields"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh:NoExp] OR TTF[Title/Abstract] OR "tumor treating field*"[Title/Abstract] OR "tumour treating field*"[Title/Abstract] OR "ttfield*"[Title/Abstract] OR "alternating electric field*"[Title/Abstract] OR "mild electric field*"[Title/Abstract] OR "alternating electrical field*"[Title/Abstract] OR "EF 11"[Title/Abstract] OR "EF 14"[Title/Abstract]	46963
3	1 AND 2	607
4	3 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	**28**
Embase		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	optune:ti,ab,kw OR novocure:ti,ab,kw OR novottf*:ti,ab,kw OR ttf:ti,ab,kw OR 'tumor treating field':ti,ab,kw OR 'tumor treating fields':ti,ab,kw OR 'tumour treating field':ti,ab,kw OR 'tumour treating fields':ti,ab,kw OR 'ttfield*':ti,ab,kw OR 'ef 11':ti,ab,kw OR 'ef 14':ti,ab,kw OR (((alternating OR mild) NEAR/2 ('electric field' OR 'electric fields' OR 'electrical field' OR 'electrical fields')):ti,ab,kw)	11830
2	'tumor treating field generator'/exp	322
3	1 OR 2	11895
4	'glioblastoma'/exp OR 'astrocytoma'/de	119454
5	'malignant glioma':ti,ab,kw OR glioblastoma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw	109163
6	4 OR 5	141603
7	3 AND #6	1704
8	7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	93
9	8 AND AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it OR 'Short Survey'/it)	**45**
Cochrane Library		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	MeSH descriptor: [Glioblastoma] explode all trees	1105
2	MeSH descriptor: [Astrocytoma] this term only	231
3	Glioblastoma* OR Astrocytoma* OR "malignant glioma" OR "malignant gliomas"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3354
4	1 OR 3 OR 4	3354
5	(optune OR novocure OR novottf* OR ttf* OR 'ttfield* OR 'ef 11' OR 'ef 14' OR 'tumor treating field' OR 'tumor treating fields' OR 'tumour treating field' OR 'tumour treating fields'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6132
6	((alternating OR mild) NEAR/2 ('electric field' OR 'electric fields' OR 'electrical field' OR 'electrical fields')):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	301
7	5 OR 6	6341
8	4 AND 7	**2**

Figura 7 - PRISMA flowchart del processo di selezione delle revisioni sistematiche (Page 2021)



Revisione letteratura primaria

Criteri di eleggibilità

Come secondo step dell'aggiornamento della ricerca di letteratura primaria, è stata condotta una ricerca di studi originali pubblicati su database di letteratura peer-reviewed che valutassero l'efficacia e la sicurezza della tecnologia in oggetto nel trattamento del glioblastoma multiforme.
I criteri di eleggibilità sono stati definiti in coerenza con i quesiti PICO prioritarizzati nell'ambito della valutazione del Centro Regionale HTA-DM e condivisi durante la fase di definizione dello scopo.
Sono stati considerati eleggibili studi comparativi, randomizzati o non randomizzati in assenza di RCT di buona qualità, per gli esiti di efficacia e studi comparativi (randomizzati e non randomizzati) per gli esiti di sicurezza. Le serie di casi sono state escluse.
Per quanto riguarda i criteri di pubblicazione, sono stati inclusi studi in lingua inglese o italiana, pubblicati a partire da gennaio 2023 (in linea con l'obiettivo di aggiornamento rispetto alla revisione precedente datata aprile 2023) (FOPH 2024) fino alla data di avvio della ricerca. Per gli studi sugli esiti di sicurezza, sono stati valutati anche articoli pubblicati prima del 2023, qualora non fossero già inclusi nella valutazione HTA selezionata per l'aggiornamento e soddisfacessero i criteri di eleggibilità.
Sono stati esclusi abstract, editoriali e lettere di commento.

Fonti informative e strategia di ricerca

La strategia di ricerca è stata creata in linea con quella della revisione della valutazione HTA selezionata nelle fasi precedenti, da aggiornare (FOPH 2024). A febbraio 2025 è stata lanciata la ricerca di studi di letteratura primaria su esiti di sicurezza su PubMed (MEDLINE) ed Embase.com senza limiti di data di pubblicazione. A marzo 2025 è stata lanciata la ricerca di studi che valutassero esiti di efficacia su PubMed (MEDLINE), Embase.com e CENTRAL. La strategia di ricerca e relativi risultati per database sono riportati in Tabella 44 e Tabella 45.

Tabella 44 - Strategia di aggiornamento della ricerca per studi primari su esiti di sicurezza

PubMed (MEDLINE)		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	"Astrocytoma"[Mesh] OR "Glioblastoma"[Mesh] OR Glioblastoma*[Title/Abstract] OR Astrocytoma[Title/Abstract] OR "malignant glioma*"[Title/Abstract] OR Astrocytoma*[Title/Abstract]	83601
2	("Electric Stimulation Therapy/adverse effects"[Mesh:NoExp] OR "Electromagnetic Fields/adverse effects"[Mesh]) OR (optune[Title/Abstract] OR novocure[Title/Abstract] OR novottf*[Title/Abstract] OR TTF[Title/Abstract] OR "tumor treating field*"[Title/Abstract] OR "tumour treating field*"[Title/Abstract] OR "ttfield*"[Title/Abstract] OR "alternating electric field*"[Title/Abstract] OR "mild electric field*"[Title/Abstract] OR "alternating electrical field*"[Title/Abstract] OR "EF 11"[Title/Abstract] OR "EF 14"[Title/Abstract])]	12001
3	1 AND 2	542
4	"side effect*"[Title/Abstract] OR harm*[Title/Abstract] OR "adverse event*"[Title/Abstract] OR complication*[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR "adverse effect*"[Title/Abstract] OR "adverse reaction*"[Title/Abstract] OR "device recall*"[Title/Abstract]	2838487
5	3 AND 4	**147**
Embase		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	optune:ti,ab,kw OR novocure:ti,ab,kw OR novottf*:ti,ab,kw OR ttf:ti,ab,kw OR 'tumor treating field':ti,ab,kw OR 'tumor treating fields':ti,ab,kw OR 'tumour treating field':ti,ab,kw OR 'tumour treating fields':ti,ab,kw OR 'ttfield*':ti,ab,kw OR 'ef 11':ti,ab,kw OR 'ef 14':ti,ab,kw OR (((alternating OR mild) NEAR/2 ('electric field' OR 'electric fields' OR 'electrical field' OR 'electrical fields')):ti,ab,kw)	11830
2	'tumor treating field generator'/exp	322
3	1 OR 2	11895
4	'glioblastoma'/exp OR 'astrocytoma'/de	119454
5	'malignant glioma':ti,ab,kw OR glioblastoma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw	109163
6	4 OR 5	141603
7	3 AND #6	1704
8	'adverse event'/exp OR 'side effect'/de OR 'complication'/de	1787184
9	7 AND 8	**263**

Tabella 45 - Strategia di aggiornamento della ricerca per studi primari su esiti di efficacia

PubMed (MEDLINE)		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	"Astrocytoma"[Mesh] OR "Glioblastoma"[Mesh] OR Glioblastoma*[Title/Abstract] OR Astrocytoma[Title/Abstract] OR "malignant glioma*"[Title/Abstract] OR Astrocytoma*[Title/Abstract]	83601
2	optune[Title/Abstract] OR novocure[Title/Abstract] OR novottf*[Title/Abstract] OR "Electromagnetic Fields"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh:NoExp] OR TTF[Title/Abstract] OR "tumor treating field*"[Title/Abstract] OR "tumour treating field*"[Title/Abstract] OR "ttfield*"[Title/Abstract] OR "alternating electric field*"[Title/Abstract] OR "mild electric field*"[Title/Abstract] OR "alternating electrical field*"[Title/Abstract] OR "EF 11"[Title/Abstract] OR "EF 14"[Title/Abstract]	46963
3	1 AND 2 Filters: from 2023 - 2025	157
Embase		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	optune:ti,ab,kw OR novocure:ti,ab,kw OR novottf*:ti,ab,kw OR ttf:ti,ab,kw OR 'tumor treating field':ti,ab,kw OR 'tumor treating fields':ti,ab,kw OR 'tumour treating field':ti,ab,kw OR 'tumour treating fields':ti,ab,kw OR 'ttfield*':ti,ab,kw OR 'ef 11':ti,ab,kw OR 'ef 14':ti,ab,kw OR (((alternating OR mild) NEAR/2 ('electric field' OR 'electric fields' OR 'electrical field' OR 'electrical fields')):ti,ab,kw)	11830
2	'tumor treating field generator'/exp	329
3	1 OR 2	12046
4	'glioblastoma'/exp OR 'astrocytoma'/de	120045
5	'malignant glioma':ti,ab,kw OR glioblastoma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw	109945
6	4 OR 5	142517
7	3 AND #6	1704
8	7 AND [2023-2025]/py	371
CENTRAL		
SEARCH	**QUERY**	**RESULTS**
1	MeSH descriptor: [Glioblastoma] explode all trees	1105
2	MeSH descriptor: [Astrocytoma] this term only	231
3	Glioblastoma* OR Astrocytoma* OR "malignant glioma" OR "malignant gliomas"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3354
4	1 OR 3 OR 4	3354
5	(optune OR novocure OR novottf* OR ttf* OR 'ttfield* OR 'ef 11' OR 'ef 14' OR 'tumor treating field' OR 'tumor treating fields' OR 'tumour treating field' OR 'tumour treating fields'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6132
6	((alternating OR mild) NEAR/2 ('electric field' OR 'electric fields' OR 'electrical field' OR 'electrical fields')):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	301
7	5 OR 6	6341
8	7 AND Publication Year from 2023 to 2025, in Trials	53

Processo di selezione

I risultati della ricerca bibliografica sono stati sottoposti a screening da parte di due revisori in modo indipendente, applicando i criteri di inclusione ed esclusione precedentemente condivisi. Eventuali discrepanze sono state risolte mediante confronto. L'esito del processo di selezione è illustrato nelle Figure 8 e 9, secondo il PRISMA Flow Chart (Page 2021).

Figura 8 - PRISMA flowchart del processo di selezione degli studi primari su esiti di sicurezza (Page 2021)

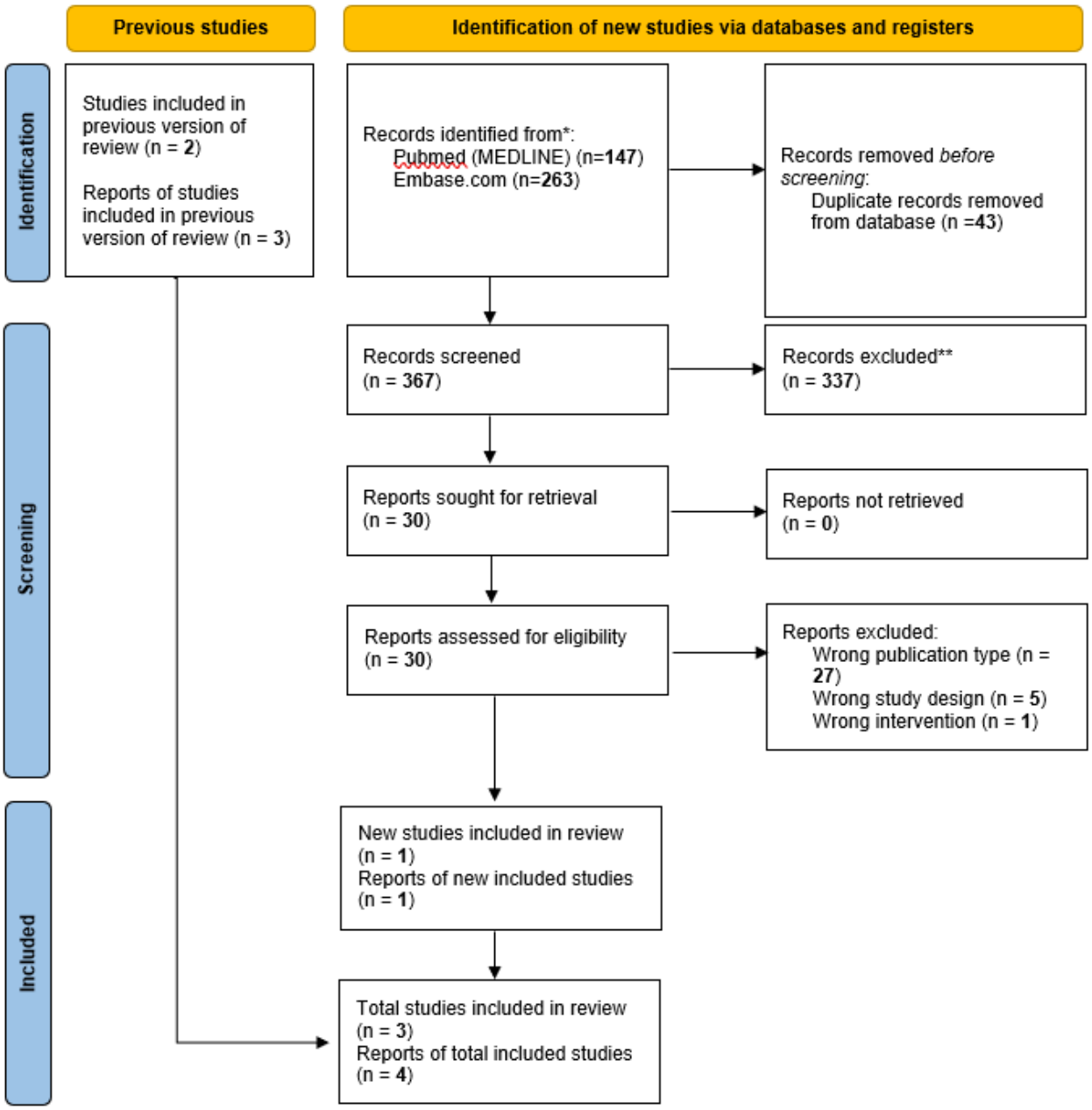
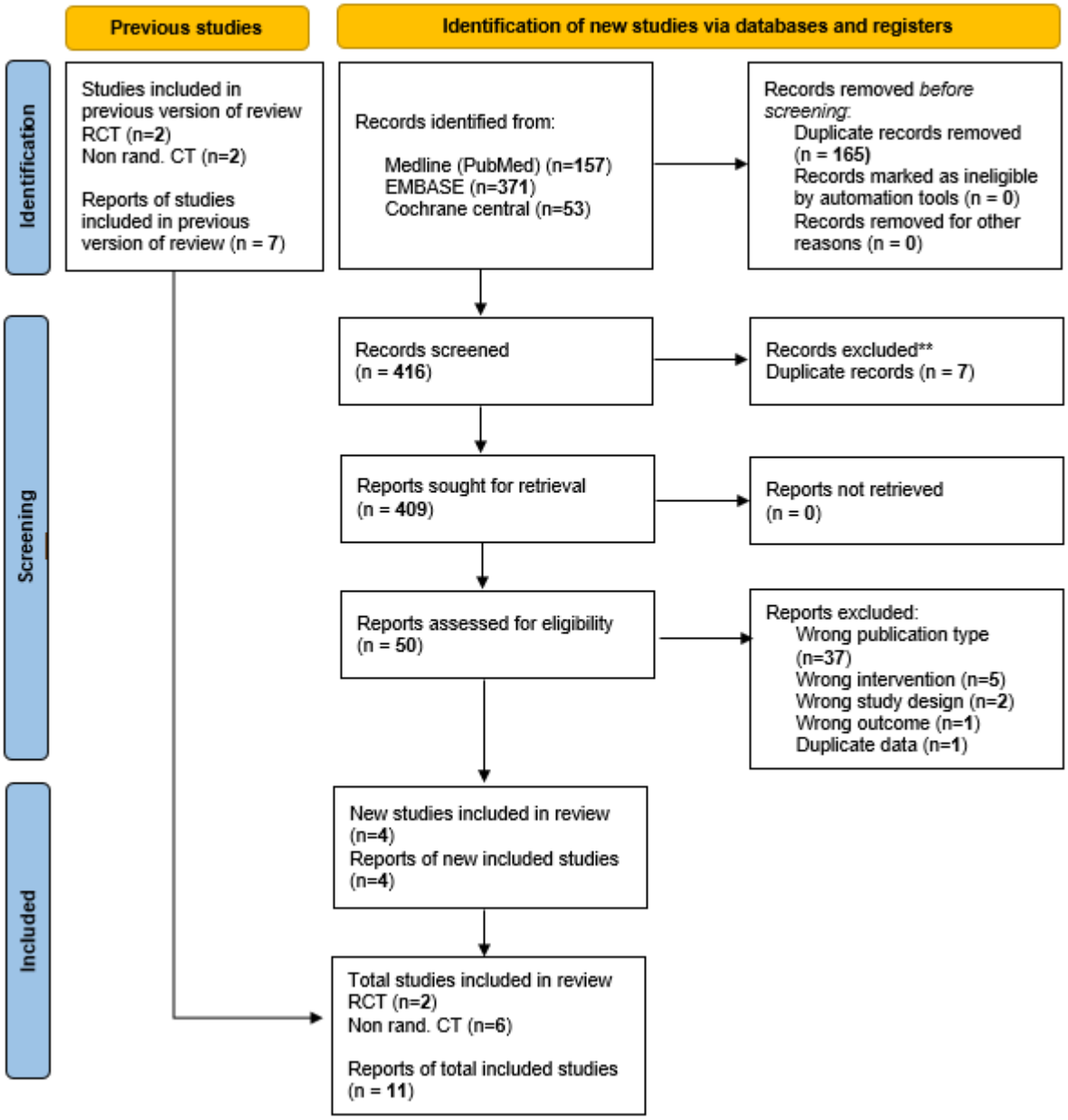


Figura 9 - PRISMA flowchart del processo di selezione degli studi primari su esiti di efficacia (Page 2021)



Estrazione dati

L'estrazione dei dati dagli studi inclusi è stata condotta da un revisore, utilizzando un template di estrazione precedentemente condiviso. Sono state raccolte informazioni relative alle caratteristiche metodologiche degli studi, ai risultati riferiti agli esiti prioritizzati nella valutazione del Centro Regionale HTA-DM, nonché eventuali elementi riguardanti l'accettabilità della tecnologia oggetto di analisi. Le caratteristiche estratte per ciascuno studio includevano: primo autore, anno di pubblicazione, eventuale acronimo dello studio, paese di conduzione, fonte di finanziamento e conflitti di interesse dichiarati, disegno dello studio, periodo di arruolamento, durata e periodo di follow-up, popolazione inclusa, intervento valutato, comparatore ed esiti analizzati.
Per ciascun braccio di trattamento, sono state raccolte informazioni sulla dimensione del campione, età, sesso, performance status, stato di metilazione del gene MGMT, presenza di mutazione IDH e radicalità del trattamento chirurgico.
Tra gli esiti, sono stati estratti i risultati relativi a sopravvivenza libera da progressione (PFS), sopravvivenza globale (OS), eventi avversi (come riportati negli studi) ed eventi avversi severi. Quando disponibili, sono state inoltre raccolte informazioni su compliance, durata del trattamento e accettabilità della tecnologia.

Valutazione qualità degli studi inclusi

La valutazione del rischio di bias degli studi inclusi è stata effettuata utilizzando gli strumenti raccomandati nel Cochrane Handbook per studi randomizzati (RoB 2.0) e per studi comparativi non randomizzati (ROBINS-I v. 2016). (Sterne 2016)
La valutazione degli studi già inclusi nella valutazione HTA selezionata per l'aggiornamento è stata rivalutata ed integrata con la valutazione dei nuovi studi, effettuata da un singolo revisore. I grafici per la rappresentazione del rischio di bias per studio e complessivo per dominio sono stati costruiti utilizzando l'applicazione web Robvis (McGuinness 2020).

Sintesi dei risultati

Le caratteristiche degli studi inclusi, suddivisi per disegno di studio (RCT e comparativi non randomizzati), sono state riportate in maniera narrativa e sintetizzate nelle Tabelle 13-14.
I risultati relativi agli esiti prioritarizzati per la valutazione HTA del Centro Regionale HTA-DM sono stati descritti in maniera narrativa riportando le stime di effetto in termini assoluti e relativi per singolo studio, quando disponibili. Se riportate negli studi sono state considerate le stime di effetto aggiustate. Non è stata effettuata una meta-analisi per gli studi non randomizzati data l'eterogeneità nel reporting delle stime di effetto e nelle caratteristiche degli studi inclusi. La sintesi dei risultati è descritta nel capitolo 3.
Come indicato dal metodo GRADE (Schünemann 2013), l'effetto assoluto atteso è stato calcolato tramite il software online GRADEpro (GRADEpro GDT 2025) applicando le stime relative di effetto (HR, RR) a rischi assoluti di base. Per OS e PFS in soggetti con nuova diagnosi di GBM sono stati utilizzati come rischi di base le stime a 12 e 24 mesi calcolate grazie alla collaborazione con il Registro Tumori Regionale, espresse in numero di soggetti vivi (per OS) o liberi da progressione (per PFS) a 12 e 24 mesi ogni 100 soggetti eleggibili (es. eleggibili ad iniziare il trattamento di mantenimento come descritto nelle note della Tabella 26, capitolo 4). Per il rischio di base di eventi avversi seri è stato utilizzato il dato riportato nel braccio trattato con sola temozolomide di mantenimento (controllo) del trial EF-14 (Stupp 2017). (Tabella 24) Per i rischi di base di OS, PFS ed eventi avversi seri in soggetti con recidiva di GBM sono state utilizzate le stime riportate nel braccio trattato con sola chemioterapia di seconda linea (controllo) del trial EF-11 (Stupp 2012). (Tabella 25)

Valutazione del grado di certezza delle evidenze

Il grado di certezza delle evidenze è stato valutato applicando il metodo GRADE (Schünemann 2013) per ciascun esito prioritizzato e applicato separatamente agli studi randomizzati e agli studi comparativi non randomizzati. I risultati sono stati sintetizzati e presentati insieme al relativo livello di certezza dell'evidenza per ciascun outcome, utilizzando tabelle *Summary of Findings* (SoF) costruite tramite il software online GRADEpro (GRADEpro GDT 2025).

Ricerca studi in corso

Criteri di eleggibilità

Per valutare la disponibilità di evidenze nei prossimi anni è stata fatta una ricerca di RCT in corso con quesito di ricerca in linea con quelli prioritizzati in fase di Scopo nella valutazione del Centro regionale HTA-DM.

Fonti informative e strategia di ricerca

La ricerca degli studi in corso è stata effettuata su tre registri (Clinicaltrials.gov, ICRTP WHO, European Union Clinical Trials Register) a febbraio 2025. La stringa di ricerca ed i relativi risultati sono riportati in Tabella 46.

Tabella 46 - Strategia di ricerca per studi in corso

REGISTRO	QUERY	RISULTATI
Clinicaltrials.gov	Condition: Glioblastoma OR astrocytoma Intervention: TTfield*s OR optune OR "Tumor Treating Field" OR novottf* Study status: Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting studies	20
ICRTP WHO	(TTfield* OR optune OR "Tumor Treating Field" OR novottf*)	56
European Union Clinical Trials Register	(TTfield* OR optune OR "Tumor Treating Field" OR novottf*)	3

Processo di selezione

I risultati della ricerca di letteratura sono stati vagliati da due revisori in doppio utilizzando i criteri di inclusione ed esclusione condivisi. La sintesi dei risultati è descritta nel capitolo 3.

Estrazione dati e sintesi risultati

Le variabili previste nel form condiviso per l'estrazione dei dati relativi agli studi in corso comprendevano: acronimo del trial, codice identificativo (NCT o altro ID), stato di avanzamento, popolazione (condizione clinica e dimensione campionaria attesa), intervento, comparatore, outcome principali, data di inizio del reclutamento e data stimata di conclusione dello studio.

Poiché non sono stati identificati studi in corso pienamente eleggibili secondo i criteri condivisi, non è stata effettuata l'estrazione né la sintesi sistematica dei dati. Tuttavia, nel capitolo 3 sono state riportate in forma narrativa alcune informazioni ritenute rilevanti, emerse da studi in corso, pur non soddisfacendo i criteri di eleggibilità definiti.

APPENDICE 2 - INHATA CHECKLIST (INAHTA 2014)

Titolo del report: Tumour Treating Fields (TTFields) therapy for patients with glioblastoma
Data di pubblicazione: 4 gennaio 2024
Paese: Svizzera
Agenzia: Federal Office of Public Health (FOPH 2024)
Report complete disponibile all'indirizzo:
https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-projekte/tumortreatingfields.html (Aggiornato al 12.07.2024)

Item	SI	Parziale	NO
Informazioni preliminari			
1. Dati di contatto per ulteriori informazioni	X		
2. Identificazione degli autori	X		
3. Disclosure sui conflitti di interessi	X		
4. Revisione esterna			X
5. Breve sommario in linguaggio non tecnico		X	
Perché			
6. Motivazioni politiche, sociali ed economiche	X		
7. Riferimento al/i quesito/i di ricerca valutato/i	X		
8. Definizione dell'ambito di valutazione della tecnologia sanitaria	X		
9. Descrizione della tecnologia sanitaria	X		
Come			
10. Dettagli sulle fonti di informazione utilizzate*	X		
- *Strategia di ricerca*			
- *Database utilizzati*			
- *Range temporale*			
- *Restrizioni linguistiche*			
- *Utilizzo di dati primari*			
- *Altre fonti di informazione*			
- *Criteri di inclusione degli studi*			
- *Criteri di esclusione degli studi*			
- *Elenco completo degli studi inclusi*			
- *Elenco completo degli studi esclusi*			
11. Metodi di valutazione, interpretazione e selezione di dati e informazioni*	X		
Metodi per valutare la qualità delle evidenze			
Metodi di estrazione dei dati			
Metodi di sintesi dei dati			
Presentazione chiara dei risultati			
Contesto (Non applicabile a tutti gli HTA report)			
- *Considerazioni medico legali*			
- *Descrizione dell'analisi economica*			
- *Considerazione delle implicazioni etiche*			
- *Considerazione delle implicazioni sociali*			
- *Considerazione del punto di vista di tutti gli stakeholder*			

E allora?			
12. Discussione dei risultati	X		
13. Chiara presentazione delle conclusioni	X		
14. Suggerimenti per azioni future		X	
*L'item è da ritenersi soddisfatto in maniera totale o parziale, o non soddisfatto, in relazione alla presenza/assenza dei dettagli sottoelencati.			

Commento: Il report soddisfa pienamente i criteri della checklist INHATA: è ben strutturato, metodologicamente rigoroso e copre tutte le dimensioni essenziali dell'HTA, inclusi efficacia, sicurezza, costi, impatto etico-sociale e organizzativo. Le analisi economiche e di impatto sul budget sono dettagliate e specifiche per il contesto svizzero.

APPENDICE 3. VALUTAZIONE QUALITÀ DEGLI STUDI INCLUSI NEL CAPITOLO 3 (SAF, EFF)

Trial Clinici Randomizzati (RCT)

La valutazione del rischio di bias per i cinque articoli inclusi, riferiti ai due RCT considerati, è stata recepita dal report HTA svizzero (FOPH 2024) oggetto di aggiornamento e rivalutata utilizzando lo strumento RoB 2 (Higgins 2016). Tale strumento consente di valutare il rischio di bias in relazione a diverse aree: processo di randomizzazione, deviazioni dall'intervento assegnato, dati mancanti sugli esiti, modalità di misurazione degli outcome e selezione dei risultati riportati.
La valutazione è stata condotta per ciascun esito rilevante (OS, PFS, HRQoL e SAE) e i risultati sono presentati nelle figure create utilizzando l'applicazione web Robvis (McGuinness 2020). (Figure 10-13)

Figura 10 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito Sopravvivenza globale (OS) valutato con lo strumento RoB 2 (Higgins 2016)

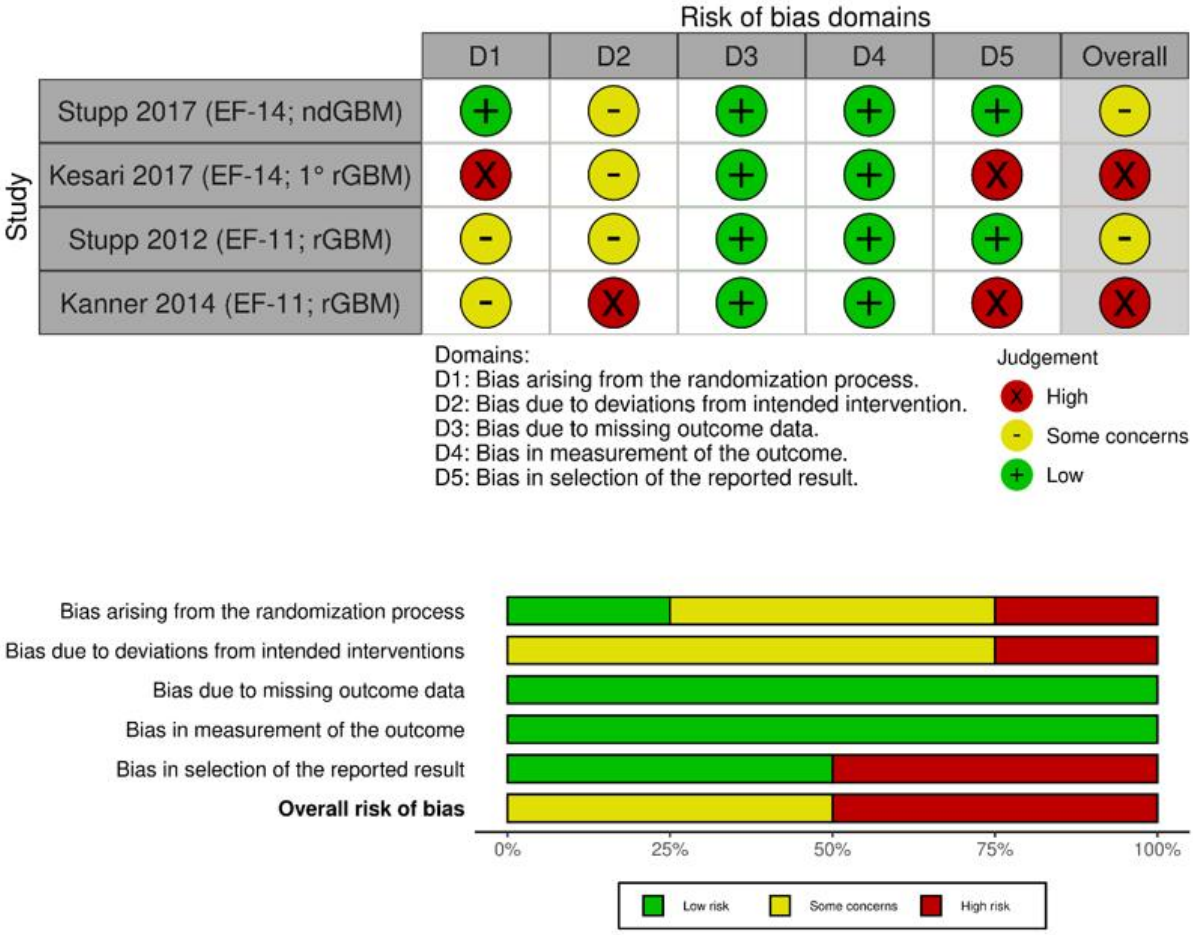


Figura 11 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutato con lo strumento RoB 2 (Higgins 2016)

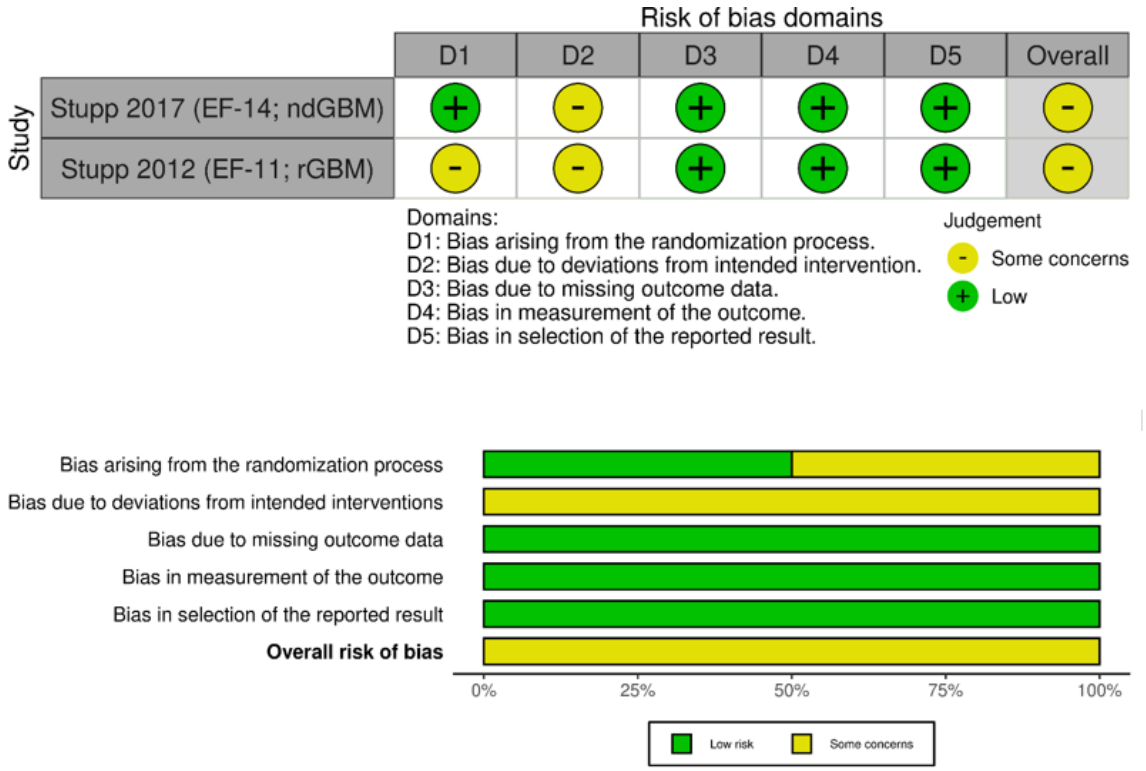


Figura 12 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito qualità della vita (HRQoL) valutato con lo strumento RoB 2 (Higgins 2016)

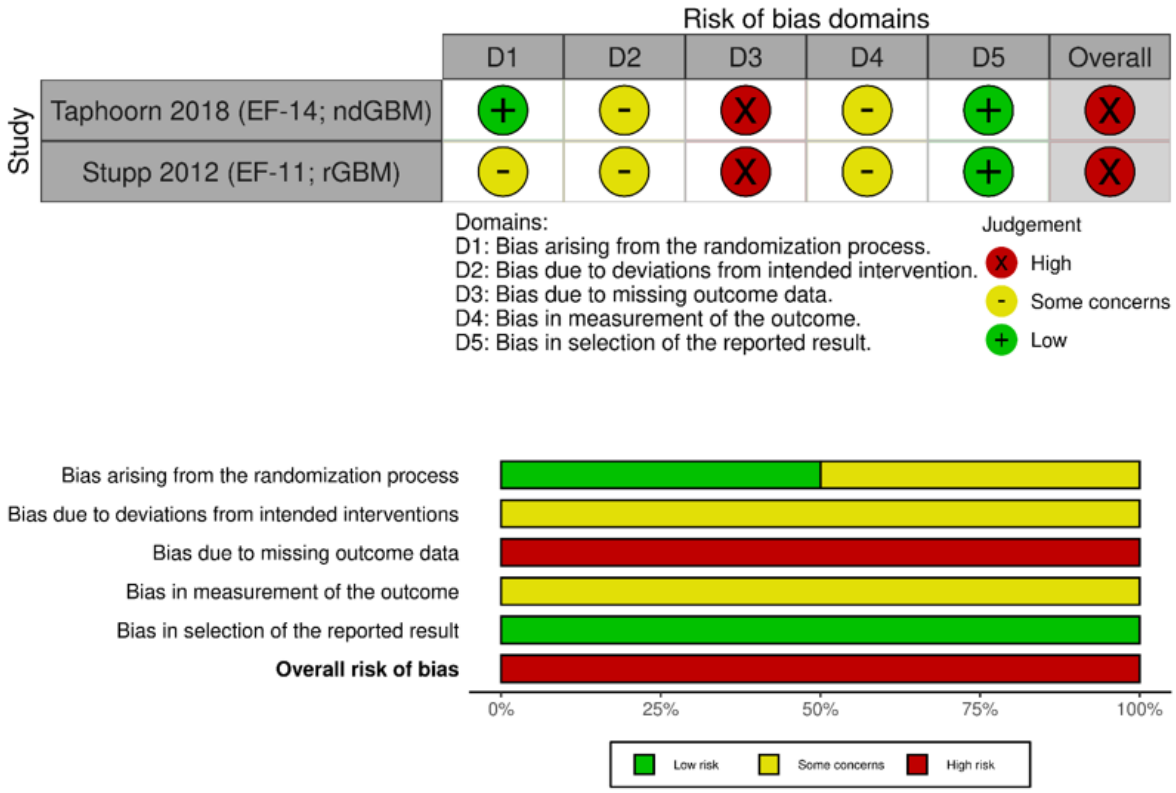
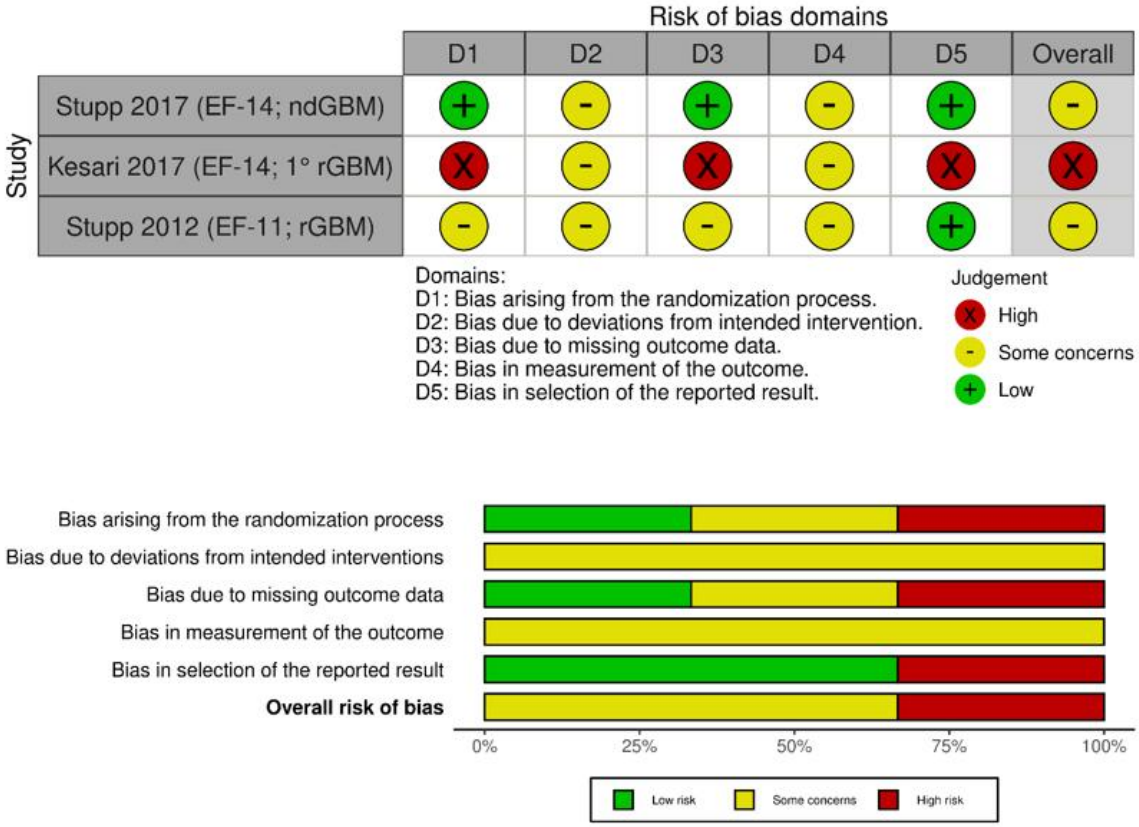


Figura 13 - Risk of Bias RCT inclusi – Esito eventi avversi severi (SAE) valutato con lo strumento RoB 2 (Higgins 2016)



Studi comparativi non randomizzati

Il rischio di bias dei sei articoli inclusi, relativi a sei studi comparativi non randomizzati, è stato valutato utilizzando lo strumento ROBINS-I (versione 2016) (Sterne 2016). Questo strumento consente di analizzare il rischio di bias in relazione a sette domini: confondimento residuo, processo di selezione dei partecipanti, classificazione dell'intervento, eventuali deviazioni dall'intervento assegnato, dati mancanti sugli esiti, modalità di misurazione degli outcome e selezione dei risultati nel reporting. La valutazione è stata effettuata per ciascun esito di efficacia (OS, PFS) e i risultati sono stati presentati nelle figure create utilizzando l'applicazione web Robvis (McGuinness 2020). (Figure 14 e 15). Non è stata invece condotta per gli esiti di sicurezza, in quanto i dati disponibili si limitavano alla descrizione degli eventi avversi (AE) osservati nel braccio trattato con TTF, senza stime comparative.

Figura 14 - Risk of Bias studi comparativi non randomizzati inclusi – Esito Sopravvivenza globale (OS) valutato con lo strumento ROBINS-I (v. 2016) (Sterne 2016)

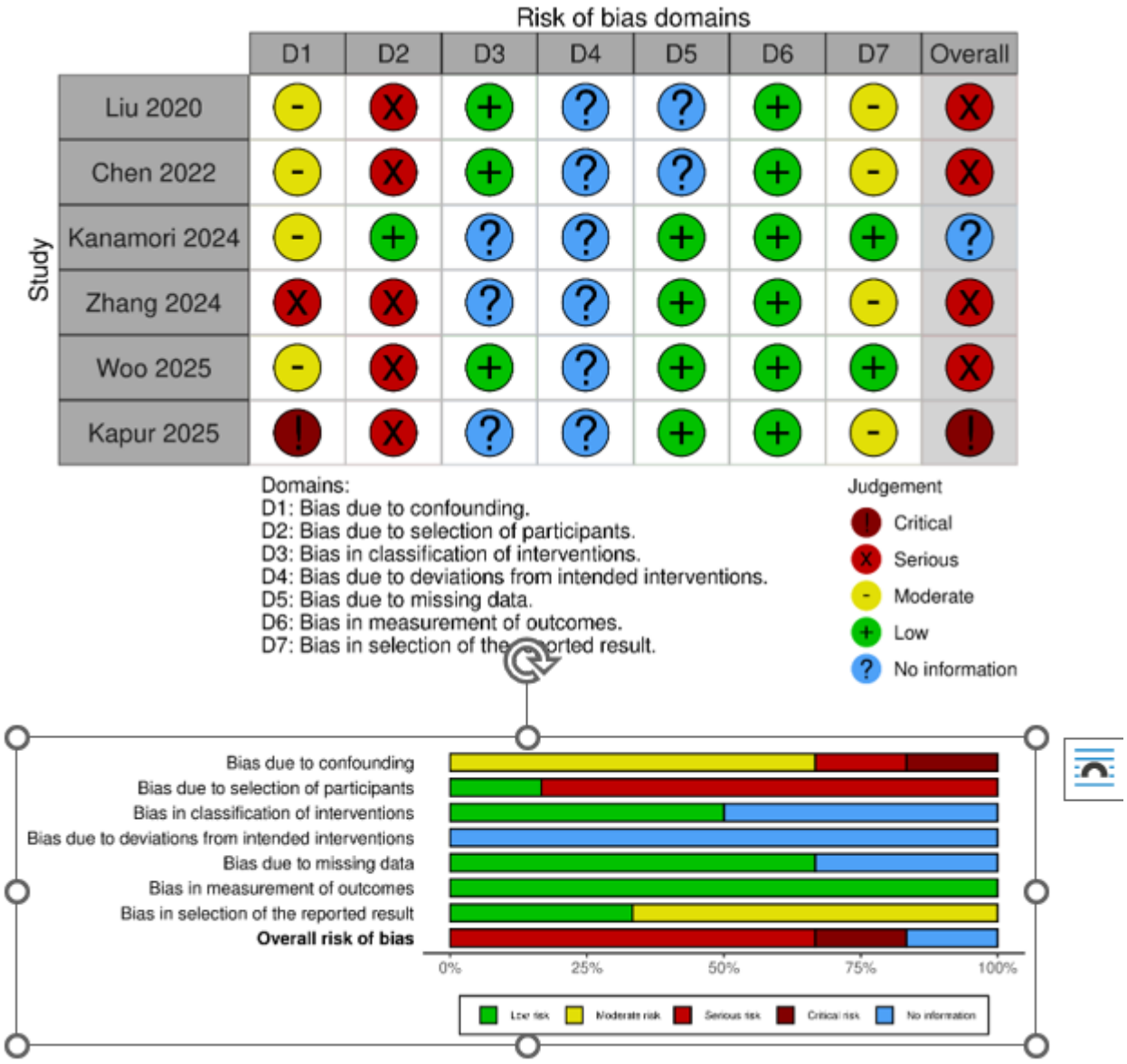
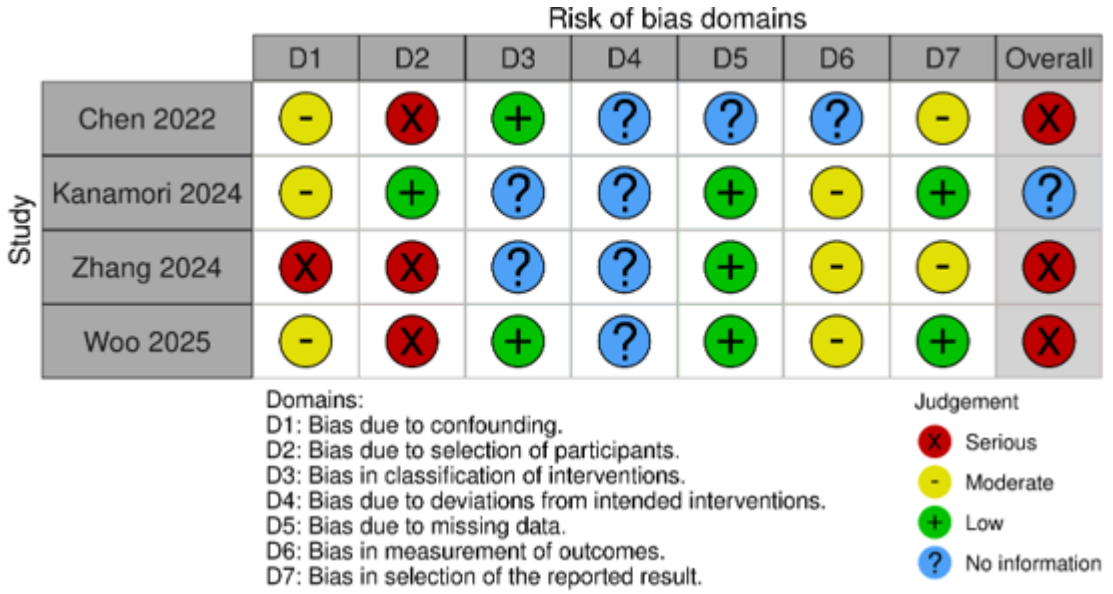
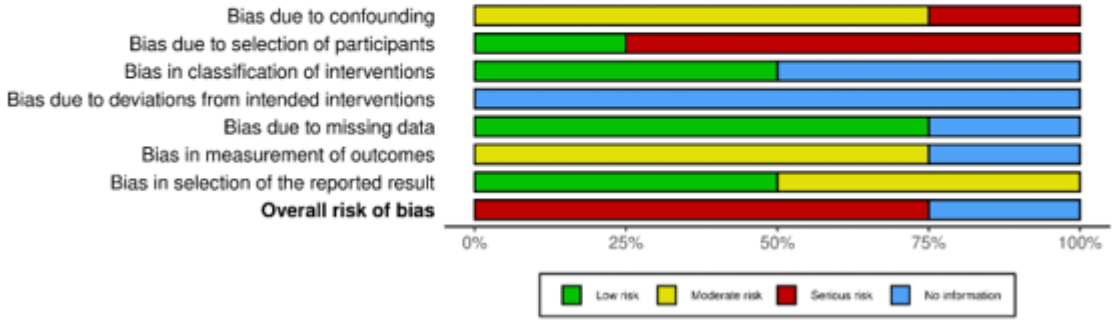


Figura 15 - Risk of Bias studi comparativi non randomizzati inclusi – Esito Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutato con lo strumento ROBINS-I (v. 2016) (Sterne 2016)





APPENDICE 4. ELEMENTI DI VALUTAZIONE PER DOMINIO

Dominio	Elementi di valutazione	ID EUnetHTA Core Model 3.0 (Kristensen, 2017)
CUR	Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?	A0002
CUR	Quali sono i fattori di rischio conosciuti per la malattia o la condizione di salute?	A0003
CUR	Qual è il corso naturale della malattia o della condizione di salute?	A0004
CUR	Quali sono i sintomi e qual è l'impatto della malattia o della condizione di salute per il paziente?	A0005
CUR	Quali sono le conseguenze della malattia o della condizione di salute per la società?	A0006
CUR	Quali modalità diagnostiche della malattia o della condizione di salute sono considerate nelle linee guide pubblicate e nella pratica clinica?	A0024
CUR	Quali modalità gestionali per la malattia o condizione di salute in esame sono indicate nelle linee guide pubblicate e nella pratica clinica?	A0025
CUR	Qual è la popolazione target in questa valutazione?	A0007
CUR	Quante persone rientrano nella popolazione target?	A0023
TEC	Qual è la tecnologia e il/i comparatore/i?	B0001
TEC	Per quali indicazioni la tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio o il marchio CE?	A0020
TEC	Qual è il beneficio dichiarato dalla tecnologia rispetto al/i comparatore/i?	B0002
TEC	Qual è la fase di sviluppo e implementazione della tecnologia e del/i comparatore/i?	B0003
TEC	Chi somministra la tecnologia e il/i comparatore/i e in quale contesto e livello di assistenza vengono forniti?	B0004
TEC	Che tipo di locali speciali sono necessari per utilizzare la tecnologia e il/i comparatore/i?	B0008
TEC	Quali sono le attrezzature e le forniture necessarie per l'utilizzo della tecnologia e del comparatore/i?	B0009
SAF, EFF	Quanto risulta più sicura la tecnologia rispetto ai comparatori?	C0008
SAF, EFF	Quali sono i benefici attesi della tecnologia sulla mortalità?	D0001
SAF, EFF	Quale è l'effetto della tecnologia sulla progressione (o la ricomparsa) della malattia?	D0006
SAF, EFF	Qual è l'effetto della tecnologia sullo stato funzionale del paziente?	D0011
SAF, EFF	Qual è l'effetto della tecnologia sulla possibilità di ritornare alle precedenti condizioni di vita?	D0015
SAF, EFF	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita correlata allo stato di salute generale?	D0012
SAF, EFF	I pazienti sono soddisfatti con l'utilizzo della tecnologia?	D0017
SAF, EFF	In che modo la tecnologia modifica il bisogno di ospedalizzazione?	D0010

Dominio	Elementi di valutazione	ID EUnetHTA Core Model 3.0 (Kristensen, 2017)
SAF, EFF	Quali sono complessivamente i benefici ed i rischi della tecnologia in termini di esiti di salute?	D0029
ECO	Quali tipi di risorse vengono utilizzate nella fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?	E0001
ECO	Quale quantità di risorse vengono utilizzate nella fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?	E0002
ECO	Quali sono i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?	E0009
ECO	Quali sono i probabili impatti sul budget derivanti dall'implementazione delle tecnologie a confronto?	G0007
ECO	Quali sono gli esiti sanitari misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione, misurazione e valutazione degli esiti)?	E0005
ECO	Quali sono le differenze stimate in termini di costi ed esiti tra la tecnologia e i suoi comparatori?	E0006
ECO	Quali sono le incertezze relative ai costi e alle valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?	E0010
ECO	Quali ipotesi metodologiche sono state fatte in relazione alla tecnologia e ai suoi comparatori?	E0013
ORG	In che modo la tecnologia influisce sui processi di lavoro attuali?	G0001
ORG	Qual è il percorso del paziente associato alla nuova tecnologia?	G0100
ORG	Quale tipo di coinvolgimento è richiesto da parte dei pazienti/caregiver nella gestione della nuova tecnologia?	G0002
ORG	Quale processo garantisce un'adeguata formazione ed educazione del personale?	G0003
ORG	In che modo è organizzato il sistema di garanzia della qualità e monitoraggio della nuova tecnologia?	G0012
ORG	In che modo i requisiti di decentralizzazione o centralizzazione influenzano l'implementazione della tecnologia?	G0005
ORG	Quali sono i processi che garantiscono l'accesso alla nuova tecnologia per pazienti/partecipanti?	G0101
ORG	Quali sono i costi dei processi relativi all'acquisizione e all'installazione della nuova tecnologia?	G0006
ORG	In che modo la tecnologia modifica la necessità di altre tecnologie e l'uso delle risorse?	D0023
ORG	Chi decide quali persone sono idonee per la tecnologia e su quale base?	G0009
ORG	Come viene accettata la tecnologia?	G0010