



Regione Lombardia

*ALERT HTA 2024/03 - Sistema Optune
(Novo TTF – 200°) per glioblastoma*

**Giunta Regionale - Direzione Generale Welfare
U.O. Polo Ospedaliero**

Piazza Città di Lombardia 1
20124 Milano

www.regione.lombardia.it
HTA_RL@regione.lombardia.it

Sistema Optune (NovoTTF-200A) per glioblastoma

Rapporto redatto da:

- Dott.ssa Colombo Paola – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott.ssa Guarnieri Greta – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott. Mantione Rocco – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Ing. Puleo Greta – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott.ssa Sabatino Giuliana – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero
- Dott. Silvani Antonio – Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta
- Dott.ssa Sterpetti Martina – DG Welfare U.O. Polo Ospedaliero

Sommario

Tabella PICO.....	3
POTENZIALI IMPATTI	1
Rilevanza generale del problema di salute.....	2
C01 - Descrizione e gravità della malattia	2
C02 - Dimensioni della popolazione interessata	2
Rilevanza tecnica generale della tecnologia.....	3
C04 - Beneficio curativo.....	3
Sicurezza della tecnologia.....	3
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	3
Efficacia teorica e pratica della tecnologia.....	4
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica	4
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti	6
C08 - Carenza di alternative (unmet needs).....	6
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio	6
Impatto economico e finanziario della tecnologia	7
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN	7
Impatto organizzativo.....	8
Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale	8
C16 - Equa opportunità di accesso	8
Conclusioni	8
BIBLIOGRAFIA	10

Tabella PICO

Componente	Domande rilevanti
Popolazione	Pazienti affetti da Glioblastoma Multifforme (GBM) di prima diagnosi o recidivante
Intervento	Optune NovoTTF-100A (NovoCure)
Comparatore	Assenza di dispositivo comparatore
Outcome	Sopravvivenza, progressione della malattia, funzione fisica, qualità della vita, sicurezza

POTENZIALI IMPATTI

Nel presente rapporto sono state esaminate le documentazioni pubblicate a sostegno dei potenziali impatti della introduzione della tecnologia Optune nella pratica clinica. Gli impatti presi in considerazione, di seguito elencati nella Tabella 1: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA., corrispondono ai Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie. Tali dimensioni sono state adottate, con modifiche, nella implementazione del modello EUnetHTA nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie di Regione Lombardia.

Tabella 1: *Criteri* (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle *Dimensioni* (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA.

Dimensione: Rilevanza generale del problema di salute
C01 - Descrizione e gravità della malattia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
Dimensione: Rilevanza tecnica generale della tecnologia
C03 - Beneficio preventivo
C04 - Beneficio curativo
Dimensione: Sicurezza della tecnologia
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
Dimensione: Efficacia teorica e pratica della tecnologia
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti
C08 - Carezza di alternative (<i>unmet needs</i>)
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio
Dimensione: Impatto economico e finanziario della tecnologia
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN
C11 - Impatto su altre spese sanitarie
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie
Dimensione: Impatto organizzativo
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario
Dimensioni: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale
C16 - Equa opportunità di accesso
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN
C19 - Implicazioni strategiche per la azienda
C20 - Implicazioni strategiche per SSN

Alcuni criteri, indicati in rosso nella tabella, non sono stati esaminati per il presente rapporto, in quanto non pertinenti alla natura dell'intervento esaminato o per mancanza di informazioni reperibili nelle fonti selezionate, ovvero per mancata disponibilità di risorse (tempo, risorse di analisi) nel periodo di elaborazione allocato per il presente rapporto.

Rilevanza generale del problema di salute

C01 - Descrizione e gravità della malattia

Il glioblastoma multiforme (GBM) è un glioma di alto grado (IV), neoplasia maligna che rappresenta il tumore cerebrale primitivo più comune nell'adulto, con un'incidenza annua stimata intorno a 3-4 casi ogni 100.000 abitanti.

È caratterizzato da un alto potenziale recidivante e prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana di circa 15 mesi e un tasso di sopravvivenza inferiore al 5% a 5 anni dalla diagnosi [1] [2].

La prima fase di trattamento del GBM consiste nella resezione chirurgica, integrata con radioterapia in combinazione con chemioterapia con temozolomide (protocollo STUPP).

La recidiva del tumore è inevitabile, indipendentemente dal trattamento iniziale, e generalmente insorge entro 6-9 mesi dalla diagnosi [3]. Nel 90% dei casi, la recidiva si verifica sul margine della resezione chirurgica e la sopravvivenza dei pazienti è bassa, tra 3-6 mesi [4]. Attualmente non esiste uno standard di trattamento condiviso per il GBM ricorrente e la strategia terapeutica viene discussa per il singolo paziente [5] [6].

Uno studio di fase 2, multicentrico, randomizzato, studio REGOMA, ha dimostrato una maggiore efficacia del farmaco regorafenib versus trattamento con nitrosourea in pazienti con recidiva di glioblastoma [7]. Per questa popolazione AIFA ne ha approvato l'utilizzo ai sensi della legge 648/96 [8]. Lo studio REGOMA-2 ha lo scopo di studiare la fattibilità e l'efficacia di regorafenib in associazione al trattamento standard in prima linea dopo la chirurgia nei nuovi casi di glioblastoma e senza aspettare l'insorgenza della recidiva [9].

C02 - Dimensioni della popolazione interessata

Il glioblastoma multiforme (GBM) è un tumore raro con un'incidenza globale <10 per 100.000 abitanti, caratterizzato da un'elevata mortalità e una prognosi sfavorevole. In Italia, i dati epidemiologici suggeriscono un'incidenza di 3 nuovi casi ogni 100.000 abitanti/anno [1]. Il GBM rappresenta circa il 45% dei tumori cerebrali. Il 70% delle diagnosi coinvolge una popolazione di età compresa tra 45 e 70 anni e l'incidenza annua a 65 anni è di 10-12 casi ogni 100.000 abitanti.

Per poter definire in via preventiva la popolazione eleggibile al trattamento con Optune, seguendo il protocollo definito a livello internazionale e considerando i dati di letteratura, possiamo considerare che:

A) i pazienti sottoposti a protocollo STUPP (RT + temozolomide concomitante e quindi adiuvante) risultano all'incirca il 55-65% a livello mondiale. Di questi, circa il 10% viene coinvolto in trial clinici, pertanto non può essere considerato eleggibile.

B) per la restante percentuale di pazienti (ovvero 45-35%), fonti di letteratura internazionale evidenziano che della popolazione potenzialmente eleggibile una quota variabile di pazienti (20-25%) si rifiuta di sottoporsi al trattamento per diverse ragioni.

Alla luce di queste considerazioni, risulta eleggibile al trattamento ed effettivamente trattato a livello internazionale circa il 40% delle nuove diagnosi. Rimane sempre da sottolineare come:

- questi dati siano potenziali e non certi, in quanto non vi sono dati epidemiologici puntuali circa il numero annuale di diagnosi di glioblastoma in Lombardia;
- i dati SDO riferiti alla diagnosi 191.1-191.9, non sono stati presi in considerazione, in quanto comprensivi di tutte le neoplasie maligne primitive del SNC;

- infine, considerando l'incidenza annua di glioblastoma in Italia e la popolazione residente in Regione Lombardia (fonte: dati ISTAT aggiornato al 2022), di 7.584.067 abitanti, si potrebbe dedurre un'incidenza annua di 228 nuovi casi regionali.

Considerando i dati disponibili per la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, nel 2022 sono stati operati 51 pazienti con GBM di prima diagnosi. Alla luce dei dati internazionali, possiamo quindi ritenere che, presso questa struttura, ogni anno circa 20 pazienti potrebbero essere eleggibili al trattamento e che circa 15 potrebbero potenzialmente aderire allo stesso.

Rilevanza tecnica generale della tecnologia

CO4 - Beneficio curativo

Optune è un dispositivo medico utilizzato per il trattamento di pazienti con GBM di recente diagnosi, dopo chirurgia e radioterapia, in combinazione con temozolomide adiuvante. Il dispositivo si basa sul meccanismo *Tumor Treating Fields* (TTFIELDS), che consiste in campi elettrici alternati che agiscono con effetto antimitotico diretto sulle cellule neoplastiche, interferendo quindi con la divisione delle cellule tumorali. Questi campi elettrici a bassa intensità erogati da Optune creano forze che agiscono sui componenti elettricamente carichi all'interno delle cellule in divisione, impedendo la polimerizzazione dei microtubuli. Tale interruzione può portare a morte cellulare o inibizione della crescita tumorale.

Il dispositivo è costituito da diversi componenti: batteria, generatore di campi elettrici portatile, matrici di trasduttori e cerotti adesivi. Le matrici di trasduttori vengono posizionate sul cuoio capelluto del paziente in posizioni specifiche, calcolate sulla base degli esami TAC di controllo, per fornire campi elettrici nel sito tumorale.

Optune, per un'efficacia ottimale, dovrebbe essere utilizzato in modo continuo per una media di 18h/die.

Tra le rilevanze tecniche del dispositivo possiamo annoverare:

- approccio non invasivo che non richiede interventi chirurgici o radiazioni;
- meccanismo di azione unico (assenza di *comparator*), specifico e con azione diretta sulle cellule tumorali per una terapia mirata;
- utilizzo continuo e prolungato per molte ore al giorno, consentendo un controllo costante dei campi elettrici;
- personalizzazione del trattamento mediante posizionamento specifico delle matrici di trasduttori sul cuoio capelluto del paziente, in funzione dell'imaging diagnostico. Questo consente un adattamento del dispositivo alle dimensioni e alla posizione del tumore.

Sicurezza della tecnologia

CO5 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità

Optune è classificato come dispositivo medico di classe IIB. Il dispositivo viene applicato localmente, non è un trattamento invasivo e non comporta radiazioni. Pertanto, non sembra essere associato all'insorgenza di eventi avversi gravi. Tuttavia, come tutti i dispositivi, richiede supervisione e manutenzione costanti, nonché una stretta coordinazione con gli operatori sanitari.

L'evento avverso più comune legato all'uso della terapia è l'irritazione cutanea, che comprende rash, ulcerazioni ed infezioni. L'irritazione è dovuta principalmente all'applicazione e alla rimozione delle matrici di trasduttori, reazione allergiche all'idrogel e alla pressione dei trasduttori sulla pelle. Il dolore e le ulcerazioni cutanee locali possono essere causati dal surriscaldamento delle matrici; il dispositivo dispone, tuttavia, di sensori per il monitoraggio della temperatura che garantiscono l'arresto del dispositivo se la temperatura supera i 41°C. Gli eventi avversi sono generalmente di entità lieve o moderata.

Le reazioni cutanee possono essere trattate localmente e regolando il posizionamento delle matrici e degli adesivi o rimuovendo le matrici per alcuni giorni.

Altri eventi riportati sono stati mal di testa, malessere, stanchezza, cadute, disordini neurologici e crisi epilettiche [10].

Nessuna tossicità sistemica di alto grado è stata correlata ai TFields, come previsto dal meccanismo di azione e dalla natura regionale dell'applicazione.

Sono stati analizzati i dati di 790 pazienti inclusi in 5 studi clinici e la principale reazione avversa associata al trattamento è stata la dermatite locale del cuoio capelluto. L'incidenza della tossicità cutanea è risultata di 0,48 (IC 95% da 0,22 a 0,75) con elevata eterogeneità (I2 = 97%, P <0,01) [11].

All'interno dei database Healthcare Product Alerts di ECRI e MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) dell'FDA sono stati analizzati i diversi eventi avversi registrati negli ultimi 12 mesi. Non sono stati riscontrati avvisi di sicurezza all'interno del database ECRI ma si ha evidenza di 28 eventi MAUDE; tuttavia, solo 24 eventi riguardano pazienti con diagnosi di GBM (nuova o ricorrente) [12].

Tipo di evento	Report identificati	Riepilogo dei dettagli del Report
ECRI Healthcare Product Alerts		
Alerts e Recalls	0	
FDA MAUDE Database		
Morti	0	
Incidenti	17	Deiscenza/infezione della ferita
	2	Cadute
	2	Convulsioni
	1	Emorragia cerebrale
	1	Il paziente ha fatto cadere il dispositivo Optune sul piede, provocando una lesione che ha richiesto un fissaggio chirurgico.
Malfunzionamenti	0	

Tabella 1. Avvisi di sicurezza negli ultimi 12 mesi

Efficacia teorica e pratica della tecnologia

C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica

Sono state considerate una meta-analisi e una network meta-analisi che confrontano Optune con il best standard of care, che può includere la chirurgia di debulking con o senza chemioterapia locale, la radioterapia focale, bevacizumab, bevacizumab più la chemioterapia sistemica e la chemioterapia sistemica singola o combinata per i pazienti con GBM ricorrente, e una meta-analisi che riporta gli esiti di sicurezza ed efficacia relativi al trattamento con Optune (Tabella 2).

Autore/anno	Tipologia di studio e pazienti trattati	Trattamento	Outcome e follow-up
-------------	---	-------------	---------------------

Li et al. 2022 [11]	Meta-analisi. Sono stati inclusi 9 studi (n = 1.048), randomizzati controllati (RCT) e retrospettivi, su pazienti con diagnosi di GBM recidivante trattati con TTF. Ricerca condotta su PubMed, Cochrane Library e Embase.	TTF vs best standard care	Sopravvivenza globale (OS) e incidenza di tossicità cutanea.
Regev et al. 2021 [13]	Meta-analisi. Sono stati inclusi 20 studi, n = 1.636 (13 su pazienti con GBM ricorrente, n = 6.249), RCT, studi di coorte, studi osservazionali e case series su pazienti trattati con TTF per GBM. Ricerca condotta PubMed, Scopus e Cochrane.	TTF	OS, sopravvivenza libera da progressione (PFS) e AE.
Taslimi et al. 2021 [14]	Network meta-analisi. Sono stati inclusi 15 studi, n = 2.194 (2 su TTF, n = 264), RCT con 20 o più pazienti in ciascun braccio di trattamento con GBM ricorrente, sottoposti a trattamento standard (resezione, chemioterapia). Ricerca condotta su Medline, PubMed, Ovid, Embase e Web of Science.	TTF vs migliore cura standard (cediranib, galunisertib, gefitinib, lomustina, onartuzumab, bevacizumab, carboplatino e regorafenib)	OS

Tabella 2. Studi inclusi

Dagli studi emerge che TTF in associazione con chemioterapia standard ha dimostrato risultati migliori in termini di Overall survival (OS), Progression Free Survival (PFS) e Sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) al follow-up (Tabella 3) [12].

Outcome	Autore/anno e tipologia	Trattamento	Risultati	I dati dimostrano
Overall survival	Li et al. 2022 [11] Meta-analisi	TTF vs best standard care	Hazard ratio (HR): 0.75 (95% intervallo di confidenza [CI]: 0.63 to 0.89)	Migliori risultati per TTF rispetto allo standard care p = 0.001
	Regev et al. 2021 [13] Meta-analisi	TTF in campo	Mediana 10.3 mesi (95% CI: 8.3-12.8)	N/A
	Taslimi et al. 2021 [14] Network meta-analisi	TTF e inibitore del VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor, fattore di crescita dell'endotelio vasale) vs cediranib, galunisertib, gefitinib, lomustina, onartuzumab, bevacizumab, carboplatino e regorafenib	TTF con inibitore del VEGF al primo posto tra i comparatori nella network meta-analisi (P-score)	TTF in associazione con un inibitore del VEGF ha dato i risultati migliori (p = 0,803)
	Taslimi et al. 2021 [14] Network meta-analisi	TTF e inibitore VEGF vs. terapie con sola lomustina	HR = 0.51 (95% CI: 0.15 to 0.73)	TTF con inibitore del VEGF è risultato migliore rispetto alle

				terapie con lomustina
Sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS)	Regev et al. 2021 [13] Meta-analisi	TTF	5.7 mesi (95% CI: 2.8 to 10)	N/A
Sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) al follow-up	Regev et al. 2021 [13] Meta-analisi	TTF	6 mesi: 47.8% (95% CI: 29 to 78.7) 12 mesi: 29.3% (95% CI: 18.4 to 46.7) 18 mesi: 19.7% (95% CI: 10.3 to 37.6)	N/A

Tabella 3. Risultati

C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti

Lo studio EF-14 ha valutato il QoL (Quality of Life) attraverso la somministrazione dei questionari EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20. L'indagine è stata completata dal 91,9% dei pazienti al basale, dal 65,8% dei pazienti vivi a 3 mesi e dal 41,7% dei pazienti vivi a 12 mesi dall'inizio del trattamento. L'analisi non ha mostrato alcun cambiamento rispetto al basale tra intervento e comparatore in nessuna delle 9 dimensioni del QoL [15].

C08 - Carenza di alternative (unmet needs)

Optune si configura come un dispositivo infungibile. Non esistono infatti alternative terapeutiche con lo stesso meccanismo d'azione e con la medesima efficacia nel trattamento del glioblastoma multiforme.

C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio

Grado di Consenso nelle Linee Guida Cliniche:

Nel complesso, le raccomandazioni relative all'utilizzo del TTF (NovoTTF-100A) per il trattamento del glioblastoma (GBM) risultano contrastanti.

6 linee guida sono state prese in considerazione:

- 3 linee guida (NCCN, AANN, ESMO) affrontano l'uso del TTF per il GBM ricorrente;
- 3 linee guida (NCCN, EANO, NICE) affrontano l'uso del TTF per il GBM di nuova diagnosi.

Per il GBM ricorrente:

- NCCN e AANN raccomandano TTF in aggiunta alla chemioterapia;
- SEOM40, EANO e ESMO non includono TTF tra i trattamenti raccomandati;
- NICE sconsiglia TTF per la gestione del GBM ricorrente.

Per il GBM di nuova diagnosi:

- NCCN raccomanda TTF in aggiunta alla radioterapia standard più chemioterapia per i pazienti di qualsiasi età con un buon punteggio di prestazione Karnofsky (>60 KPS);
- EANO non raccomanda l'uso di TTF per il GBM di nuova diagnosi;
- NICE sconsiglia TTF per la gestione del GBM di nuova diagnosi [16].

Stato Regolatorio del Dispositivo:

Il sistema Optune è commercializzabile in Europa per il trattamento di glioblastoma multiforme di nuova

diagnosi o ricorrente dal 2010 (marchio CE).

FDA ha approvato il sistema NovoTTF-100A per il trattamento del GBM ricorrente nell'ambito del percorso di approvazione pre-market nell'aprile 2011. Da allora FDA ha approvato alcune modifiche relative al design e ai componenti, al processo di produzione, ai protocolli di studio post-approvazione e modifiche sull'etichettatura. Nel settembre 2015, FDA ha approvato la modifica del nome commerciale da NovoTTF-100A a Optune (e per l'array di trasduttori, il generatore di campi elettrici e i componenti del dispositivo Optune Treatment Kit). Nel novembre 2015, sono state ampliate le indicazioni del kit di trattamento Optune, includendo Optune con temozolomide per il trattamento di GBM di nuova diagnosi. Nell'agosto 2023, c'è stata un'ulteriore approvazione FDA per modifica al nome commerciale da Optune a Optune Gio [12].

Il manuale d'uso indica che Optune è destinato al trattamento di pazienti adulti, di età pari o superiore a 22 anni, con GBM istologicamente confermato.

Impatto economico e finanziario della tecnologia

C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN

Un'analisi di costo-efficacia riferita al contesto europeo mostra risultati farmaco-economici sfavorevoli [17]. Lo studio ha esaminato il rapporto di costo-efficacia utilizzando un modello Markov a tre stati di salute (malattia stabile, malattia progressiva e morte) per valutare due strategie di trattamento per il GBM, il solo protocollo standard di radiochemioterapia e l'aggiunta della terapia TTF al protocollo standard.

I risultati del modello, basati sullo studio EF-14 [15], hanno mostrato un aumento dell'aspettativa di vita (22,08 mesi vs 18 mesi) per i pazienti trattati con TTF rispetto alla terapia standard con temozolomide.

Tuttavia, l'aumento dell'aspettativa di vita è stato accompagnato da un notevole incremento dei costi (243.141€ vs 57.665€, ovvero un costo incrementale di 185.476€).

L'analisi ha rilevato un rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) molto elevato per la terapia TTF aggiuntiva, ben oltre la soglia di accettabilità convenzionale. Questo risultato è stato confermato attraverso diverse analisi di sensibilità che hanno evidenziato la forte influenza del costo della terapia TTF sulla ICER. Sebbene la terapia TTF possa offrire benefici clinici, il suo elevato costo attuale ne limita l'accessibilità. Sono quindi necessarie ulteriori analisi per rivalutare il rapporto tra beneficio clinico e sostenibilità economica.

È disponibile anche un'analisi di costo-efficacia riferita al contesto extra - europeo che mostra risultati in linea con la precedente [18].

Tale studio si pone nella prospettiva del paziente come ente pagante. È uno studio finanziato dal produttore, nel quale gli autori hanno sviluppato un modello di sopravvivenza a tre stati di salute (malattia stabile (SD), malattia progressiva (PD) e morte), utilizzando i dati dello studio EF-14 [15], al fine di valutare l'efficacia della terapia con TTF nel trattamento del GBM. Lo studio ha coinvolto solo i pazienti con diagnosi istologica confermata di GBM sopratentoriale, che presentavano malattia stabile dopo chirurgia e chemioterapia standard con TMZ.

Concentrandoci sui costi diretti delle cure mediche e applicando un tasso di sconto del 3% per gli esiti e i costi futuri, i risultati dello studio hanno mostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza (3,34 anni vs. 1,25) e un incremento del QALY (2,57 vs. 1,61) dei pazienti trattati con TTF in aggiunta a TMZ rispetto a quelli trattati solo con TMZ.

Tuttavia, i costi incrementali sono risultati pari a \$ 188.637 (95% CR = \$145.324 – \$225.330) per i pazienti trattati con TTF. Uno dei principali fattori di incremento dei costi sono stati l'acquisizione del dispositivo e il costo di gestione della malattia progressiva.

In conclusione, lo studio fornisce una valutazione complementare simile al precedente.

Alla luce dei risultati evidenziati e di quelli derivanti dallo studio multicentrico [19] riportati di seguito:

	<i>Median progression free survival</i>	<i>Median overall survival</i>
controllo	4 mesi	16 mesi
intervento	6,7 mesi	20,9 mesi

- Incremento di sopravvivenza: 23.45% rispetto al gruppo controllo;
- Durata terapia con TTFIELDS: mediana (range) di 8.2 mesi per un massimo di 24 mesi

Considerando quindi la durata media del trattamento (20,9 mesi) ed il costo mensile (21.000 €), si può stimare un costo complessivo pari a:

$$21.000€ \times 8,2 \text{ mesi} = 172.200 € \text{ per durata media paziente.}$$

Questo solleva preoccupazioni sull'accessibilità economica della terapia TTF per i pazienti.

Impatto organizzativo

Il dispositivo è destinato all'utilizzo domiciliare e prevede un training individuale del paziente e del caregiver, assistenza tecnica specializzata da parte di personale infermieristico qualificato fornito dall'azienda, durante l'applicazione iniziale e per l'intero percorso di trattamento, e sostituzione degli array. Sono inoltre previsti l'elaborazione delle informazioni sul trattamento e il download dei dati dal dispositivo con invio al medico specialista dei dati relativi alla compliance al trattamento.

È necessario attuare un percorso di formazione del personale (medici, infermieri e personale sanitario) previa prescrizione del trattamento con il dispositivo Optune, al fine di abilitarli ad istruire i pazienti sulle diverse procedure [20].

Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale

C16 - Equa opportunità di accesso

Optune risulta caratterizzato dall'assenza di un dispositivo comparatore. Ne deriva che l'utilizzo con modalità *add-on* consentirebbe importanti benefici terapeutici, fornendo un'opzione innovativa in grado di migliorare, seppur in maniera contenuta, l'efficacia del trattamento e prolungare la sopravvivenza del paziente.

Tuttavia, l'utilizzo di Optune comporta attualmente costi molto elevati, che potrebbero limitarne l'opportunità di accesso senza un'introduzione controllata e un percorso ben definito.

Conclusioni

Di seguito, alcuni criteri identificati con il coinvolgimento del personale medico della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, che potrebbero essere utili nella selezione dei pazienti eleggibili al trattamento:

- a) diagnosi di glioblastoma o astrocitoma WHO 4 in pazienti di età superiore ai 18 anni;
- b) l'inizio del trattamento con TTF dovrebbe avvenire entro i 30 – 40 gg dalla fine della RT;

- c) dovrebbero essere inclusi solamente i pazienti di prima diagnosi poiché non vi è evidenza scientifica dell'efficacia del trattamento nei pazienti con recidiva (anche ri-operati);
- d) dovrebbero essere inclusi solamente i pazienti che presentano la metilazione del promotore dell'O6 – metilguanina – DNA metiltransferasi in quanto risulta esserci un beneficio superiore nel trattamento con temozolomide e TTF rispetto ai pazienti non metilati;
- e) dovrebbero essere inclusi solamente i pazienti che presentano desametasone ≤ 4 mg die a 4 settimane dalla fine della radioterapia;
- f) i dati di letteratura non evidenziano aspetti molecolari che possano essere utili nell'identificare i pazienti che potenzialmente potrebbero avere benefici dal trattamento;
- g) non esistono dati circa un suo utilizzo in neoplasie a sede sottotentoriale e con disseminazione leptomeningea, quindi, questi pazienti dovrebbero essere esclusi;
- h) i dati di letteratura non evidenziano differenze circa l'efficacia del trattamento quando i pazienti vengono suddivisi per entità di chirurgia. Tuttavia, andrebbero presi in considerazione, preferenzialmente, pazienti sottoposti una exeresi totale o subtotale della lesione. Questi sono i pazienti con sopravvivenza più lunga e per i quali il deterioramento clinico al termine della radioterapia non è in genere così immediato. Questo favorirebbe periodi di trattamento più lunghi;
- i) sempre circa l'efficacia del trattamento, in accordo con i criteri RANO, dovrebbero essere considerati i soli pazienti che non presentino progressione della malattia alla prima risonanza magnetica post conclusione della malattia e/o a 4 settimane dalla conclusione della radioterapia stessa;
- j) il performance status del paziente, o *Karnofsky Performance Score* (KPS), dovrebbe essere buono e superiore o uguale a KPS 80, per supportare gli aspetti pratici del trattamento e perché un performance status basso è considerato dalla letteratura come elemento cruciale nel condizionare una prognosi infausta in tempi brevi;
- k) dovrebbero essere preliminarmente esplorati, in modo formale, gli aspetti psicologici del paziente, la sua motivazione a fronte della consapevolezza di una malattia tutt'oggi non "guaribile" e per cui i trattamenti hanno il solo significato di prolungare la sopravvivenza cercando di mantenere una buona qualità di vita. Solo pazienti fortemente motivati possono affrontare le oggettive difficoltà fisiche e psicologiche di questo trattamento;
- l) valutazione del nucleo familiare, dal momento che risulta necessario avere un nucleo familiare o caregiver in grado di supportare il paziente, sia per gli aspetti psicologici sia per gli aspetti pratici nella gestione del device;
- m) per quanto concerne la durata del trattamento, dalla letteratura si evince che dovrebbe essere proseguito almeno fino alla ripresa della malattia (6-8 mesi).

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM-AIOM. *I numeri del cancro in Italia 2023*. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf
2. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Mar;18(3):170-186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 May;19(5):357-358.
3. Prados, M.D.; Byron, S.A.; Tran, N.L.; Phillips, J.J.; Molinaro, A.M.; Ligon, K.L.; Wen, P.Y.; Kuhn, J.G.; Mellinghoff, I.K.; de Groot, J.F.; et al. Toward Precision Medicine in Glioblastoma: The Promise and the Challenges. *Neuro-Oncology* 2015, 17, 1051–1063.
4. Franceschi, E.; Tosoni, A.; Bartolini, S.; Mazzocchi, V.; Fioravanti, A.; Brandes, A.A. Treatment Options for Recurrent Glioblastoma: Pitfalls and Future Trends. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2009, 9, 613–619.
5. Cruz Da Silva E, Mercier MC, Etienne-Selloum N, Dontenwill M, Choulier L. A Systematic Review of Glioblastoma-Targeted Therapies in Phases II, III, IV Clinical Trials. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 9;13(8):1795.
6. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii93-101.
7. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, Lolli I, Pace A, Daniele B, Pasqualetti F, Rizzato S, Bellu L, Pambuku A, Farina M, Magni G, Indraccolo S, Gardiman MP, Soffietti R, Zagonel V. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):110-119. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30675-2. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30522967.
8. DETERMINAZIONE 19 dicembre 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. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1094486/Allegato_regorafenib_09.01.2020.pdf
9. Regoma 2: *Regorafenib in Patients With Relapsed Glioblastoma*. IOV-GB-1-2020 REGOMA-OSS. Disponibile online: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04810182>.
10. *Alternating electric fields (“tumour-treating fields”) for the treatment of glioblastoma*. Ottawa: CADTH; 2018 Jan. (CADTH issues in emerging health technologies; issue 165).
11. Li, X, Jia, Z, and Yan, Y. Efficacy and safety of tumor-treating fields in recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(8):1985-1993.
12. ECRI. Optune Gio (Novocure, Ltd.) for treating recurrent glioblastoma. Clinical Evidence Assessment. 2024 Jan.
13. Regev, O, Merkin, V, Blumenthal, DT, Melamed, I, and Kaisman-Elbaz, T. Tumor-Treating Fields for the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract*. 2021;8(4):426-440.

14. Taslimi, S, Ye, VC, Wen, PY, and Zadeh, G. Lessons learned from contemporary glioblastoma randomized clinical trials through systematic review and network meta-analysis: part 2 recurrent glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab029.
15. Ram Z, Kim CY, Hottinger AF, Idbaih A, Nicholas G, Zhu JJ. Efficacy and Safety of Tumor Treating Fields (TTFields) in Elderly Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma: Subgroup Analysis of the Phase 3 EF-14 Clinical Trial. *Front Oncol.* 2021 Sep 27;11:671972. doi: 10.3389/fonc.2021.671972. Erratum in: *Front Oncol.* 2022 Apr 12;12:902929. PMID: 34692470; PMCID: PMC8526342.
16. Washington State Health Care Authority. Tumor Treating Fields (Optune), Final evidence report. 2018 Oct.
17. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016 Aug;18(8):1129-36.
18. Guzauskasa GF, Pollomb EL, Stiebert VW, Wang BCM and Garrison LP. Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study. *J Med Econ* 2019; 22: 1006 – 13. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1614933>.
19. 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. *JAMA.* 2017;318(23):2306–2316. doi:10.1001/jama.2017.18718.
20. *Tumor Treating Fields Therapy (Optune) for Recurrent Glioblastoma.* ECRI. https://www.ecri.org/Resources/AHCJ/2016_Resources/Tumor_Treating_Fields_Therapy_Optune_for_Recurrent_Glioblastoma.pdf