

Terapia de campos eléctricos alternos para el tratamiento de tumores (Tumor Treating Fields, TTFields) en personas con glioblastoma de nuevo diagnóstico

Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in
people with newly diagnosed glioblastoma

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (RESATS)



Gobierno
de Canarias

Terapia de campos eléctricos alternos para el tratamiento de tumores (Tumor Treating Fields, TTFields) en personas con glioblastoma de nuevo diagnóstico

Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in
people with newly diagnosed glioblastoma

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

RIVERO SANTANA A.

Terapia de campos eléctricos alternos para el tratamiento de tumores (Tumor Treating Fields, TTFields) en personas con glioblastoma de nuevo diagnóstico / A. Rivero Santana et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 246 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-25-048-9

1. TTFields 2. Glioblastoma 3. Nuevo diagnóstico

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 5 de Abril de 2024

Para citar este informe:

Rivero-Santana A., Ramos-García V., García-Pérez L., Toledo-Chávarri A., Abt-Sacks A., Herrera-Ramos E., Ramallo-Fariña Y., Cazaña-Pérez V., Favaro F., Pinto-Robayna B., Álvarez-Pérez Y., Guirado-Fuentes C., Duarte-Díaz A., Capafons-Sosa J.I., Solivera-Vera J., García-Cabezas S., Perestelo-Pérez L. Terapia de campos eléctricos alternos para el tratamiento de tumores (Tumor Treating Fields, TTFields) en personas con glioblastoma de nuevo diagnóstico. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



Gobierno
de Canarias



Gobierno
de Canarias

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	11
RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO	15
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	17
RESUMEN EJECUTIVO	19
EXECUTIVE SUMMARY	26
I. INTRODUCCIÓN	32
I.1. Problema de salud	32
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	34
I.3. Marco Regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	36
I.4. Justificación de la evaluación	36
II. OBJETIVOS	37
II.1. Objetivo general	37
II.2. Objetivos específicos	37
II.3. Preguntas de investigación	37
III. METODOLOGÍA	39
III.1. Criterios de selección de estudios	39
III.1.1. Diseño de estudio	39
III.1.2. Tipo de participantes	40
III.1.3. Intervención	41
III.1.4. Comparador	41
III.1.5. Medidas de resultado	41
III.1.6. Tipo de publicación	42

III.1.7. Idioma de la publicación	42
III.1.8. Fecha de publicación	42
III.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	42
III.3. Proceso de selección de estudios	43
III.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	43
III.4.1. Efectividad/seguridad	44
III.4.2. Evaluaciones económicas	44
III.4.3. Aspectos ELOSA	44
III.5. Extracción de datos	44
III.6. Análisis y síntesis de datos	44
III.6.1. Efectividad/seguridad	44
III.6.2. Evaluaciones económicas	45
III.6.3. Aspectos ELOSA	45
III.7. Valoración de la calidad de la evidencia de efectividad y seguridad	46
III.8. Formulación de recomendaciones	47
III.9. Identificación de necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado	47
III.9.1. Necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	48
III.9.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	48
III.10. Estimación de la fecha de actualización del informe	50
III.11. Participación de grupos de interés	51
III.11.1. Participación de pacientes	51
III.11.2. Participación de los profesionales sanitarios/as	52
III.11.3. Participación de la industria	52
III.11.4. Revisión externa	52
IV. RESULTADOS	54
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	54
IV.2. Efectividad y seguridad	56
IV.2.1. Características de los estudios incluidos	56
IV.2.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	61
IV.2.3. Efectividad y seguridad	66

IV.2.4. Calidad de la evidencia de efectividad y seguridad	79
IV.3. Revisión sistemática de evaluaciones económicas	83
IV.3.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	83
IV.3.2. Características y calidad de los estudios incluidos	83
IV.3.3. Resultados de los estudios incluidos	88
IV. 4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	90
IV.4.1. Características de los estudios incluidos	90
IV.4.2. Resultados	94
IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	97
IV.5.1 Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe	97
IV.5.2 Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación	98
IV.5.3 Medidas de resultados estándares	98
IV.6 Estudios en marcha	99
V. DISCUSIÓN	101
V.1 Efectividad y seguridad	101
V.2 Coste-efectividad	103
V.3 Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	104
VI. CONCLUSIONES	107
VII. RECOMENDACIONES	109
VIII. RECOMENDACIÓN DE FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL PRESENTE INFORME	110
CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES Y REVISORES EXTERNOS	111
REPRESENTANTES DE ASOCIACIONES DE PACIENTES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS	115

DECLARACIÓN DE INTERESES	115
REFERENCIAS	116
ANEXOS	127
Anexo 1. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales en Evaluación de Tecnologías Sanitarias	127
Anexo 2. Algoritmo para la realización de evaluación económica en Evaluación de Tecnologías Sanitarias	128
Anexo 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica	129
Anexo 4. Estimación fecha de actualización del informe	132
Anexo 5. Estudios excluidos tras revisión a texto completo	133
Anexo 6. Valoración del riesgo de sesgo del ECA incluido	141
Anexo 7. Valoración del riesgo de sesgo de los EOC incluidos	143
Anexo 8. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales)	179
Anexo 9. Marco EtD (Evidence to Decision)	182
Anexo 10. Revisión externa	196

Índice de tablas

Tabla 1. Bases de datos bibliográficas consultadas	43
Tabla 2. Fuentes de información consultadas. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	49
Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica	54
Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos	58
Tabla 5. Calidad metodológica de la revisión incluida (escala AMSTAR-2)	61
Tabla 6. Riesgo de sesgo del ECA EF-14 en la variable supervivencia (RoB-2)	63
Tabla 7. Riesgo de sesgo de los EOC incluidos (ROBINS-I)	64
Tabla 8. Riesgo de sesgo de los EOnC incluidos (lista de verificación del Joanna Briggs Institute)	65
Tabla 9. Resultados de supervivencia libre de progresión	67
Tabla 10. Resultados de supervivencia global (SG)	71
Tabla 11. Uso de TTFIELDS en los grupos de intervención	76
Tabla 12. Calidad de la evidencia sobre TTFIELDS (ECA EF-14)	80
Tabla 13. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática	85
Tabla 14. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática	86
Tabla 15. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática	89
Tabla 16. Características de los estudios incluidos	91
Tabla 17. Estudios en marcha sobre el sistema Optune Gio®	100
Tabla 18. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos con el instrumento CASPe	179
Tabla 19. Valoración de las limitaciones metodológicas de las revisiones narrativas con el instrumento SANRA	180
Tabla 20. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios de cohortes con la ficha de lectura crítica de Osteba	181

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios	55
Figura 2 MA de SLP	68
Figura 3. MA de SLP (tasas a los 6 meses)	69
Figura 4. MA de SLP (tasas a los 2 años)	69
Figura 5. MA de SG	73
Figura 6. MA de SG (tasas a los 2 años)	73
Figura 7. MA de SG (tasas a los 4 años)	74

Siglas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AECC	Asociación Española Contra el Cáncer
AEERVI	Asociación Española de Enfermería de Radiología Vascular Intervencionista
ASATE	Asociación de Afectados por Tumores Cerebrales
ASTUCE	Asociación de Tumores Cerebrales
APC	Asociación Española de Pacientes de Cáncer de Cabeza y Cuello
AVG	Años de vida ganados
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BRAF	<i>B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCEMG	<i>Campbell & Cochrane Economics Methods Group</i>
CASPe	<i>Critical Appraisal Skills Programme - España</i>
CE	<i>Conformité Européenne</i>
cm	Centímetros
COMET	<i>Core Outcome Measures in Effectiveness Trials</i>
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DME	Diferencia de medias estandarizada
DR	Diferencia de riesgo
EA	Eventos adversos
ELOSA	(aspectos) Éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales
ECA	Ensayos controlados aleatorizados
ECnA	Ensayos controlados no aleatorizados
EE	Evaluaciones económicas

EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EOnC	Estudios observacionales no controlados
EORTC-QLQ	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire</i>
EPPI	<i>Evidence for Policy and Practice</i>
EtD	<i>(from) Evidence to decisions</i>
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FENIN	Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria
GBM	Glioblastoma
GND	Glioblastoma de Nuevo Diagnóstico
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
GEPAC	Grupo Español de Pacientes Con Cáncer
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICHOM	<i>International Consortium for Health Outcomes Measurement</i>
IDH	Isocitrato deshidrogenasa
IDH-WT	Isocitrato deshidrogenasa-tipo salvaje (<i>wild tipe</i>)
INESSS	<i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux</i>
IPTW	<i>Inverse probability treatment weighting</i>
JLA	<i>James Lind Alliance</i>
KPS	<i>Karnofsky performace scale</i>
KHz	Kilohercio
MA	Meta-análisis
MGMT	<i>O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase</i>
NTRK1	<i>Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud

OSTEBA	Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSM	<i>Propensity score matching</i>
QLQ-BN20	<i>Quality of life – Brain neoplasm</i>
RANO	<i>Response assessment in neuro-oncology</i>
RCEI	Ratio de coste-efectividad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RIC	Rango intercuartílico
RoB-2	<i>Risk of Bias tool (second version)</i>
ROBINS-I	<i>Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions</i>
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión Sistemática
RT	Radioterapia
SANRA	<i>Scale for the Assessment of Narrative Review Articles</i>
SEEO	Sociedad Española de Enfermería Oncológica
SEN	Sociedad Española de Neurología
SENEC	Sociedad Española de Neurocirugía
SENR	Sociedad Española de Neurorradiología
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SEOR	Sociedad Española de Oncología Radioterápica
SEQ	Sociedad Española de Quimioterapia
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia de libre progresión
SNS	Sistema Nacional de Salud
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TMZ	Temozolomida

TTFields	<i>Tumor Treating Fields</i>
UE	Unión Europea
V	Voltio
VALIDATE	<i>VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies</i>

Resumen en lenguaje no especializado

El glioblastoma es un tipo de tumor cerebral que se desarrolla a partir de unas células del cerebro llamadas células gliales. Aunque no es muy frecuente (entre 3 y 5 casos anuales por cada 100 000 personas), es un tumor de rápido crecimiento y muy agresivo; incluso con el mejor tratamiento disponible actualmente, las personas que lo padecen sobreviven tan solo una media de 14-16 meses tras el diagnóstico, y menos de un 10% sobrevive hasta 5 años después. Los síntomas clínicos varían según la zona del cerebro donde esté el tumor, ocasionando complicaciones neurológicas que pueden producir náuseas, vómitos, dolor de cabeza, insomnio, depresión, convulsiones, alteraciones visuales, de la capacidad de hablar o de moverse.

El tratamiento actual más efectivo para el glioblastoma de nuevo diagnóstico (GND) consiste en extirpar la mayor parte posible del tumor mediante cirugía (si es posible hacerlo sin afectar a zonas cerebrales responsables de funciones vitales críticas), para posteriormente aplicar radioterapia y quimioterapia (con un medicamento llamado temozolomida, TMZ) durante 6 semanas. Posteriormente, se mantiene el tratamiento con TMZ durante los primeros 5 días de un ciclo de 28, para un total de 6 ciclos. Si a pesar de este tratamiento se comprueba que el tumor ha seguido progresando, se le llama glioblastoma recurrente.

En 2015 se aprobó en EEUU una nueva terapia para tratar el GND, que ya se había aprobado anteriormente para tratar el glioblastoma recurrente. Se trata del dispositivo Optune Gio® (fabricado por la empresa Novocure LLT), con el que se aplica la terapia de campos eléctricos, también llamada TTFields (del inglés *Tumor Treating Fields*). Se trata de un aparato portátil (1.3 kg de peso), que puede llevarse en un bolso o mochila, y que aplica campos eléctricos al cerebro mediante unos cables y transductores que se colocan con adhesivos en el cuero cabelludo (por tanto, es necesario mantener el pelo rapado). Los campos eléctricos aplicados ayudan a detener o ralentizar el crecimiento del tumor. Para conseguir que sea efectivo, es necesario usarlo como mínimo durante 12 horas al día. Este dispositivo forma parte de la cartera de servicios de los sistemas nacionales de salud de varios países europeos, y ha sido recomendado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), así como por otras sociedades científicas internacionales.

El objetivo de este informe es evaluar si el tratamiento con TTFields es efectivo para mejorar la supervivencia de las personas con GND (no

con glioblastoma recurrente) y su calidad de vida, así como los efectos adversos que puede producir. También se pretende evaluar su coste-efectividad (es decir, si los beneficios que produce compensan su coste para el sistema sanitario) y otros aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales que deban tenerse en cuenta para su inclusión en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS). Para ello, se realizó una revisión sistemática (RS) de los estudios científicos que han evaluado este dispositivo.

En cuanto a su efectividad, el mejor estudio disponible es el ensayo controlado aleatorizado EF-14, realizado con 695 pacientes de diferentes países. Este estudio mostró que las personas que usaron TTFields aumentaron significativamente su supervivencia libre de progresión (SLP, es decir, el tiempo vivido desde el diagnóstico sin que el tumor haya progresado) y su supervivencia global (SG, tiempo vivido total desde el diagnóstico), en comparación con las personas que no lo usaron. Estos incrementos fueron en promedio 2.7 meses más de SLP y 4.9 meses de SG, aunque si el dispositivo se usa la mayor parte del tiempo (un 90% o más) estas mejoras podrían doblarse (aproximadamente 5 meses más de SLP y 9 meses más de SG). Sin TTFields, solo un 5% de las personas sobrevivieron hasta 5 años, mientras que con TTFields lo hicieron un 13%. La calidad de esta evidencia se ha considerado alta, es decir, podemos tener una alta confianza en que estos resultados son reales y no están sesgados por problemas metodológicos del estudio.

Se identificaron otros 6 estudios que evaluaron el efecto de TTFields sobre la supervivencia, aunque son estudios de tipo observacional y por tanto de menor calidad metodológica. Sin embargo, sus resultados globales fueron muy similares a los obtenidos en el estudio EF-14.

Por otra parte, el tratamiento con TTFields no afectó negativamente a la calidad de vida de las personas, salvo por los efectos adversos de tipo cutáneo producidos en la zona de la cabeza donde se colocan los transductores: irritación de la piel, picor, y otros problemas cutáneos, pero en su mayoría fueron de carácter leve o moderado. Sin embargo, debido a determinadas limitaciones metodológicas, esta evidencia se ha considerado de baja calidad. También hay que tener en cuenta que estos estudios se realizaron con la primera versión de los transductores (de material cerámico), mientras que actualmente está hechos con un material que produce menos problemas cutáneos (polímero flexible).

En cuanto al coste-efectividad, un análisis realizado por la empresa fabricante mostró un resultado alejado de lo que habitualmente se considera una asignación eficiente de los recursos económicos del SNS.

Plain language summary

Glioblastoma is a type of brain tumor that develops from brain cells called astrocytes. Although it is not very common (between 3 and 5 cases per 100,000 people per year), it is a fast-growing and very aggressive tumor; even with the best treatment currently available, patients survive only an average of 14-16 months after diagnosis, and less than 10% survive up to 5 years. Clinical symptoms vary depending on the area of the brain where the tumor is located, causing neurological complications that can cause nausea, vomiting, headache, insomnia, depression, seizures, and visual, speech or movement impairment.

The most effective current treatment for newly diagnosed glioblastoma (ndGBM) is to remove as much of the tumor as possible by surgery (if possible without affecting brain areas responsible for critical vital functions), followed by radiation therapy and chemotherapy (with a drug called temozolomide, TMZ) for 6 weeks. TMZ treatment is then continued for the first 5 days of a 28-day cycle, for a total of 6 cycles. If the tumor has progressed despite this treatment, it is called recurrent glioblastoma.

In 2015, a new therapy was approved in the United States to treat GND, which had previously been approved to treat recurrent glioblastoma. This is the Optune Gio® device (manufactured by the company Novocure LLT), which applies electric field therapy, also called TTFIELDS (Tumor Treating Fields). It is a portable device (weighing 1.3 kg), which can be carried in a bag or backpack, and which applies electric fields to the brain using cables and transducers that are placed with adhesives on the scalp (it is therefore necessary to keep the hair shaved). The applied electric fields help to stop or slow down the growth of the tumor. In order for it to be effective, it must be used for at least 12 hours a day. This device is part of the service portfolio of the national health systems of several European countries, and has been recommended by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), as well as by other international scientific societies.

The aim of this report is to assess whether treatment with TTFIELDS is effective in improving the survival of people with GND (not with recurrent glioblastoma) and their quality of life, as well as the adverse effects it may produce, its cost-effectiveness (i.e., whether the benefits it produces outweigh its cost to the health system) and other ethical, legal, organisational, social and environmental aspects that must be taken into account for its inclusion in the NHS service portfolio. To do so, a

systematic review (SR) of the scientific studies that have evaluated this device was carried out.

Regarding its effectiveness, the best study available is the randomised controlled trial EF-14, carried out with 695 patients from different countries. This study showed that people who used TTFields significantly increased their progression-free survival (PFS, i.e., the time lived since diagnosis without the tumour progressing) and their overall survival (total time lived since diagnosis), compared to people who did not use it. These increases were on average 2.7 months more for PFS and 4.9 months more for OS, although if the device is used most of the time (90% or more) these improvements could be doubled (approximately 5 months more PFS and 9 months more OS). Without TTFields, only 5% of people survived up to 5 years, while with TTFields 13% did. The quality of this evidence has been considered high. That is, we can have high confidence that these results are real and are not biased by methodological problems of the study.

Six other studies were identified that evaluated the effect of TTFields on survival, although they are observational studies and therefore of lower methodological quality. However, their overall results were very similar to those obtained in the EF-14 study.

On the other hand, treatment with TTFields did not negatively affect the quality of life of the subjects, except for the skin-related adverse effects produced in the area of the head where the transducers are placed: skin irritation, itching, and other skin problems, but most of them were mild or moderate. However, due to certain methodological limitations, this evidence has been considered to be of low quality. It should also be noted that these studies were carried out with the first version of the transducers (made of ceramic material), whereas they are currently made with a material that causes fewer skin problems (flexible polymer).

In terms of cost-effectiveness, an analysis carried out by the manufacturing company showed a result far from what is usually considered an efficient allocation of the NHS's economic resources.

Resumen ejecutivo

Introducción

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más común y agresivo, con un pronóstico extremadamente desfavorable (supervivencia media de 14 meses y una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 10% con el tratamiento estándar). Es considerado una enfermedad rara al mostrar una incidencia anual entre 3 y 4.5 casos por 100 000 personas. En la última clasificación de la OMS (2021), el término glioblastoma se restringe a los casos sin mutaciones en el gen que codifica la enzima isocitrato deshidrogenasa (*IDH*) ni los que codifican las histonas H3 (denominados H3 de fenotipo salvaje), que además muestra alguna de las siguientes características: proliferación microvascular, necrosis, mutación en el promotor del gen *TERT* (del inglés Telomerase Reverse Transcriptase), variaciones en el número de copias de los cromosomas 7 y 10, o amplificaciones del gen *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*).

Los síntomas clínicos varían según la ubicación del tumor, aumentando la presión intracraneal y produciendo complicaciones neurológicas que afectan significativamente la calidad de vida: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, insomnio, depresión, convulsiones y déficits neurológicos focales como alteraciones visuales, hemiparesia o afasias.

El tratamiento estándar para el GBM de nuevo diagnóstico (GND), denominado protocolo Stupp, incluye la resección quirúrgica de la mayor parte posible del tumor, seguida del tratamiento conjunto con radioterapia y quimioterapia con temozolomida (TMZ), un agente alquilante que inhibe la replicación del ADN, induciendo muerte celular. El tratamiento dura aproximadamente 6 semanas, seguido de una fase de mantenimiento con TMZ sola los primeros 5 días de un ciclo de 28 días, por un total de seis ciclos. La adición de TMZ al tratamiento con radioterapia aumenta modestamente la supervivencia mediana de los pacientes, extendiéndola de 12.1 a 14.6 meses. Sin embargo, solo alrededor del 26% de los pacientes sobreviven más de dos años, y menos del 5% alcanzan una supervivencia de cinco años.

Durante las últimas décadas, se han investigado nuevos enfoques terapéuticos para el glioblastoma, como la inmunoterapia, medicamentos antiangiogénicos y otras terapias dirigidas, pero hasta ahora sin mejoras significativas en la supervivencia.

La terapia de campos eléctricos alternos para el tratamiento de tumores (TTFields, del inglés *Tumor Treating Fields*) consiste en la aplicación de campos eléctricos de baja intensidad (1-3 V/cm²) y frecuencia intermedia (100-300 kHz). El tratamiento del GBM con TTFields se administra mediante el dispositivo portátil Optune Gio® (Novocure Ltd., Jersey, Reino Unido), que consta de un generador de campo eléctrico, caja de conexión y cables con transductores que aplican el campo eléctrico. Estos transductores se adhieren al cuero cabelludo, previamente rasurado, colocados estratégicamente sobre el cráneo según la ubicación del tumor identificada en imágenes de resonancia magnética. Para conseguir un efecto terapéutico es necesario usarlo durante la mayor parte del día (al menos un 70% del tiempo).

Se incluyen 4 baterías portátiles recargables (de 2-3 horas de duración) y una fuente de alimentación enchufable, así como una bolsa para el hombro para transportarlo. Los transductores deben reemplazarse dos veces por semana.

En EEUU, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó la tecnología en 2011 para el tratamiento del GBM recurrente y en 2015 para el GND en combinación con TMZ en la fase de mantenimiento tras la quimiorradioterapia. En Europa, la terapia con TTFields recibió el marcado CE, estando comercialmente disponible desde 2009 para ambos tratamientos.

Objetivos

- Evaluar la efectividad y seguridad de TTFields en el tratamiento de personas adultas con GND.
- Evaluar el coste-efectividad de TTFields en el tratamiento de personas adultas con GND.
- Identificar las consideraciones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales relacionadas con la tecnología.
- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares desde la perspectiva de pacientes, familiares/personas cuidadoras, profesionales sanitarios/as y personal investigador sobre el uso de TTFields en el tratamiento del GND.

Método

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad y aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales (ELOSA) relacionados con la tecnología.

Se consultaron las bases de datos Medline, Embase, CINAHL, CDRS/CENTRAL y *WPRIM - BRISA/RedETSA - IBECS* desde enero de 2011 hasta junio de 2024. Se buscaron ensayos controlados aleatorizados (ECA) y no aleatorizados (ECnA), estudios observacionales controlados (EOC) y no controlados (EOnC), evaluaciones económicas (EE), estudios transversales y cualitativos (aspectos ELOSA), y revisiones sistemáticas (para todos los dominios) y narrativas (aspectos ELOSA). También se solicitó información a la industria sobre potenciales EE realizadas en España, estudios en marcha e impacto ambiental de la tecnología.

La calidad metodológica se evaluó con los siguientes instrumentos: AMSTAR-2 (para RS), herramienta RoB-2 (ECA), herramienta ROBINS-I (ECnA y EOC), lista de verificación del *Joanna Briggs Institute* (EOnC), criterios de Drummond et al., (EE), Ficha de Lectura Crítica 3.0 de OSTEBA (estudios descriptivos), instrumento CASPe, estudios cualitativos) y SANRA (revisiones narrativas). El proceso de selección de los estudios, valoración del riesgo de sesgo y extracción de datos se realizó por revisores independientes.

Para la síntesis de datos de efectividad y seguridad, se realizó meta-análisis para las variables supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Se calcularon la Hazard ratio (HR) para comparar la supervivencia durante el seguimiento, así como la diferencia de riesgo (DR) para el contraste entre tasas en los diferentes puntos temporales. Los resultados acumulados se estimaron mediante el método de la varianza inversa. La heterogeneidad se evaluó mediante los estadísticos Q de Cochran e I^2 de Higgins. Se usó un modelo de efectos aleatorios (Sidik-Jonkman), comparándolo con el de efectos fijos cuando el valor de I^2 fue menor del 30%. Se realizó un análisis de sensibilidad eliminando un estudio cada vez. La síntesis de la RS de EE y aspectos ELOSA se realizó narrativamente.

Resultados

Efectividad/seguridad

Se incluyeron 16 estudios: 1 RS, 1 ECA reportado en 3 artículos, 6 EOC y 6 EOnC.

Supervivencia libre de progresión (SLP)

El ECA EF-14 obtuvo medianas de SLP (a partir de la aleatorización) de 6.7 (TTFields) vs. 4.0 meses (control), efecto estadísticamente significativo (HR = 0.63, IC95%: 0.52, 0.76). La diferencia en la tasa de pacientes libres de progresión fue significativamente superior con TTFields a los 6 meses (56% vs. 37%, DR = 19%, IC95%: 15, 23). La diferencia también fue significativa al año (30% vs. 20%, DR = 10%, IC95%: 3, 17) pero no a los 2 años (14% vs. 10%, DR = 4%, IC95%: -1, 9) (análisis no prespecificados en el EF-14 y realizados por los autores del informe) (evidencia de **calidad alta**).

EL MA de 4 EOC obtuvo un resultado similar para la SLP durante todo el periodo de seguimiento (HR = 0.60, IC95%: 0.47, 0.76; I² = 35%), y superior en las tasas a 6 meses (DR = 24%, IC95%: 9, 38; I² = 78.4%) y 2 años (DR = 16%, IC95%: 7, 26; I² = 22.1%).

Supervivencia global (SG)

El ECA EF-14 obtuvo medianas de supervivencia (a partir de la aleatorización) de 20.9 (TTFields) vs. 16.0 meses (control), efecto estadísticamente significativo (HR = 0.63, IC95%: 0.53, 0.76). La diferencia en la tasa de pacientes vivos fue significativamente superior con TTFields a los 2 años (DR = 12%, IC95%: 4, 18), 3 años (DR = 10%, IC95%: 3, 17), 4 años (DR = 12%, IC95%: 5-19) y 5 años (DR = 8%, IC95%: 2, 14) (**calidad alta**).

El meta-análisis (MA) de 6 EOC obtuvo un resultado similar para la SG durante todo el periodo de seguimiento (HR = 0.67, IC95%: 0.51, 0.88; I² = 37.1%), así como en las tasas a 2 años (DR = 12%, IC95%: 1, 24; I² = 51.9%) y 4 años (4 estudios; DR = 10%, IC95%: 1, 18; I² = 42.8%).

Tanto para la SLP como SG, el estudio EF-14 obtuvo un efecto significativo de la intervención en todos los subgrupos evaluados, en función del sexo, edad (menor de 65 vs. 65 o más), región geográfica (EEUU vs. otras), tipo de resección (biopsia, parcial, total), puntuación en la escala de Karnofsky (90-100 vs. ≤80) y metilación del gen *MGMT*.

Un mayor tiempo de uso se relacionó con mejores resultados de SG en el ECA EF-14 y en los 5 estudios observacionales que realizaron dicho análisis.

Calidad de vida relacionada con la salud

El ECA EF-14 no observó diferencias significativas en 8 subescalas evaluadas trimestralmente durante un año: salud general, salud física, funcionamiento cognitivo, de rol, social y emocional, dolor y debilidad en las piernas. Tan solo se observaron diferencias significativas en prurito en la zona de aplicación, con un peor resultado (mayores puntuaciones) en el grupo de TTFields ($p < 0.001$ para el modelo mixto de medidas repetidas) a los 3 meses (10.4 vs. -2.3, $p = 0.005$), 6 meses (8.1 vs -4.2, $p = 0.008$) y 9 meses (5.3 vs. -5.2, $p = 0.04$), pero no a los 12 (4.6 vs. -1.9, $p = 0.66$) (**calidad baja**).

Seguridad

En el ECA EF-14 no hubo diferencias significativas en la tasa de pacientes con al menos un EA (96% vs. 91%), ni tampoco en pacientes con EA graves (grado 3-4): TTFields: 48% vs. Control: 44% ($p = 0.58$). La tasa de EA de tipo cutáneo fue más frecuente en el grupo de intervención; un 52% de carácter leve/moderado y 2% graves.

En un estudio observacional de registro ($n = 5887$ con GND), un 51% padecieron al menos un EA posiblemente relacionado con el dispositivo, siendo el más frecuente las reacciones cutáneas locales (38%), seguidos de sensación eléctrica (11%) y de calor (11%), dolor de cabeza (7%), dolor (5%), fatiga (4%) e incomodidad (2%).

La evaluación global de la calidad de la evidencia ha sido **moderada**.

Coste-efectividad

Se incluyeron 6 evaluaciones económicas donde se evaluaba TTFields + TMZ frente a TMZ. La calidad metodológica fue considerada moderada. Cuatro estudios estimaron RCEI muy superiores a 100 000 €/AVAC. Un quinto estudio, realizado en China, estimó una ratio equivalente a 35 900 €/AVAC. El único estudio español, no publicado y facilitado por la industria, estimó una RCEI de 152 273 €/AVAC desde la perspectiva del SNS.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales.

La implementación de Optune® como complemento a los tratamientos convencionales para el glioblastoma es bien aceptada por los pacientes que adoptan la tecnología. La revisión de la literatura encontrada tiene límites en cuanto a la cantidad de los estudios y la relevancia contextual de los resultados puesto que solo hay estudios realizados fuera de España. Aspectos como el impacto en la calidad de vida de los pacientes, las necesidades logísticas y organizativas, y la necesaria vinculación intensiva de la empresa productora para la instalación y soporte técnico son aspectos a tener en cuenta de cara a su adopción. En cuanto a la equidad, actualmente existe un acceso diferencial en el SNS, ya que la tecnología está disponible solo en algunas Comunidades Autónomas.

Conclusiones

- Existe evidencia de calidad alta, representada por el ECA EF-14, de que TTFields (dispositivo Optune®), aplicado de forma concurrente con TMZ tras la quimiorradioterapia, incrementa de forma estadísticamente significativa la SLP y la SG de las personas adultas con GND. No se encontró evidencia de que esta efectividad difiera significativamente en función de las características sociodemográficas y clínicas de las personas, aunque se necesita más investigación sobre ello.
- El incremento promedio en supervivencia es pequeño en términos absolutos (2.7 meses de SLP y 4.9 de SG en el EF-14), aunque en términos relativos se trata de un beneficio clínicamente importante dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento habitual. Además, el efecto podría doblarse con un alto uso del dispositivo ($\geq 90\%$).
- La evidencia de carácter observacional obtiene resultados de supervivencia muy similares (aunque con un mayor efecto en las tasas de SLP), y se ha observado una relación significativa y consistente entre el tiempo de uso diario del dispositivo y el incremento en supervivencia.
- La evidencia sobre el impacto de TTFields en la calidad de vida relacionada con la salud, también procedente del estudio EF-14, se ha valorado como de baja calidad. Solo se observó un deterioro significativo producido por el prurito padecido en la

zona de aplicación. Independientemente de la progresión, que explica la mayor parte del deterioro en la calidad de vida, podría haber un incremento de la supervivencia libre de deterioro en algunas dimensiones como dolor o debilidad en las piernas, pero se necesita más investigación al respecto.

- El dispositivo muestra un buen perfil de seguridad (calidad de la evidencia moderada), y los efectos adversos son los esperables, efectos adversos cutáneos locales (un 2% de ellos severos). En un estudio de registro con más de 5800 participantes con GND, otros eventos adversos posiblemente relacionados con el dispositivo fueron la sensación eléctrica, calor, dolor de cabeza y cuero cabelludo, fatiga e incomodidad, con tasas entre 2-11%. Es esperable que los efectos adversos cutáneos disminuyan con la última versión de los transductores.
- Por tanto, puede afirmarse con alta confianza que en promedio TTFields muestra un balance riesgo-beneficio favorable en pacientes con GND.
- Al comparar TTFields+TMZ frente a TMZ desde la perspectiva del SNS, en una EE aportada por la industria, se estima una RCEI cercana a 150 000 €/AVAC. La mayor parte de las EE foráneas identificadas obtuvieron RCEI también muy elevadas.

Executive summary

Introduction

Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor, with an extremely poor prognosis (a median survival of 14 months and a 5-year survival rate below 10%). It is considered a rare disease, with an annual incidence ranging from 3 to 4.5 cases per 100,000 people. In the latest WHO classification (2021), the term “glioblastoma” is restricted to cases without mutations in the gene encoding isocitrate dehydrogenase (*IDH*) or in those encoding histone H3 (*referred to as H3 wild-type*), which also exhibit any of the following characteristics: microvascular proliferation, necrosis, mutation in the TERT gene promoter (Telomerase Reverse Transcriptase), copy number variations in chromosomes 7 and 10, or amplification of the EGFR gene (*Epidermal Growth Factor Receptor*).

Clinical symptoms vary depending on the location of the tumor, increasing intracranial pressure and producing neurological complications that significantly affect quality of life: nausea, vomiting, headache, insomnia, depression, seizures, and focal neurological deficits such as visual disturbances, hemiparesis, or aphasia.

The standard treatment for newly diagnosed GBM (ndGBM), called the Stupp protocol, includes surgical resection of as much of the tumor as possible, followed by co-treatment with focused radiotherapy and chemotherapy with temozolomide (TMZ), an alkylating agent that inhibits DNA replication, inducing cell death. Treatment lasts approximately 6 weeks, followed by a maintenance phase with TMZ alone for the first 5 days of a 28-day cycle, for a total of six cycles. The addition of TMZ to radiotherapy modestly increases the median survival of patients, from 12.1 to 14.6 months. However, only about 26% of patients survive more than two years, and less than 5% achieve five-year survival.

Over the past decades, new therapeutic approaches for glioblastoma, such as immunotherapy, antiangiogenic drugs, and other targeted therapies, have been investigated, but so far without significant improvements in survival.

Tumor Treating Fields (TTFields) therapy involves the application of low-intensity (1-3 V/cm²) and intermediate-frequency (100-300 KHz) electric fields. GBM treatment with TTFields is delivered with the Optune Gio[®] handheld device (Novocure Ltd., Jersey, UK), which consists of an

electric field generator, connection box and cables with transducers that deliver the electric field. These transducers are attached to the shaved scalp, strategically placed on the skull based on the location of the tumor identified on MRI images. To achieve therapeutic effect, the device must be worn for most of the day (at least 70% of the time).

In the USA, the FDA (Food and Drug Administration) approved the technology in 2011 for the treatment of recurrent GBM and in 2015 for ndGBM in combination with TMZ in the maintenance phase after chemoradiotherapy. In Europe, TTFields therapy received CE marking, and has been commercially available since 2009 for both conditions.

Objectives

- To assess the effectiveness and safety of TTFields in the treatment of adults with ndGBM.
- To assess the cost-effectiveness of TTFields in the treatment of adults with ndGBM.
- To identify ethical, legal, organizational, social and environmental considerations related to the technology.
- To identify research needs and standard outcome measures from the perspective of patients, family members/caregivers, healthcare professionals and research staff on the use of TTFields in the treatment of ndGBM.

Methods

An SR of the available literature on effectiveness, safety, cost-effectiveness and ethical, legal, organizational, social and environmental (ELOSAs) aspects related to the technology was performed.

The Medline, Embase, CINAHL, CDRS/CENTRAL and WPRIM - BRISA/ RedETSA - IBECS databases were consulted from January 2011 to June 2024. Randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized controlled trials (RCTs), controlled observational studies (COS) and uncontrolled studies (US), economic evaluations (EE), cross-sectional and qualitative studies (ELOSAs aspects), and systematic reviews (for all domains) and narrative reviews (ELOSAs aspects) were searched. Information was also requested from industry regarding potential EE

conducted in Spain, ongoing studies, and the technology's environmental impact.

Methodological quality was assessed using the following tools: AMSTAR-2 scale (SR), RoB-2 tool (RCT), ROBINS-I tool (RCT and COS), Joanna Briggs Institute checklist (US), Drummond et al. criteria (EE), OSTEBA FLC 3.0 Critical Reading Sheet (descriptive studies), CASPe instrument (qualitative studies), SANRA (narrative reviews). The study selection process, risk of bias assessment and data extraction were performed by independent reviewers.

For the synthesis of effectiveness and safety data, a meta-analysis (MA) was performed for the variables progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The Hazard ratio (HR) was calculated to compare survival during follow-up, as well as the risk difference (RD) for the contrast between rates at different time points. The accumulated results were estimated using the inverse variance method. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q and Higgins' I^2 statistics. A random-effects model (Sidik-Jonkman) was used, comparing it with the fixed-effects model when the I^2 value was less than 30%. A sensitivity analysis was performed by eliminating one study at a time. The synthesis of the SR of EE and ELOSA aspects was done narratively.

Results

Effectiveness/safety

Fifteen studies were included: 1 SR, 1 RCT reported in 3 articles, 6 COS and 6 US.

Progression-free survival (PFS)

The EF-14 RCT obtained median PFS (from randomization) of 6.7 (TTFIELDS) vs. 4.0 months (control), a statistically significant effect (HR = 0.63, 95% CI: 0.52, 0.76). The difference in the rate of progression-free patients was significantly higher with TTFIELDS at 6 months (56% vs. 37%, RD = 19%, 95% CI: 15, 23). The difference was also significant at 1 year (30% vs. 20%, RD = 10%, 95% CI: 3, 17) but not at 2 years (14% vs. 10%, RD = 4%, 95% CI: -1, 9) (non-prespecified analyses in EF-14 conducted by the report's authors) (**high-quality evidence**).

The MA with four COS obtained a similar result for PFS throughout the follow-up period (HR = 0.60, 95% CI: 0.47, 0.76; I^2 = 35%), and

stronger effects in the 6 month (RD = 24%, 95%CI: 9, 38; $I^2 = 78.4\%$) and 2 years rates (RD = 16%, 95%CI: 7, 26; $I^2 = 22.1\%$).

Overall survival (OS)

The EF-14 RCT obtained median survival (from randomization) of 20.9 (TTFields) vs. 16.0 months (control), a statistically significant effect (HR = 0.63, 95%CI: 0.53, 0.76). The difference in the rate of patients alive was significantly higher with TTFields at 2 years (RD = 12%, 95%CI: 4, 18), 3 years (RD = 10%, 95%CI: 3, 17), 4 years (RD = 12%, 95%CI: 5-19) and 5 years (RD = 8%, 95%CI: 2, 14) **(high quality)**.

The MA with 6 COS obtained a similar result for OS throughout the follow-up period (HR = 0.67, 95%CI: 0.51, 0.88; $I^2 = 37.1\%$), as well as in the 2-year (RD = 12%, 95%CI: 1, 24; $I^2 = 51.9\%$) and 4-year rates (4 studies; RD = 10%, 95%CI: 1, 18; $I^2 = 42.8\%$).

For both PFS and OS, the EF-14 study found a significant effect of the intervention in all subgroups evaluated, based on sex, age (younger than 65 vs. 65 or older), geographic region (USA vs. others), type of resection (biopsy, partial, total), Karnofsky score (90-100 vs. ≤ 80), and *MGMT* gene methylation.

Longer use time was associated with better OS outcomes in the EF-14 RCT and in the 5 observational studies that performed this analysis.

Health-related quality of life

The EF-14 RCT did not observe significant differences in 8 subscales evaluated quarterly for one year: general health, physical health, cognitive, role, social and emotional functioning, pain and weakness in the legs. Significant differences were only observed in itchy skin, with a worse result (higher scores) in the TTFields group ($p < 0.001$ for the mixed model of repeated measures) at 3 months (10.4 vs. -2.3, $p = 0.005$), 6 months (8.1 vs. -4.2, $p = 0.008$) and 9 months (5.3 vs. -5.2, $p = 0.04$), but not at 12 (4.6 vs. -1.9, $p = 0.66$) **(low quality)**.

Safety

In the EF-14 RCT, there were no significant differences in the rate of patients with at least one adverse event (AE) (96% vs. 91%), nor in patients with severe AEs (grade 3-4): TTFields: 48% vs. Control: 44% ($p = 0.58$). The rate of cutaneous AEs was more frequent in the intervention group; 52% were mild/moderate and 2% severe **(moderate quality)**.

In an observational registry study (n = 5887 with ndGBM), 51% suffered at least one AE possibly related to the device, the most frequent being local skin reactions (38%), followed by electric sensation (11%) and heat (11%), headache (7%), pain (5%), fatigue (4%) and discomfort (2%).

The overall assessment of the quality of the evidence has been **moderate**.

Cost-effectiveness

Six economic evaluations were included, evaluating TTFields + TMZ versus TMZ. The methodological quality was considered moderate. Four studies estimated ICERs well above €100,000/QALY. A fifth study, conducted in China, estimated a ratio equivalent to €35,900/QALY. The only Spanish study, which is unpublished and was provided by the industry, estimated an ICER of €152,273 per QALY from the perspective of the National Health System (SNS).

Ethical, legal, organizational, social and environmental considerations

The implementation of Optune® as a complement to conventional treatments for glioblastoma is well accepted by patients who adopt the technology. The review of the literature has limits in terms of the number of studies and the contextual relevance of the results, since there are only studies carried out outside Spain. Aspects such as the impact on the quality of life of patients, logistical and organizational needs, and the necessary intensive involvement of the manufacturing company for installation and technical support are aspects to be taken into account for its adoption. Regarding equity, there is currently differential access in the SNS, since the technology is available only in some regions.

Conclusions

- There is high-quality evidence, represented by the EF-14 RCT, that TTFields (Optune®), applied concurrently with TMZ after chemoradiotherapy, statistically significantly increases progression-free survival and overall survival in adults with ndGBM. No evidence was found that this effectiveness differs significantly based on the sociodemographic and clinical characteristics of the individuals, although more research is needed on this.

- The average increase in survival is small in absolute terms (2.7 months of progression-free survival and 4.9 months of overall survival in EF-14). However, in relative terms, it represents a clinically significant benefit given the low survival rates achieved with standard treatment. Furthermore, the effect could double with high device usage ($\geq 90\%$).
- Observational evidence shows very similar survival results (although with a greater effect on PFS rates), and a significant and consistent relationship has been observed between the time of daily use of the device and survival increase.
- Evidence on the impact of TTFields on health-related quality of life, also from the EF-14 study, has been rated as low quality. A significant deterioration was only observed due to itching at the application site. Regardless of progression, which explains most of the deterioration in quality of life, there may be an increase in deterioration-free survival in some dimensions such as leg pain or weakness, but further research is needed in this regard
- The device shows a good safety profile (moderate-quality evidence), and adverse effects are as expected, local skin adverse effects (2% of them severe). In a registry study with more than 5800 participants with ndGBM, other adverse events possibly related to the device were electric sensation, heat, headache, scalp pain, fatigue and discomfort, with rates between 2-11%. It is expected that cutaneous adverse effects will decrease with the latest version of the transducers.
- Therefore, it can be stated with high confidence that, on average, TTFields shows a favorable risk-benefit balance in people with ndGBM.
- When comparing TTFields+TMZ versus TMZ from the perspective of the NHS, an EE provided by the industry estimated an ICER around €150,000/QALY. Most of the foreign EEs identified also obtained very high ICERs.

I. Introducción

I.1. Problema de salud

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más común y agresivo, representando el 14.7% de los tumores del sistema nervioso central y el 51% de los malignos [2]. Es considerado una enfermedad rara al mostrar una incidencia anual entre 3 y 4.5 casos por cada 100 000 personas [3]. La incidencia es mayor en personas de edad avanzada, con un pico entre los 45 y 75 años [2,4,5]. Además, es un 60% más frecuente en hombres que en mujeres [6].

El GBM se desarrolla predominantemente en la región supratentorial del cerebro, afectando a los hemisferios y eventualmente al cuerpo caloso, aunque en casos raros puede encontrarse en otras áreas como en el tronco encefálico o el cerebelo [7]. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el GBM pertenece a la categoría de gliomas de tipo difuso en adultos [8]. Desde una perspectiva molecular, se caracteriza por varias alteraciones genéticas. En la última clasificación de la OMS (2021) el término glioblastoma se restringe a los casos sin mutaciones en los genes que codifican la enzima isocitrato deshidrogenasa (*IDH*) y las histonas H3, definiéndolo como un tumor de fenotipo salvaje para estas mutaciones (*IDH*-WT, wildtype, H3-wildtype), que además muestra alguna de las siguientes características: proliferación microvascular, necrosis, mutación en el promotor del gen *TERT* (del inglés *Telomerase Reverse Transcriptase*), variaciones en el número de copias de los cromosomas 7 y 10, o amplificaciones del gen *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) [9]. El anteriormente denominado “Glioblastoma *IDH*-mutado” (aproximadamente el 10% de los casos) pasó a clasificarse como “Astrocitoma, *IDH*-mutado” (grados 2-4) junto a otros astrocitomas con mutaciones en el gen *IDH* anteriormente clasificados por separado (difuso y anaplásico) [8].

El diagnóstico del GBM se realiza mediante imagen por resonancia magnética u otra técnica de imagen avanzada, y definitivamente mediante análisis histológico del tejido obtenido en la cirugía o biopsia [4,6].

El pronóstico es extremadamente desfavorable, con una supervivencia media de 12 meses y una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 8% [10,11]. Los síntomas clínicos varían según la ubicación del tumor, aumentando la presión intracraneal y produciendo complicaciones neurológicas que afectan significativamente la calidad de vida, con síntomas como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, insomnio, depresión,

convulsiones y déficits neurológicos focales como alteraciones visuales, hemiparesia o afasias [12–14]

Los siguientes factores ha mostrado estar asociados con un mejor pronóstico: menor edad [15], mejor funcionalidad antes de la cirugía [15–17], presencia de metilación del promotor del gen *MGMT* (del inglés *O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase*) [18–20], así como otros marcadores inmunológicos [21], bioquímicos [22] o genéticos [23,24].

El tratamiento estándar para el GBM de nuevo diagnóstico (GND), denominado protocolo Stupp [25], incluye la resección quirúrgica de la mayor parte posible del tumor, seguida del tratamiento conjunto con radioterapia y quimioterapia con temozolomida (TMZ), un agente alquilante que inhibe la replicación del ADN, induciendo muerte celular [26,27]. El tratamiento dura aproximadamente 6 semanas, seguido de una fase de mantenimiento únicamente con TMZ sola los primeros 5 días de un ciclo de 28 días, por un total de seis ciclos. La adición de TMZ al tratamiento con radioterapia (RT) aumenta modestamente la supervivencia mediana de los pacientes, extendiéndola de 12.1 a 14.6 meses. Sin embargo, solo alrededor del 26% de los pacientes sobreviven más de dos años, y menos del 5% alcanzan una supervivencia de cinco años [25,28].

Por otra parte, el tratamiento con glucocorticoides se aplica para la reducción del edema peritumoral y puede producir una mejoría temporal en los síntomas neurológicos.

Durante las dos últimas décadas, se han investigado nuevos enfoques terapéuticos para el glioblastoma, como la inmunoterapia [29], medicamentos antiangiogénicos [30] y otras terapias dirigidas [31], pero hasta ahora sin mejoras significativas en la supervivencia. Solo un pequeño porcentaje de tumores (alrededor del 2%) que presentan mutaciones específicas en genes como *NTRK1* (*Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1*) o *BRAF* (*B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase*) han mostrado signos de respuesta favorable a tratamientos dirigidos [32].

La definición operativa de respuesta y progresión/recurrencia del tumor más usada es la propuesta por MacDonald [33], basada en mediciones del tumor a partir de las pruebas de imagen, en combinación con criterios clínicos y uso de corticoesteroides. Por su parte, los criterios RANO (*Response assessment in neuro-oncology*) [34] se propusieron posteriormente para intentar superar algunas limitaciones de los criterios de MacDonald, que se basa exclusivamente en imágenes por contraste.

En caso de recurrencia o progresión del GBM, no existe un tratamiento estándar de segunda línea, por lo que el manejo y seguimiento debe ser individualizado. El paciente debe ser valorado en un comité de

tumores multidisciplinar, que recomienda una línea de acción en función de los marcadores moleculares, la necesidad de uso de corticosteroides, del tratamiento previo, el tiempo transcurrido hasta la recaída y el estado funcional del paciente, considerando la posibilidad de reintervención y/o reirradiación. En cuanto al tratamiento sistémico, en España los hospitales suelen solicitar el uso compasivo de bevacizumab o bien el tratamiento con lomustina. Estos tratamientos han demostrado resultados modestos en cuanto a la progresión de la enfermedad, pero no han demostrado un impacto significativo en la supervivencia [32].

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

La terapia de campos eléctricos alternos para el tratamiento de tumores (TTFields, del inglés *Tumor Treating Fields*) consiste en la aplicación no invasiva de campos eléctricos de baja intensidad (1-3 V/cm²) y frecuencia intermedia (100- 300 kHz) en la parte del cuerpo donde se localiza el tumor. El tratamiento se administra mediante el dispositivo Optune Gio® (Novocure Ltd., Jersey, Reino Unido) (en adelante Optune®), cuya segunda versión se encuentra disponible actualmente (Novo TTF-200A™ System). Se trata de un dispositivo portátil de 1.3 kg de peso, que consta de un generador de campo eléctrico, caja de conexión y cables con transductores que, en el caso del glioblastoma, se adhieren al cuero cabelludo, previamente rasurado. Estos transductores se colocan estratégicamente según la ubicación del tumor, identificada en imágenes de resonancia magnética. En la última versión del dispositivo, los transductores cerámicos se han sustituido por otros realizados con polímeros flexibles para mejorar la tolerabilidad.

El kit incluye 4 baterías portátiles recargables (de 2-3 horas de duración) y una fuente de alimentación enchufable, así como una bolsa para el hombro para transportarlo. Los transductores deben reemplazarse dos veces por semana.

El mecanismo de acción de los TTFields es antimitótico, ya que bloquea la proliferación de las células cancerosas mediante la alteración del proceso de mitosis (división celular) lo que conduce a la muerte celular. Los campos eléctricos impiden la formación del huso mitótico durante la anafase, debido a una distribución defectuosa de las septinas (componentes del citoesqueleto), y provocan la dislocación de macromoléculas y orgánulos celulares durante la telofase tardía. Este proceso detiene la división celular, causando la muerte de la célula, o

permite una progresión defectuosa de la división celular, lo que genera una aneuploidía grave (alteración en el número de cromosomas) en la progenie. Estas células aneuploides experimentan un bloqueo de la proliferación o mueren durante las fases mitóticas [35,36]. Las células cerebrales no tumorales no se ven afectadas por esta terapia debido a su baja tasa de proliferación [37], ni tampoco las células de rápida proliferación en otras partes del cuerpo, dado el carácter local del tratamiento.

En EEUU, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó la tecnología en 2011 para el tratamiento del GBM recurrente y en 2015 para el GND en combinación con TMZ en la fase de mantenimiento tras la quimiorradioterapia. En Europa, la terapia con TTFields recibió el marcado CE, estando comercialmente disponible desde 2009 para ambos tratamientos. Revisiones sistemáticas recientes han mostrado un incremento significativo de la supervivencia global tanto en GND (HR = 0.63; IC95%: 0.53, 0.75) [38] como en GBM recurrente (HR = 0.75; IC95%: 0.63, 0.89) [39]. Los efectos adversos (EA) más frecuentes son de tipo cutáneo en la zona de aplicación, la mayoría de carácter leve o moderado.

Optune® forma parte de la cartera de servicios de los sistemas nacionales de salud de varios países europeos: Alemania, Austria, Italia, Francia, Suecia, Suiza y está en proceso de evaluación en Reino Unido, Dinamarca, Noruega y Canadá. También está comercializado desde hace más de 10 años en Estados Unidos e Israel y fue lanzado en el 2015 en Japón. Alemania es el país de Europa con mayor experiencia con el sistema, donde se utiliza desde el 2015 y más de 4.000 pacientes han recibido tratamiento. El dispositivo ha sido recomendado por sociedades científicas como la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [40], *Society for Neuro-Oncology* (SNO) y *European Association of Neuro-Oncology* (EANO) [4] o la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [41]. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) incluye esta opción terapéutica en su algoritmo de tratamiento [13] y un informe de posicionamiento reciente, confirma dicha recomendación, señalando además que cuenta con el apoyo de las asociaciones de pacientes [42]. En España, el dispositivo está disponible comercialmente desde septiembre de 2023.

I.3. Marco Regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud

Respecto a la Normativa Europea, el Reglamento UE 2017/745 sobre Dispositivos Médicos establece los requisitos para la comercialización y uso de estos en la Unión Europea. Según la clasificación propuesta, el dispositivo Optune® se clasifica como de Clase IIb (riesgo medio-alto; producto no invasivo destinado a modificar la composición biológica o química de células o tejidos humanos). Esta clasificación implica la necesidad de una evaluación clínica rigurosa y un seguimiento post-comercialización para asegurar su eficacia y seguridad a largo plazo [43].

Respecto a la Normativa Nacional, el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre regula la comercialización y el control de los dispositivos médicos en España.

Según comunicación por correo electrónico de Novocure Spain S.L. en septiembre de 2024, 25 pacientes estaban recibiendo tratamiento con Optune® en Andalucía, Cantabria, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia y Valencia. En la fecha de publicación del informe, el dispositivo está incluido en la cartera de servicios autonómicos de salud de Aragón, Cataluña, Castilla La Mancha, Galicia, Madrid y Murcia. A partir de las tasas de penetración observadas en otros países, la empresa estima que un 7% de las personas con GND podría ser tratada el primer año de implantación y un 15% el segundo año, de los aproximadamente 1500 casos incidentes cada año.

I.4. Justificación de la evaluación

La mejora de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con glioblastoma es un desafío pendiente para los sistemas de salud, puesto que hasta el momento la investigación ha logrado avances muy modestos. La Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Ministerio de Sanidad ha solicitado una revisión sobre la efectividad y seguridad de TTFields (dispositivo Optune®) para el tratamiento del GND. Por tanto, se ha elaborado un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) incluyendo además la evaluación del coste-efectividad del dispositivo, así como los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales (ELOS) relevantes para su uso en adultos con GND, en combinación con el tratamiento habitual.

II. Objetivos

II.1. Objetivo general

Evaluar la evidencia científica sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad y aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales (ELOSA) de TTFields en el tratamiento del GND.

II.2. Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad y seguridad de TTFields en el tratamiento del GND.
- Evaluar el coste-efectividad de TTFields en el tratamiento del GND.
- Identificar las consideraciones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales relacionadas con la tecnología.
- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares desde la perspectiva de pacientes, familiares/personas cuidadoras, profesionales sanitarios/as y personal investigador sobre el uso de TTFields en el tratamiento del GND.

II.3. Preguntas de investigación

Efectividad clínica/seguridad:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de TTFields en el tratamiento del GND?

Coste-efectividad:

- ¿Es coste-efectivo TTFields para el tratamiento del GND?

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

- ¿La introducción de TTFields en el tratamiento del GND daría lugar a problemas éticos, legales, organizativos o sociales? ¿Cuál sería el impacto ambiental ocasionado por esta tecnología?

Necesidades de investigación futura

- ¿Cuáles son las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares relacionadas con el tratamiento del GND con TTFields?

III. Metodología

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una RS de la literatura disponible sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad y aspectos ELOSA relacionados con la tecnología, de acuerdo con la metodología desarrollada por la Colaboración Cochrane [44] y presentada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA [45].

En el caso de los aspectos ELOSA, la decisión de realizar una RS se derivó del algoritmo mostrado en el Anexo 1. En primer lugar, se realizó una serie de búsquedas manuales adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA [46] del marco GRADE Evidence to Decision (EtD) [47] y del marco “VALues In Doing Assessments of healthcare TEchnologies” (VALIDATE) [48]. La búsqueda se llevó a cabo en Google, Google Scholar y Pubmed utilizando diferentes combinaciones de las palabras clave con los términos de búsqueda propios de los aspectos evaluados en esa sección: *ethics, acceptability, patient issues, organization, barriers, facilitators, implementation, equity, qualitative, interview*. A partir de la definición de alcance se decidió realizar una RS.

Se solicitó a la industria desarrolladora información sobre EE realizadas en España, estudios en marcha e impacto ambiental de la tecnología. Tras el periodo de alegaciones se dispuso de una EE realizada desde la perspectiva del SNS español que fue incluida como estudio incluido. Se decidió no realizar EE propia o análisis de impacto presupuestario a partir del algoritmo mostrado en el Anexo 2.

III.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

III.1.1. Diseño de estudio

Efectividad / seguridad

- RS con meta-análisis (MA). Solo se planeó incluir RS sin MA en caso de que aporten información no incluida en las primeras.
- Ensayos controlados aleatorizados (ECA).

- Ensayos controlados no aleatorizados (ECnA).
- Estudios observacionales controlados (EOC).
- Estudios observacionales no controlados (EOnC) que evalúen seguridad (mínimo de 10 participantes) o la relación entre adherencia a TTFields y supervivencia (mínimo de 30 participantes).

Se excluyeron revisiones no sistemáticas, estudios cualitativos y estudios no controlados que no cumplan con los criterios de inclusión.

Evaluaciones económicas (EE)

- Se incluyeron EE completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utildad, coste-efectividad, coste-consecuencia y minimización de costes. Asimismo, se consideró la posibilidad de incluir análisis coste-consecuencia y EE parciales realizadas en España, dependiendo de la cantidad y calidad de las EE identificadas. Se excluyeron EE parciales no realizadas en España.

Aspectos ELOSA

- Se incluyeron RS y revisiones de alcance; revisiones narrativas, estudios cualitativos, estudios observacionales y estudios de métodos mixtos.

III.1.2. Tipo de participantes

- Personas adultas con GND que han completado el tratamiento con quimiorradioterapia. Respecto a los aspectos ELOSA, se incluyeron estudios que incluyan pacientes con glioblastoma recurrente si se consideró que sus resultados son extensibles al caso del GND.
- Si bien la última clasificación de la OMS (2021) [8] restringe el glioblastoma al tipo salvaje, no se excluyeron estudios que incluyan participantes con *IDH*-mutado.
- Se excluyeron estudios con personas con glioblastoma recurrente u otros tipos de tumor cerebral.

III.1.3. Intervención

- TTFields (dispositivo Optune®) más tratamiento habitual con TMZ.
- Se excluyeron: tratamiento con TTFields de forma concurrente con la quimiorradioterapia; otros tratamientos activos en investigación para el GND.

III.1.4. Comparador

- Tratamiento habitual (TMZ).

III.1.5. Medidas de resultado

Efectividad y seguridad

- Supervivencia de libre progresión (SLP).
- Supervivencia global (SG).
- Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).
- Satisfacción del paciente.
- Eventos adversos (EA).

Evaluaciones económicas

- Costes directos sanitarios y no sanitarios de cada alternativa.
- Años de vida ganados (AVG), años de vida ajustados por calidad (AVAC) y otras medidas de efectividad informadas.
- Ratio coste-efectividad incremental (RCEI).
- Umbral de coste-efectividad si procede.

Aspectos ELOSA

- Aceptabilidad.
- Equidad en el acceso.
- Factibilidad.

- Aspectos organizativos: Barreras y facilitadores de la implementación, procesos o flujo de trabajo, planificación, necesidades informativas y formativas.
- Uso de sustancias tóxicas o susceptibles de generar toxicidad ambiental, producción y gestión de residuos, emisiones de gases de efecto invernadero generados por la tecnología a evaluar.

III.1.6. Tipo de publicación

Artículos originales publicados en revistas con revisión por pares. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, opiniones y resúmenes de congresos. Se admitió la inclusión de EE no publicadas facilitadas por la industria cuando estas EE se habían desarrollado para España.

III.1.7. Idioma de la publicación

Se incluyeron los estudios publicados en inglés y en español.

III.1.8. Fecha de publicación

Se establece el año 2011, año de publicación del primer ECA sobre la tecnología (en GBM), como fecha de inicio de la búsqueda.

III.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 1 se describen las bases de datos electrónicas consultadas desde 2011 hasta junio de 2024 y en el Anexo 3 se detallan las estrategias de búsqueda bibliográficas ejecutadas en cada una de ellas sin restricciones por idioma.

Tabla 1. Bases de datos bibliográficas consultadas		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado
MEDLINE	Ovid	2011-2024
Embase	Elsevier	2011-2024
CINAHL	EBSCOhost	2011-2024
CENTRAL	Cochrane Library - Wiley	2011-2024
WPRIM - BRISA/RedETSA - IBECS	BVS (BIREME - PAHO - OMS)	2011-2024
BIREME: Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; BVS: Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; Embase: Excerpta Medica Data Base; IBECS: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud; OMS: Organización Mundial de la Salud;; PAHO: Pan American Health Organization; WPRIM: Western Pacific Region Index Medicus.		

Posteriormente, se completó la búsqueda de estudios publicados con la revisión manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados.

Las referencias bibliográficas recuperadas en las distintas bases de datos se importaron al gestor de Zotero 6.0.23 [49] donde se integraron para obtener un único archivo con todas las referencias que, posteriormente, se procesaron a través de Deduklick (*Risklick AG*), una aplicación basada en IA para la eliminación de duplicados de forma transparente [50]. Por último, las referencias únicas se exportaron a un documento de Microsoft Excel (*Microsoft Corporation*) para realizar la selección de los estudios pertinentes, donde finalmente se hizo una verificación manual para comprobar si existía algún duplicado no detectado previamente.

III.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los estudios se realizó de forma independiente por dos revisores/as. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos, se acudió a un/a tercer/a revisor/a. La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección establecidos. A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de inclusión.

III.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada de forma independiente por dos revisores/as; las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un/a tercer/a revisor/a.

III.4.1. Efectividad/seguridad

Las RS se evaluaron con la escala AMSTAR-2 los ECA con la herramienta RoB-2 [51], los ECnA y estudios observacionales controlados con la herramienta ROBINS-I [52] y los EOnC con la lista de verificación del Joanna Briggs Institute [53].

III.4.2. Evaluaciones económicas

Se usó el listado de criterios de Drummond et al. (2005) [54].

III.4.3. Aspectos ELOSA

Se evaluaron las limitaciones metodológicas de los estudios con el instrumento CASPe [55] para los estudios cualitativos, SANRA [56] para las revisiones narrativas, y el instrumento para la lectura crítica de OSTEBA en el caso de los estudios observacionales [57].

III.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un/a revisor/a y comprobada por un/a segundo/a revisor/a. Se diseñó una hoja de extracción de datos (en formato Excel) que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), el diseño y metodología (tipo de estudio, duración, características de la población), y con los resultados del estudio (medidas de efectividad, seguridad, aspectos ELOSA, perspectiva económica, horizonte temporal, costes, efectividad, RCEI, umbral coste-efectividad). En el caso de las EE, se prestó especial atención a la calidad de las fuentes de información empleadas para el desarrollo de la evaluación económica y la fuente de su financiación.

III.6. Análisis y síntesis de datos

III.6.1. Efectividad/seguridad

Los resultados de los estudios individuales se presentaron en tablas y se describieron en el texto. Se describieron asimismo los resultados de los

análisis realizados en la RS incluida que no se solaparon con los realizados en el informe.

Se realizó un MA de los EOC incluidos para las variables de SLP (durante todo el periodo de seguimiento y tasas a los 6 meses y 2 años) y SG (durante todo el periodo y tasas a los 2 y 4 años). Se calcularon la Hazard ratio (HR) para comparar la supervivencia durante el seguimiento, así como la diferencia de riesgo (DR) para el contraste entre tasas en los diferentes puntos temporales. Los resultados acumulados se estimaron mediante el método de la varianza inversa [58]. La heterogeneidad se evaluó mediante los estadísticos Q de Cochran e I^2 de Higgins [58]. Se usó un modelo de efectos aleatorios (Sidik-Jonkman), comparándolo con el de efectos fijos cuando el valor de I^2 fue menor del 30%. Se realizó un análisis de sensibilidad eliminando un estudio cada vez. No se realizó análisis del sesgo de publicación [59] al disponer de menos de 10 estudios.

III.6.2. Evaluaciones económicas

Se realizó una síntesis narrativa con tabulación de los resultados de los estudios incluidos. Se presentaron los costes de cada alternativa y las RCEI en unidades monetarias originales, así como la conversión de la RCEI a euros de España del año en curso mediante el CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter [60].

III.6.3. Aspectos ELOSA

Se realizó una síntesis temática descriptiva. La codificación inicial se derivó inductivamente de los datos mediante un proceso iterativo de asignación de códigos a pequeñas secciones de significado dentro del texto, revisando los estudios y comparando constantemente los datos y los códigos asignados. Una experta en metodología cualitativa codificó cada estudio utilizando el software NVivo 12. La codificación fue compartida y acordada con el grupo de autores. En segundo lugar, los códigos se agruparon en categorías lógicas y significativas dentro de una estructura jerárquica, formando temas y subtemas descriptivos. Se aplicaron criterios de relevancia y coherencia de los resultados. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analizó la medida en la que los hallazgos estaban basados en

los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos. Finalmente, se desarrollaron y examinaron temas analíticos que fueron revisados y discutidos por el equipo investigador hasta alcanzar la versión final.

III.7. Valoración de la calidad de la evidencia de efectividad y seguridad

La calidad de la evidencia se ha evaluado mediante el sistema Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) [47]. Este sistema requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado según el grado de importancia en una escala de 1-9, de forma que quedan clasificados como críticas (7-9), importantes, pero no críticas (4-6) y no importantes (1-3) para la toma de decisión. En el presente informe se han considerado variables críticas la SG, SLP, CVRS y los EA graves mientras que la satisfacción del paciente se ha considerado importante.

El sistema GRADE contempla varias dimensiones a partir de las cuales se establece la calidad de la evidencia para cada variable, clasificándose como alta, moderada, baja o muy baja. En primer lugar, se califica el diseño del estudio con 4 puntos para los ECA y 2 para los EO, (por lo que en este último caso se parte de una calidad de la evidencia baja). Los siguientes factores pueden reducir esta puntuación inicial (para cada uno de ellos se establece una penalización de un punto por riesgo serio y dos puntos por riesgo muy serio; en el caso de la imprecisión, 3 puntos por riesgo extremadamente serio):

- Riesgo de sesgo de los estudios individuales.
- Inconsistencia entre estudios: valorada a partir de la variabilidad del tamaño del efecto, el índice I^2 y la ausencia de solapamiento de los intervalos de confianza.
- Naturaleza indirecta de la evidencia: en lo referente a la población, intervención y medidas de resultado.
- Imprecisión: para la valoración global del impacto clínico, se establecieron los siguientes umbrales de significación clínica:
 - En el caso la SG y SLP, un resultado estadísticamente significativo se consideró de importancia clínica, independientemente de su intensidad. Se penalizó con un punto si el intervalo de confianza incluye un efecto perjudicial de la intervención entre el 5-10% de incremento absoluto (DR). Se

penalizó con 2 puntos si dicho efecto perjudicial estuvo entre el 10-20%, y con 3 para valores mayores.

- Un efecto estandarizado (DME) de 0.30 en CVRS y satisfacción con el tratamiento. Se penalizó con un punto si el intervalo de confianza cruza este umbral a favor de la intervención, con 2 puntos si se cruza el mismo umbral en contra de la intervención, y con 3 puntos si se cruza el umbral de 0.50 en contra de la intervención. En caso de no penalizar por estos motivos, se penalizó con un punto si el tamaño muestral fue menor a 400.

- Eventos adversos graves: Se penalizó con un punto si el intervalo de confianza incluye un efecto perjudicial de la intervención entre el 10%-20% de incremento absoluto (DR). Se penalizó con 2 puntos si dicho efecto perjudicial estuvo entre 20-30%, y con 3 para valores mayores.

- Sesgo de publicación.

En el caso de los EO, los siguientes factores pueden incrementar la puntuación, siempre que el riesgo de sesgo de los estudios individuales sea bajo: 1) Efecto observado fuerte; 2) Factores de confusión presentes que deberían influenciar el resultado en dirección opuesta a la observada; 3) Identificación de un gradiente dosis-respuesta.

III.8. Formulación de recomendaciones

La formulación y graduación de la fuerza de las recomendaciones emitidas se realizó también de acuerdo a la metodología desarrollada por el grupo GRADE [61]. Para establecer la recomendación se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos, y otros factores como los valores y preferencias de pacientes, sus costes, su aplicabilidad en la población a tratar o su aceptabilidad por parte de las partes interesadas.

III.9. Identificación de necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia científica y; 2)

identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de una intervención y facilitar la comparación entre estudios.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con la TTFields en personas con GND. Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las siguientes fases:

III.9.1. Necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos ELOSA, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

III.9.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la iniciativa James Lind Alliance (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: a) Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) y b) International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Standards Sets (Tabla 2).

La consulta a las fuentes específicas de información JLA, COMET y ICHOM se realizó utilizando los términos de búsqueda: *“tumor treating fields”, “electromagnetic fields”, “electric stimulation therapy”, “Optune”, “recently glioblastoma”, “newly diagnosed glioblastoma”, “brain tumor”, “glioma”*.

Además, si en las búsquedas realizadas para la evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos ELOSA, se localizaron estudios específicos sobre necesidades de investigación o medidas de resultado estándares relacionados con la tecnología evaluada, estos fueron incluidos en este apartado.

Tabla 2. Fuentes de información consultadas. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares		
Base de datos	URL de acceso	Fecha de búsqueda
JLA	http://www.jla.nihr.ac.uk/	18/05/2023
COMET	http://www.comet-initiative.org/	18/05/2023
ICHOM	https://www.ichom.org/	18/05/2023

III.9.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios/as, investigadores/as y gestores/as sanitarios) e identificar medidas de resultados estándares, sobre la TTFields en personas con GND.

III.9.2.2. Criterios de selección de estudios

Para la identificación de necesidades de investigación y medidas de resultados estándares, se incluyeron estudios, tanto primarios como secundarios, publicados en español e inglés, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y comparación mencionada.

Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron resúmenes de congresos y estudios en otros idiomas.

III.9.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizada a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con una segunda revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

III.10. Estimación de la fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la idoneidad de actualizar cada informe de ETS y, en caso afirmativo, la fecha para dicha actualización se determinan ocasionalmente de forma individualizada y sin un procedimiento formalmente establecido, a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras y la Secretaría de la RedETS, ocasionalmente también con la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia o la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, quienes posteriormente pueden, si se considera oportuno, someter el grado de necesidad o la prioridad política a consenso con la CPAF del Ministerio de Sanidad (o el solicitante).

En este informe de RedETS se propone un algoritmo de decisión para evaluar la necesidad de actualización y, si procede, establecer una fecha estimada, tomando en consideración criterios específicos y preestablecidos que permiten una aproximación más transparente y reproducible (ver Anexo 4). Este ejercicio resulta especialmente relevante en situaciones como las siguientes:

1. La certeza en la evidencia existente es baja o muy baja según la terminología GRADE, por lo que:
 - a. Las conclusiones no permiten formular una recomendación clara, por lo que se establece una recomendación de posponer la decisión.
 - b. Se recomienda el uso exclusivo de la tecnología en un contexto de investigación vinculado a, en algunas ocasiones, a la propuesta de un estudio de monitorización.
 - c. La recomendación es débil o condicional, ya sea a favor de la tecnología evaluada (recomendación de inclusión plena o cambios en condiciones de uso) o en contra (recomendación de no inclusión o exclusión plena, si la tecnología ya está en cartera). En estos casos, es probable que nueva evidencia emergente pueda modificar la certeza de la evidencia.
2. La evaluación constituye una prioridad o para la toma de decisiones, aborda áreas controvertidas donde la práctica clínica

diverge de la evidencia disponible, o se enfoca en áreas emergentes con nuevas tecnologías en desarrollo.

Los criterios concretos empleados por parte el equipo evaluador de este informe para proponer una fecha de actualización pertinente del mismo, incluyen factores como:

1. El ritmo de publicaciones científicas observado durante los últimos años del período revisado.
2. La identificación de nueva investigación en marcha, considerando no solo el número de estudios en curso, sino también su idoneidad en términos de tamaño, calidad y la probabilidad de que generen resultados relevantes a corto plazo.

Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen:

1. Cambios en el precio de la tecnología evaluada o en los costes operativos derivados de cambios organizativos mediados por las tecnologías de la información y la comunicación o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad como el impacto presupuestario.
2. Cambios en la situación epidemiológica, expresados por variaciones en la incidencia, prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes por incrementar tanto el número de usuarios como la intensidad del uso de los recursos sanitarios
3. Cambios en las indicaciones de uso, modificaciones o ampliaciones en el uso de la tecnología evaluada.

III.11. Participación de grupos de interés

III.11.1. Participación de pacientes

La implicación de personas afectadas por las intervenciones a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas. Se invitó a participar a las siguientes asociaciones y confederaciones de pacientes y familiares: Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Asociación de Afectados por Tumores Cerebrales (ASATE), Asociación de Tumores Cerebrales (ASTUCE), Asociación Española de Pacientes de

Cáncer de Cabeza y Cuello (APC) y el Grupo Español de Pacientes Con Cáncer (GEPAC). Se recibieron respuestas favorables de: ASTUCE y GEPAC. Finalmente, ASTUCE revisó el protocolo y la versión final del informe.

III.11.2. Participación de los profesionales sanitarios/as

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con el problema de salud. El equipo responsable de la elaboración de este informe invitó a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de Neurorradiología (SENR), Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO), Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), Asociación Española de Enfermería de Radiología Vascular Intervencionista (AEERVI) y la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Se recibieron respuestas favorables por parte de las siguientes sociedades científicas: SEOM, SEOR y SENEK. Finalmente, SEOM, SEOR y SENEK revisaron el protocolo y la versión final del informe.

III.11.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió a la industria, a través de las asociaciones empresariales que integran a las empresas de tecnologías sanitarias (FENIN). Se invitó a participar a la empresa Novocure LLT.

III.11.4. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos/as expertos/as en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A las personas revisoras se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por el

equipo autor del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los/as revisores/as con las debidas justificaciones (Anexo 9).

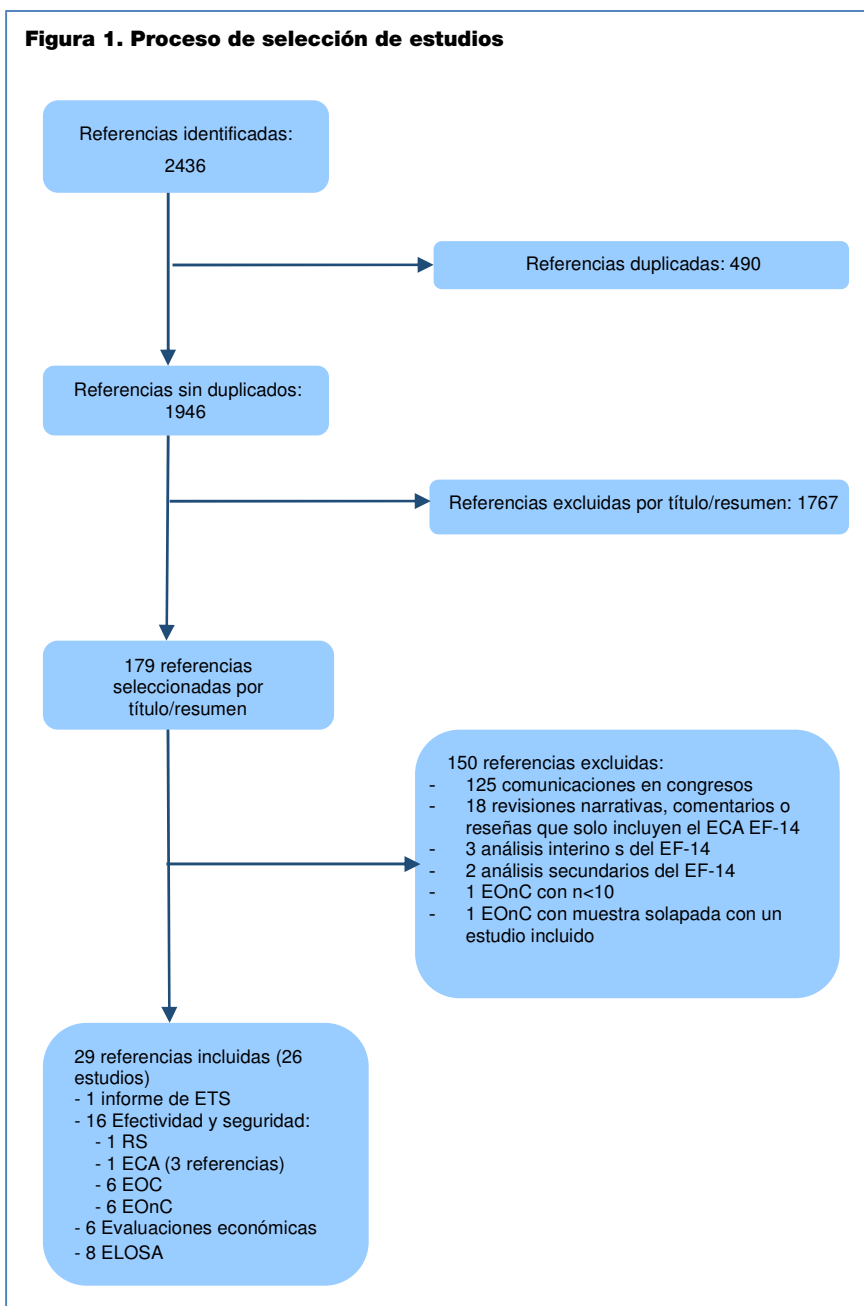
IV. Resultados

IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios se muestra en la Figura 1. Tras la búsqueda en bases de datos electrónicas se recuperaron 2436 referencias, que quedaron en 1946 tras eliminar las que se encontraban duplicadas. Se seleccionaron 179 referencias por título y resumen, y tras la lectura a cuerpo completo se incluyeron finalmente 29 referencias: 1 informe de ETS de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [62] (que evalúa efectividad, seguridad, un modelo de coste-efectividad realizado por la industria y algunos aspectos ELOSA), 16 referencias sobre 14 estudios de efectividad/seguridad (1 RS [63], 1 ECA reportado en 3 artículos [64–66], 6 EOC [67–72] y 6 EOnC [73–78]), 5 EE y 8 estudios sobre aspectos ELOSA [79–86]. En el Anexo 5 se presentan los estudios excluidos tras lectura a texto completo y los motivos de exclusión. Tras las alegaciones de la industria tras su revisión del informe preliminar, se incluyó otra EE no publicada, siendo finalmente un total de 6 EE [62,87–91].

Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	01/01/2011	03/06/2023	625
Embase	Elsevier	01/01/2011	03/06/2023	1152
CINAHL	EBSCOhost	01/01/2011	03/06/2023	226
CENTRAL	Wiley	01/01/2011	03/06/2023	427
WPRIM - BRISA/RedETSA - IBECS	BVS (BIREME - PAHO - OMS)	01/01/2011	03/06/2023	6
SUMA DE REFERENCIAS RECUPERADAS				2436
DUPLICADOS detectados por Software tras fusionar las búsquedas				490
DUPLICADOS detectados manualmente tras fusionar las búsquedas				0
TOTAL SIN DUPLICADOS				1946
BIREME: Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; BVS: Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; Embase: Excerpta Medica Data Base; IBECS: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud; OMS: Organización Mundial de la Salud; PAHO: Pan American Health Organization; WPRIM: Western Pacific Region Index Medicus.				

Figura 1. Proceso de selección de estudios



IV.2. Efectividad y seguridad

IV.2.1. Características de los estudios incluidos

La RS de Ballo et al. (2023) [63] buscó estudios desde 2013 hasta enero de 2023. Se incluyeron estudios aleatorizados u observacionales que evaluaran la efectividad de TTFields como tratamiento añadido a TMZ en pacientes con GND. Secundariamente, se evaluó la relación entre el tiempo de uso de TTFields y la supervivencia, incluyendo en este caso también estudios con pacientes con glioblastoma recurrente. Se incluyeron finalmente 9 estudios sobre GND, todos identificados e incluidos en este informe.

El ECA EF-14 (Stupp et al. (2017) [92]) aleatorizó con una proporción 2:1 a 695 pacientes (edad media 56.3, 32% mujeres) con GND supratentorial confirmado histológicamente (según la clasificación de 2007, astrocitoma de grado IV) y puntuación igual o mayor a 70 en la escala de Karnofsky (KPS), es decir, con funcionalidad aceptable. Se incluyeron pacientes procedentes de 83 centros de Norteamérica, Europa, Corea del Sur e Israel. La aleatorización se realizó en promedio 3.8 meses (mediana) tras el diagnóstico. La respuesta y progresión del tumor se definieron mediante los criterios de MacDonald et al. (2019) [93] cuando se dispuso de resonancia magnética, o en función de un diagnóstico clínico en caso contrario (disminución del estado funcional según la puntuación de desempeño de Karnofsky (KPS) > 10, reducción ≥ 2 puntos de la función neurológica según la escala clínica del *Medical Research Counsel*, y un aumento $\geq 50\%$ en el uso de esteroides).

El 93% de los tumores fueron de tipo salvaje. El 41% de los pacientes con un test válido de metilación del promotor del gen *MGMT* mostró un resultado positivo, y el 40% amplificación del *EGFR*. En un 54% de los pacientes se realizó resección total (>95% del tumor) y en un 13% biopsia. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 40 meses, mínimo de 24 (Tabla 4).

Los 6 EOC, todos retrospectivos, se realizaron en EEUU [94–96], China [97,98] y República Checa [99]. El tamaño muestral total es de 735 (mediana 106, rango 42-267) y el seguimiento mediano entre 24-42 meses, entre los estudios que lo reportaron. La edad mediana estuvo entre 47.8-61 años en los grupos de TTFields y entre 48-65 en los controles, y el porcentaje de mujeres entre 31%-52% y 35%-43%, respectivamente. El porcentaje de pacientes con *IDH*-WT estuvo entre el 88-100%, salvo en Vymazal et al.(2023) [72] con un 42% y Krigers et al.

(2022) [100] con un 67% (este estudio incluyó un paciente con GBM recurrente). La puntuación mediana en la KPS estuvo entre 80-90. El porcentaje de pacientes con resultado positivo de metilación del promotor del gen *MGMT* estuvo entre 16%-47% en ambos grupos.

Todos evaluaron SG y 4 de ellos SLP. Ocho participantes en Vymazal et al. (2023) [72] (n = 109) se solapan con la muestra del ensayo EF-14. Chen et al. (2022) [73] ofrecen los resultados para la muestra global, así como tras aplicar dos métodos de emparejamiento de muestras, *propensity score matching* (PSM) e *inverse probability treatment weighting* (IPTW).

Entre los 6 EOnC, también todos retrospectivos, destaca el estudio de registro post-comercialización de Shi et al. (2020) [77], con 5887 pacientes con GND. Palmer et al. (2021) [76] (n = 690) evalúan la relación entre el tiempo de uso de TTFields y cambios en la CVRS. El resto son estudios con tamaños muestrales entre 16-81 que ofrecen datos de seguridad, y dos de ellos sobre la relación entre tiempo de uso y supervivencia [75,78].

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos

Autor, Año, Lugar	N	Edad % Mujeres	Región cerebral afectada (%)	Metilación <i>MGMT</i> (%)	<i>IDH1</i> Mutado (%)	<i>IDH1</i> Tipo salvaje (%)	KPS	Resección total	Seguimiento (meses) Mediana (mínimo)	Medidas de resultado incluidas en el informe
ECA										
Stupp et al. (2017) Taphoorn et al. (2018) Toms et al. (2018) Internacional	466/229	56/57 32/31	LT: 41/40 LF: 41/37 LP: 31/39 LO: 12/12 CC: 5/5	36/42	7/5	92/95	90/90	53/54	40 (24)	SLP ^c SG ^c CVRS Seguridad
EOC										
Ballo et al. (2022) EEUU	59/32	60.4 31.9	LT: 35.2 LF: 31.9 LP: 24.2 LO: 8.8	47/47	-	-	-	64.5/53.2	26.5 (10)	SG ^d
Chen et al. (2022) China	63/204 49/87 ^a	50.0/51.7 52/35	LF: 29/42 HS: 41/47 LM/EP/IT: 30/11	32/21	8/10	89/88	80/90	70/79	N.R. Operados entre 01/2016 y 02/2021	SLP SG
Liu et al. (2020) EEUU	37/67	61/65 37.8/43.3	-	16.2/35.8	8.1/4.5	89.2/82.1	90/90	56.8/46.3	42 (29)	SG ^e
Pandey et al. (2022) EEUU	55/57	59/58 31/40	LT: 29/18 LF: 25/30 LP: 16/21 LO: 4/0 Cerebelo: 2/0 Tálamo: 2/2% Cerebral sin especificar: 22/30	45/46	9/5	-	-	-	N.R. Uso mediano de TTFields 198 días (RIC: 52-149)	SLP ^d SG ^d

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos

Autor, Año, Lugar	N	Edad % Mujeres	Región cerebral afectada (%)	Metilación <i>MGMT</i> (%)	<i>IDH1</i> Mutado (%)	<i>IDH1</i> Tipo salvaje (%)	KPS	Resección total	Seguimiento (meses) Mediana (mínimo)	Medidas de resultado incluidas en el informe
She et al. (2022) China	13/39	54/48 46.2/38.5	LT, LF LP, LO: 61.5/89.7 CC: 30.8/5.1 Otros: 7.7/5.1	23.1/33.3	0/0	100/100	-	46.2/59.0	34.7 (N.R.)	SLP ^d SG ^d Seguridad
Vymazal et al. (2023) República Checa	55/54	47.8/51.7 36/37	LF: 21.8/33.3 LP: 20.0/13.0 LT: 30.9/25.9 LO: 9.1/0 2 lóbulos: 18.2/25.9 LM: 0/1.8	27.3/16.7	7.3/1.8	41.8/42.6	80/80	69.1/79.6	24.3/23.1	SLP SG
EOnC										
Chen et al. (2022) China	16	56 43.7	-	-	-	-	-	-	N.R. Al menos un mes con TTFields entre 04/2019 y 05/2021	EA cutáneos
Krigers et al. (2022) Austria	48	57 35.4	-	60	23	67	80-100	92	17 (RIC: 17-23)	Seguridad
Nishikawa et al. (2023) Japón	40	59 37.5%	-	-	-	-	90	57.5	N.R. Tratados entre 12/2016 y 06/2020	SLP SG Seguridad
Palmer et al. (2021) Internacional	690 (GND)	61 37.7% ^b	-	-	-	-	-	-	Uso mediano de TTFields 9 meses (RIC 4-19), 60.3% menos de un año	CVRS
Shi et al. (2020) Internacional	5887 (GND)	- 34.6%	-	-	-	-	-	-	N.R. Tratados entre 10/2011 y 02/2019	Seguridad
Wang et al. (2024) China	81	55 49.4%	LF: 22.2 HS: 59.3 LM/EP/IT: 18.	29.6	6.2	92.5	90	44.4	18.9 (-)	SLP SG

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos

Autor, Año, Lugar	N	Edad % Mujeres	Región cerebral afectada (%)	Metilación <i>MGMT</i> (%)	<i>IDH1</i> Mutado (%)	<i>IDH1</i> Tipo salvaje (%)	KPS	Resección total	Seguimiento (meses) Mediana (mínimo)	Medidas de resultado incluidas en el informe
-------------------	---	-------------------	------------------------------	----------------------------	------------------------	------------------------------	-----	-----------------	---	--

NOTA: Los valores separados por barras muestran los datos de TTFields/grupo control. Todos los valores de las medidas continuas son medianas.

^a Tamaño de la muestra obtenida con *Propensity Score Matching*. Los datos mostrados son los de la muestra global.

^b Edad media y porcentaje de mujeres en la muestra global (n = 1106), incluyendo glioblastoma recurrente.

^c Desde la aleatorización.

^d Desde la operación/biopsia.

^e Desde el fin de la QR.

CC: Cuerpo calloso; CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; EA: Eventos adversos; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; EOC: Estudio observacional controlado; EOnC: Estudio observacional no controlado; GND: Glioblastoma de nuevo diagnóstico; HS: Hemisferio superficial (excluye Lóbulo Frontal); *IDH1*: Isocitrato deshidrogenasa; KPS: Karnofsky performance score; LF: Lóbulo frontal; LM/EP/IT: Línea media/estructura profunda/línea infratentorial; LO: Lóbulo occipital; LP: Lóbulo parietal, LT: Lóbulo temporal; *MGMT*: Methylguanine-DNA Methyltransferase; N.R.: No reportado; RS: Región supratentorial; QR: Quimiorradioterapia; RIC: Rango intercuartílico; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia de libre progresión.

IV.2.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En la Tabla 5 se muestra la evaluación completa del riesgo de sesgo para la RS de Ballo et al. (2023) [63]. Se ha valorado como de confianza moderada, pues presenta algunas limitaciones pero que no se han considerado críticas.

Tabla 5. Calidad metodológica de la revisión incluida (escala AMSTAR-2)	
Dominio	Ballo 2023
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí
3. ¿Los/as autores/as de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí
4. ¿Los/as autores/as de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí
5. ¿Los/as autores/as de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	N.R.
6. ¿Los/as autores/as de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	N.R.
7. ¿Los/as autores/as de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No
8. ¿Los/as autores/as de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí
9. ¿Los/as autores/as de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí
10. ¿Los/as autores/as de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No
11. Si se realizó un MA, ¿los/as autores/as de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí

Tabla 5. Calidad metodológica de la revisión incluida (escala AMSTAR-2)	
Dominio	Ballo 2023
12. Si se realizó un MA, ¿los/as autores/as de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	No
13. ¿Los/as autores/as de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí
14. ¿Los/as autores/as de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	NA ¹
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los/as autores/as de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	NA ²
16. ¿Los/as autores/as de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí
CONFIANZA	MODERADA
¹ No hubo heterogeneidad importante. ² Número de estudios insuficiente para analizar sesgo de publicación. MA = meta-análisis; NA: No aplicable; N.R.: No reportado; RS = revisión sistemática	

El ECA EF-14 ha sido valorado como de riesgo de sesgo bajo para las variables de supervivencia e incierto para calidad de vida (ver Tabla 6). En lo que se refiere al diagnóstico, el análisis molecular de *IDH* se restringió a la variante *IDH1*-R132H, y el tejido para este análisis y los de *TERT* y delección de los cromosomas 1p y/o 19q solo estuvo disponible en aproximadamente el 55% de las personas. En el caso del *IDH*, el estudio incluyó pacientes con *IDH1*-mutado (6.6% de los casos disponibles para el análisis), condición que actualmente se excluye de la definición de GBM y que se relaciona con una mayor supervivencia. Esto podría resultar en la inclusión de tumores distintos al GBM según la definición actual de la OMS, que podrían inflar las cifras de supervivencia globalmente, pero en principio no debería afectar al efecto intergrupos. No se observaron diferencias significativas entre grupos en dichas variables para los datos disponibles, pero con una tasa tan alta de participantes sin datos esto no puede garantizarse. Debido precisamente a la alta tasa de datos perdidos, no se ajustó por estas variables en los análisis de supervivencia multivariados.

Respecto a desviaciones del protocolo, 26 pacientes (11.3%) pasaron del grupo control al de TTFields tras la publicación de los resultados del análisis interino y la aprobación de la FDA, y otros 22 (9.6%) recibieron TTFields fuera del ensayo (esta última información solo se reporta en el informe de la CADTH [62]). Dado que se realizó un análisis por intención de tratar y el resultado de esta desviación sería favorable al comparador (es decir, subestimaría el efecto), y el hecho de que el análisis por-protocolo ofreciera resultados muy similares a los de intención-de-tratar, se ha valorado este riesgo como bajo.

En cuanto a las pérdidas, se consideró que el riesgo de sesgo es incierto debido a que superaron el 5% (7.6%), y pudieron estar relacionadas con los resultados (no producidas aleatoriamente).

La medición de resultados se consideró de bajo riesgo de sesgo para las variables de supervivencia, al considerarse que la falta de cegamiento no afectaría la evaluación de estas variables, e incierto el caso de la CVRS (al tratarse de un instrumento auto-informado) y los eventos adversos. En el Anexo 6 se muestra la evaluación en detalle.

Tabla 6. Riesgo de sesgo del ECA EF-14 en la variable supervivencia (RoB-2)						
Estudios	Dominio 1: Derivado del proceso de aleatorización	Dominio 2: Debido a desviaciones de las intervenciones	Dominio 3: Datos de resultados faltantes	Dominio 4: En la medición del resultado	Dominio 5: En la selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo general
Stupp et al. (2017)	BAJO	BAJO	INCIERTO	BAJO INCIERTO ¹	BAJO	BAJO INCIERTO¹
¹ Riesgo bajo para las variables de supervivencia e incierto para calidad de vida y eventos adversos. Rob-2: The Risk of Bias-2.						

En la Tabla 7 se muestra el riesgo de sesgo de los 6 EOC y de forma detallada en el Anexo 7. El mayor riesgo, como en todos los EO, se debe a la ausencia de aleatorización y el consecuente riesgo de sesgo de equivalencia entre grupos, que se ha calificado como serio en 4 estudios y moderado en 2. En el resto de dimensiones se ha valorado riesgo bajo en la mayoría de los casos, salvo 3 estudios con riesgo moderado en la selección de participantes y uno con riesgo serio en datos perdidos.

Tabla 7. Riesgo de sesgo de los EOC incluidos (ROBINS-I)								
Estudios	Dominio 1: Derivado de variables confusoras	Dominio 2: Debido a selección de participantess	Dominio 3: Clasificación de las intervenciones	Dominio 4: Desviaciones del protocolo	Dominio 5: Datos perdidos	Dominio 6: Medidas de resultado	Dominio 7: Selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo general
Ballo et al. (2022)	Serio	Modera do	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Chen et al. (2022)	Modera do	Modera do	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Modera do
Liu et al. (2020)	Modera do	Modera do	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Modera do
Pandey et al. (2022)	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
She et al. (2022)	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio
Vymaza I et al. (2023)	Serio	Bajo	Bajo	Bajo	Serio	Bajo	Bajo	Serio
EOC: Estudio observacional controlado; ROBINS-I: Risk of Bias in non-randomizaed studies of interventions								

La calidad metodológica de los estudios no controlados se muestra en la Tabla 8. Tres estudios no incluyeron pacientes consecutivos y cuatro no incluyeron a todos los pacientes elegibles. La información clínica sobre los participantes no fue reportada de forma exhaustiva por 4 estudios

Tabla 8. Riesgo de sesgo de los EOnC incluidos (lista de verificación del Joanna Briggs Institute)

Dominio	Chen et al. (2022)	Krigers et al. (2022)	Nishikawa et al. (2023)	Palmer et al. (2021)	Shi et al. (2020)	Wang et al. (2024)
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Se midió la condición de una manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Sí	Sí	Sí	Parcial	Sí	Sí
3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición de todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	Sí	Sí	No	No	No	Sí
5. ¿La serie de casos tuvo una inclusión completa de participantes?	Sí	Sí	No	No	No	No
6. ¿Se informó claramente sobre los datos demográficos de los participantes en el estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se informó claramente la información clínica de los participantes?	Parcial	Sí	Parcial	No	No	Sí
8. ¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿Se informó claramente sobre la	No	No	No	No	No	No

Tabla 8. Riesgo de sesgo de los EOnC incluidos (lista de verificación del Joanna Briggs Institute)						
Dominio	Chen et al. (2022)	Krigers et al. (2022)	Nishikawa et al. (2023)	Palmer et al. (2021)	Shi et al. (2020)	Wang et al. (2024)
información demográfica de los sitios/clínicas que se presentaron?						
10. ¿Fue apropiado el análisis estadístico?	Sí	N.A.	Sí	Sí	Sí	Sí
Evaluación global	INCLUIR	INCLUIR	INCLUIR	INCLUIR	INCLUIR	INCLUIR
N.A. No aplicable						

IV.2.3. Efectividad y seguridad

IV.2.3.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

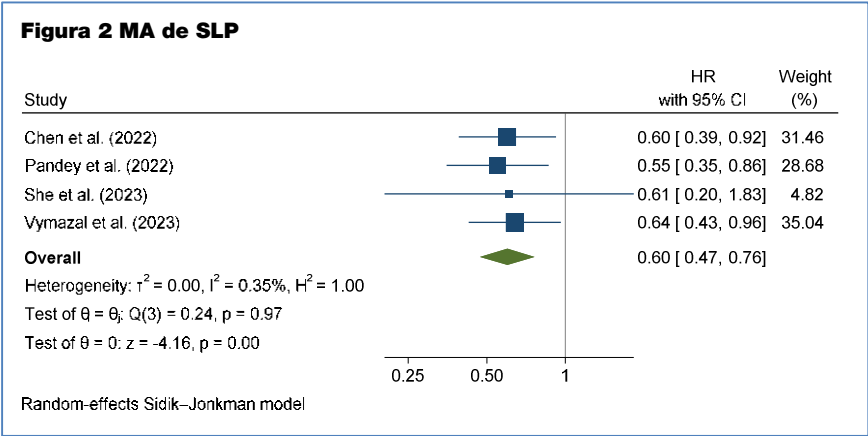
Los resultados de los estudios individuales se muestran en la Tabla 9. El ECA EF-14 [92] obtuvo medianas de SLP (a partir de la aleatorización) de 6.7 (TTFields) vs. 4.0 meses (control), efecto estadísticamente significativo (HR = 0.63, IC95%: 0.52, 0.76). La diferencia en la tasa de pacientes libres de progresión fue significativamente superior con TTFields a los 6 meses (56% vs. 37%, DR = 19%, IC95%: 15, 23). La diferencia también fue significativa al año (30% vs. 20%, DR = 10%, IC95%: 3, 17) pero no a los 2 años (14% vs. 10%, DR = 4%, IC95%: -1, 9) (cálculo propio en ambos casos).

Cuatro EOC ofrecieron datos sobre SLP [95,98,99,101]. Las medianas estuvieron entre 15.3 – 19.7 meses para los grupos de TTFields y 6.9 – 12.4 meses para los controles (Tabla 9). Todos obtuvieron una diferencia significativamente favorable a la intervención (She et al. (2023) [98] sólo en el modelo univariante).

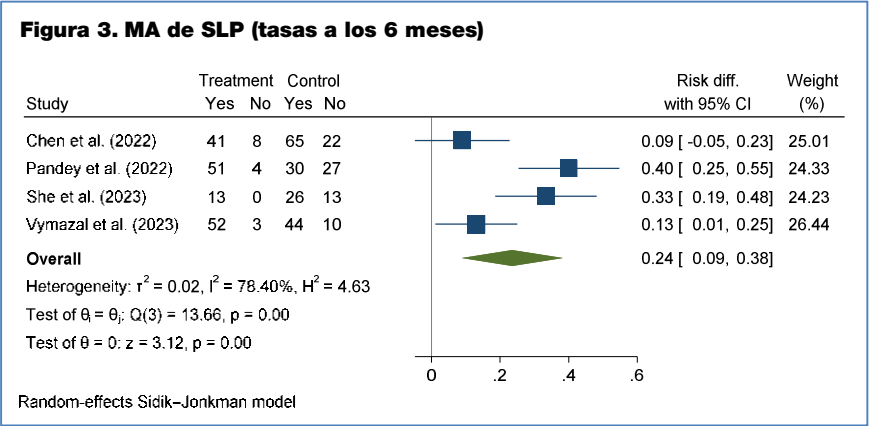
Tabla 9. Resultados de supervivencia libre de progresión				
	Mediana (meses) de SLP (IC95%)	Tasas de SLP (IC95%) ^a		
		6 meses	1 año	2 años
ECA				
Stupp et al. (2017)	GI: 6.7 (6.1, 8.1) GC: 4.0 (3.8, 4.4) HR = 0.63 (0.52, 0.76) p < 0.001	GI: 56% GC: 37% DR = 19% (15, 23) p < 0.001	GI: 30% GC: 20% DR = 10% (3, 17) p = 0.003	GI: 14% GC: 10% DR = 4% (-1, 9) p = 0.126
EOC				
Chen et al. (2022)	GI: 16 (9.6, 24.6) GC: 11 (9, 12) HR = 0.49 (0.33, 0.73) p < 0.001 PSM HR = 0.60 (0.39, 0.92) p < 0.001 IPTW HR = 0.35 (0.14 0.91) p = 0.031	GI: 84% GC: 75% DR = 9% (-5, 23) p = 0.203	GI: 58% GC: 37% DR = 20% (3, 37) p = 0.020	GI: 37% GC: 11% DR = 25% (10, 40) p = 0.001
Pandey et al. (2022)	GI: 15.8 GC: 6.9 HR = 0.55 (0.35, 0.86) p = 0.01	GI: 93% GC: 53% DR = 40% (25, 55) p < 0.001	GI: 59% GC: 30% DR = 28% (11, 46) p = 0.002	GI: 23% GI: 14% DR = 10% (-5, 24) p = 0.191
She et al. (2023)	GI: 15.3 (6.5, 24.1) GC: 10.6 (5.4, 15.8) p = 0.041 (modelo univariante) HR = 0.61 (0.20, 1.83) p = 0.375 (modelo multivariante)	GI: 100% GC: 66% DR = 33% (19, 48) p < 0.001	GI: 67.3% GC: 44.8% DR = 26% (-4, 55) p = 0.009	GI: 45% GI: 23% DR = 23% (-7, 53) p = 0.134

Tabla 9. Resultados de supervivencia libre de progresión				
	Mediana (meses) de SLP (IC95%)	Tasas de SLP (IC95%) ^a		
		6 meses	1 año	2 años
Vymazal et al. (2023)	GI: 19.75 GC: 12.45 HR = 0.64 (0.43, 0.96) p = 0.031	GI: 95% GC: 82% DR = 13% (1, 25) p = 0.032	GI: 65% GC: 50% DR = 15% (-3, 34) p = 0.098	GI: 37% GC: 24% DR = 11% (-6, 29) P = 0.199
Resultados significativos en negrita. ^a Cálculo propio salvo para Stupp et al. a los 6 meses. GC: Grupo control; GI: Grupo de intervención; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; IPTW: Inverse probability treatment weighting; PSM: Propensity score matching; SLP: Supervivencia libre de progresión				

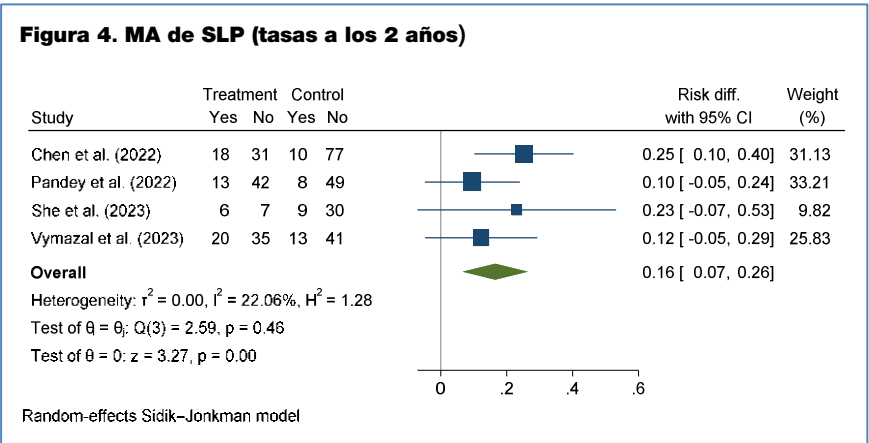
Se realizó un MA de los 4 estudios, introduciendo el resultado multivariante de She et al. (2023) [98] y el resultado obtenido con PSM en el estudio de Chen et al. (2022) [101]. Vymazal et al. (2023) [99] no ofrece los intervalos de confianza de la HR, que se calcularon a partir del p-valor. El resultado del MA fue significativamente favorable a TTFields (HR = 0.60, IC95%: 0.47, 0.76), con heterogeneidad baja y no significativa ($I^2 = 35\%$) (Figura 2). El modelo de efectos fijos obtuvo el mismo resultado, con $I^2 = 0\%$. Ningún estudio tuvo una influencia decisiva en el MA, y tras excluir cada uno de ellos el resultado se mantuvo significativo en todos los casos, con un rango de HR entre 0.58 (tras excluir a Vymazal et al. 2023 [99]) y 0.62 (tras excluir a Pandey et al. (2022) [95]).



La diferencia en la tasa de SLP a los 6 meses fue significativa en todos los estudios salvo en Chen et al. (2022) [68]. El MA de los 4 estudios ofreció un resultado significativamente favorable a la intervención, con alta heterogeneidad (91.3% vs. 69.6%; DR = 24%, IC95%: 9, 38; $I^2 = 78.4\%$) (Figura 3). La exclusión de cada estudio no afectó a la significación del efecto ni produjo en ningún caso una reducción sustancial de la heterogeneidad.



A los 2 años, el efecto global también fue significativamente favorable a TTFields, con una tasa del 33.1% vs. 16.9% (DR = 16%, IC95%: 7, 26; $I^2 = 22.1\%$) (Figura 4).



Análisis de subgrupos

El artículo de Stupp et al. (2017) [92] (EF-14) reporta que el efecto de la intervención fue significativo en todos los subgrupos evaluados, en función del sexo, edad (menor de 65 vs. 65 o más), región geográfica (EEUU vs. otras), tipo de resección (biopsia, parcial, total), puntuación en la escala de Karnofsky (90-100 vs. ≤ 80) y metilación del gen *MGMT*. No se ofrecen resultados numéricos.

IV.2.3.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

Los resultados de los estudios individuales se muestran en la Tabla 10. El ECA EF-14 [92] obtuvo medianas de supervivencia (a partir de la aleatorización) de 20.9 (TTFields) vs. 16.0 meses (control), efecto estadísticamente significativo (HR = 0.63, IC95%: 0.53, 0.76). La diferencia en la tasa de pacientes vivos fue significativamente superior con TTFields a los 2 años (DR = 12%, IC95%: 4, 18), 3 años (DR = 10%, IC95%: 3, 17), 4 años (DR = 12%, IC95%: 5-19) y 5 años (DR = 8%, IC95%: 2, 14).

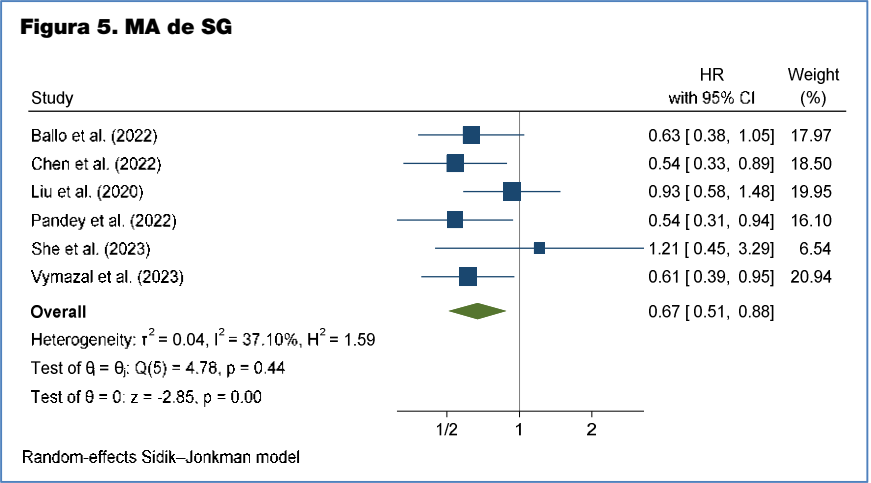
En los 6 EOC, las medianas de supervivencia estuvieron entre 15.0 - 31.5 meses para los grupos de TTFields y 15.0 - 24.8 meses para los controles Tabla 10). En la RS de Ballo et al. (2023) [38] se estimaron las medianas acumuladas: 22.6 meses (IC95%: 17.6, 41.2) para TTFields frente a 17.4 (IC95% CI 14.4, 21.6); así como las tasas acumuladas de supervivencia a los 2 años: 46.8% (IC95%: 33.8, 64.8) frente a 32.3% (IC95%: 22.5, 46.5), y a los 4 años: 22.7% (IC95%: 12.5, 41.4) frente a 8.0% (IC95%: 3.8-16.6). Todos los estudios obtuvieron valores de HR favorables a la intervención salvo She et al. (2023) [98].

Tabla 10. Resultados de supervivencia global (SG)					
	Mediana (meses) de SLP (IC95%)	Tasas de SLP (IC95%) ^a			
		6 meses	1 año	2 años	5 años
ECA					
Stupp et al. (2017)	GI: 20.9 (19.3, 22.7) GC: 16.0 (14.0, 18.4) HR = 0.63 (0.53, 0.76) p < 0.001	GI: 43% (39, 48) GC: 31% (25, 38) DR = 12% (4, 18) p < 0.001	GI: 26% (22, 31) GC: 16% (12, 23) DR = 10% (3, 17) p = 0.009	GI: 20% (16-25) GC: 8% (4, 14) DR = 12% (5, 19) p < 0.05	GI: 13% (9, 18) GC: 5% (2, 11) DR = 8% (2, 14) p = 0.004
EOC					
Ballo et al. (2022)	GI: 20.7 GC: 15.0 HR = 0.63 (0.38, 1.05) ^b p > 0.05	GI: 35% GC: 29% DR = 7% (-12, 27) p = 0.460	-	GI: 13% ^b GC: 0% ^a DR = 13% (5, 22) p = 0.002	-
Chen et al. (2022)	GI: 21.8 (17.4, NA) GC: 15.0 (13, 18) HR = 0.43 (0.38, 0.67) p < 0.001 PSM HR = 0.54 (0.33, 0.89) p < 0.001 IPTW HR = 0.19 (0.09 0.41) p < 0.001	GI: 49% GC: 20% DR = 29% (13, 46) p < 0.001	GI: 33% GC: 0% DR = 33% (20, 46) p < 0.001	-	-
Liu et al. (2020)	GI: 15 ^b GC: 15 ^b HR = 0.93 (0.58, 1.47) p = 0.741	GI: 21% GC: 28% DR = -7% (-24, 10) p = 0.440	GI: 13% GC: 8% DR = 6% (-7, 19) p = 0.350	GI: 6% GC: 5% DR = 1% (-8, 10) p = 0.836	-

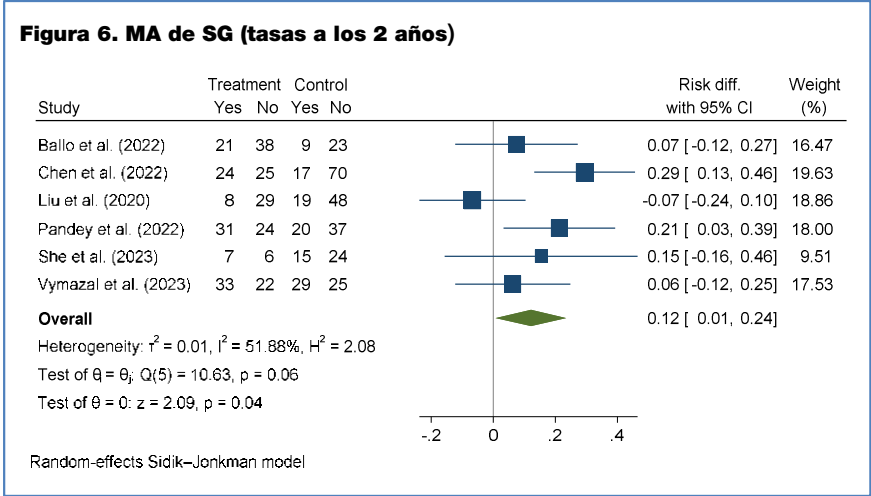
Tabla 10. Resultados de supervivencia global (SG)					
	Mediana (meses) de SLP (IC95%)	Tasas de SLP (IC95%) ^a			
		6 meses	1 año	2 años	5 años
Pandey et al. (2022)	GI: 25.5 GC: 18.8 HR = 0.54 (0.31, 0.94) p = 0.03	GI: 56% GC: 35% DR = 21% (3, 39) p = 0.021	GI: 34% GC: 21% DR = 13% (-3, 30) p = 0.107	GI: NA GC: 11%	-
She et al. (2022)	GI: 24.8 (6.8, 42.8) GC: 18.6 (1.4, 25.8) HR = 1.21 (0.45, 3.29) p = 0.709	GI: 54% GC: 38% DR = 15% (-16, 46) p = 0.332	GI: 42% GC: 20% DR = 18% (-11, 47) p = 0.230	GI: 42% GC: 20% DR = 18% (-11, 47) p = 0.230	-
Vymazal et al. (2023)	GI: 31.67 GC: 24.80 HR = 0.61 (0.39, 0.95) p = 0.029	GI: 61% GC: 53% DR = 7% (-12, 25) p = 0.506	GI: 48% GC: 28% DR = 20% (2, 37) p = 0.032	GI: 34% GC: 18% DR = 16% (0, 32) p = 0.054	GI: 24% GC: 12% DR = 12% (-1, 27) p = 0.080
Resultados significativos en negrita. ^a Cálculo propio, salvo Stupp et al. ^b Extraído de la revisión de Ballo et al. (2023). GC: Grupo control; GI: Grupo de intervención; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; IPTW: Inverse probability treatment weighting; NA: No alcanzado (todos los sujetos censurados antes de este punto temporal); PSM: Propensity score matching; SLP: Supervivencia libre de progresión					

El MA de los 6 EOC, incluyendo en el caso de Chen et al. (2022) [101] el valor obtenido tras aplicar PSM, se muestra en la Figura 5. El efecto fue significativamente favorable a la intervención (HR = 0.67, IC95%: 0.51, 0.88; I² = 37.1%). El modelo de efectos fijos obtuvo un resultado muy similar (HR = 0.66, IC95%: 0.54, 0.82; I² = 0%). Ningún estudio tuvo una influencia decisiva en el MA, y tras excluir cada uno de ellos el resultado se mantuvo significativo en todos los casos, con un rango de HR entre 0.62 (tras excluir a Liu et al. (2020) [96]) y 0.70 (tras excluir a Chen et al. (2022) [101]). Por último, se realizó un análisis de sensibilidad ante la posibilidad de que la HR = 1.21 del estudio de She et al. (2023) [71] resulte de una codificación inversa de la variable (pues el gráfico de la curva de SG muestra superioridad de TTFields). Al introducir el resultado inverso,

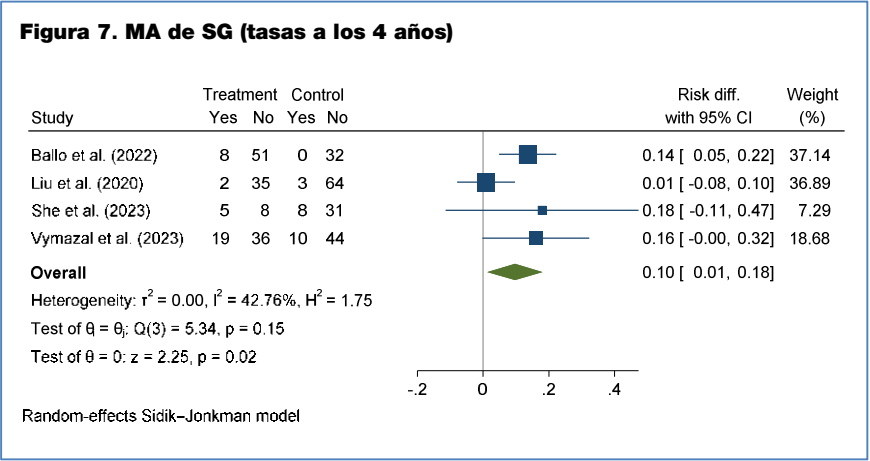
el resultado apenas varía (HR = 0.65, IC95%: 0.51, 0.83) y disminuye la heterogeneidad ($I^2 = 19.9\%$).



La diferencia en las tasas de SG a 2 años fue significativa, con un resultado favorable a TTFields, con heterogeneidad moderada (46.3% vs. 32.4%; DR = 12%, IC95%: 1, 24; $I^2 = 51.9\%$). Al excluir, respectivamente los estudios con mayor [101] y menor efecto [69] la heterogeneidad baja al 35.2% y 30.9%, respectivamente; en el primer caso el efecto pierde la significación (DR = 8%, IC95%: -3.4, 19) (Figura 6).



La diferencia en las tasas de SG a 4 años también fue significativamente favorable a TTFields, con heterogeneidad moderada (20.7% vs. 10.8%; DR = 10%, IC95%: 1, 18; $I^2 = 42.8\%$). Prácticamente toda la heterogeneidad es aportada por Liu et al. (2020) [69], que muestra el peor efecto; al excluirlo, el resultado es de DR = 14%, IC95%: 7, 22; $I^2 = 0.3\%$) (Figura 7).



Análisis de subgrupos

El estudio EF-14 obtuvo un efecto significativo de la intervención en todos los subgrupos evaluados, en función del sexo, edad (menor de 65 vs. 65 o más), región geográfica (EEUU vs. otras), tipo de resección (biopsia, parcial, total), puntuación en la escala de Karnofsky (90-100 vs. ≤ 80) y metilación del gen *MGMT*. Las diferencias entre subgrupos más relevantes, pero en ningún caso significativas, se observaron en la interacción con la edad (mayor efecto en 65 o más años: HR = 0.51, IC95%: 0.33, 0.77 frente a HR = 0.69, IC95%: 0.57, 0.85 en menores de 65), escala de Karnofsky (mayor efecto en puntuación ≤ 80 : HR = 0.58, IC95%: 0.45, 0.88 frente a HR = 0.70, IC95%: 0.56, 0.87) y tipo de resección: mayor efecto en biopsia (HR = 0.50, IC95%: 0.30, 0.84) y parcial (HR = 0.56, IC95%: 0.41, 0.77) que en la resección total (HR = 0.70, IC95%: 0.54, 0.91).

IV.2.3.3. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS)

Taphoorn et al. (2018) [102] reportan los resultados de CVRS obtenidos en el ECA EF-14. Se aplicaron los cuestionarios *European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) y el módulo sobre afectaciones cerebrales (QLQ-BN20). Se ofrece información sobre 9 subescalas de dichos instrumentos, evaluadas trimestralmente durante un año: salud general, salud física, funcionamiento cognitivo, de rol, social y emocional, prurito, dolor y debilidad en las piernas. La tasa de respuesta disminuyó considerablemente a lo largo del estudio: del 91.9% en línea base al 41.7% (de los pacientes vivos) a los 12 meses.

Tan solo se observaron diferencias significativas en prurito, con un peor resultado (mayores puntuaciones) en el grupo de TTFields ($p < 0.001$ para el modelo mixto de medidas repetidas) a los 3 meses (10.4 vs. -2.3, $p = 0.005$), 6 meses (8.1 vs -4.2, $p = 0.008$) y 9 meses (5.3 vs. -5.2, $p = 0.04$), pero no a los 12 (4.6 vs. -1.9, $p = 0.66$).

La supervivencia libre de empeoramiento (definido como deterioro de más de 10 puntos en CVRS, progresión, o muerte sin deterioro previo) fue mayor para el grupo de TTFields en salud general (HR = 0.73; IC95%: 0.60, 0.88), funcionamiento físico (HR = 0.73; IC95%: 0.60, 0.88), cognitivo (HR = 0.78; IC95%: 0.64, 0.94), emocional (HR = 0.75; IC95%: 0.62, 0.91), dolor (HR = 0.67; IC95%: 0.56, 0.81) y debilidad de las piernas (HR = 0.74; IC95%: 0.61, 0.89). Sin embargo, la mayoría de estos efectos se debieron a la superioridad de TTFields en SLP, pues cuando la progresión se elimina de la variable dependiente solo permaneció la diferencia significativa favorable a la intervención en dolor (HR = 0.65; IC95%: 0.48, 0.89) y, en el límite de la significación, debilidad en las piernas (HR = 0.71; IC95%: 0.51, 0.99), mientras que la picazón volvió a ser significativamente peor en el grupo de TTFields (HR = 1.85; IC95%: 1.33, 2.57).

Entre los EOC, solo She et al. (2023) [98] ofrece datos de CVRS (mismos cuestionarios que en el estudio EF-14), pero solo para el grupo de TTFields e incluyendo conjuntamente pacientes con GND y glioblastoma recurrente (13 en cada grupo). Dos pacientes mostraron deterioro en las puntuaciones (reducción > 10), 2 mejoraron (incremento > 10) y 22 permanecieron estables.

IV.2.3.4. EFECTO DE LA ADHERENCIA AL DISPOSITIVO/DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

El tiempo de uso de TTFields en cada estudio que ofreció datos se muestra en la tabla. En el ECA EF-14, el 59% de los participantes lo usó el 75% del tiempo o más durante los 6 primeros meses. Durante todo el estudio, aproximadamente un 33% lo usó menos del 70% del tiempo. En el resto de estudios que ofrecen datos, el tiempo mediano de uso estuvo por encima del 80% salvo en Pandey et al. (2022) [70] (60%). En Ballo et al. (2022) [67], un 32% lo usó más del 75% del tiempo (Tabla 11).

Tabla 11. Uso de TTFields en los grupos de intervención	
ECA	
Stupp et al. (2017)	Pacientes con 75% del tiempo o más (≥18 horas/día): - 75% los 3 primeros meses. - 59% los 6 primeros meses. - 66% lo usaron más del 70% del tiempo durante todo el estudio.
EOC	
Ballo et al. (2022)	El 32% lo usó el 75% del tiempo (≥18 horas/día) o más.
Chen et al. (2022)	Adherencia (mediana) 87%
Pandey et al. (2022)	Adherencia (mediana) 60%
She et al. (2023)	Adherencia (media) 91.9%
Vymazal et al. (2023)	Adherencia (mediana) 82% (36 pacientes que no habían participado en ensayos previos)
EOnC	
Wang et al. (2024)	El 87.8% lo usó el 80% del tiempo o más. Adherencia (mediana) 90%

Toms et al. (2019) [66] ofrecen los resultados del ECA EF-14 en función del tiempo de uso del dispositivo. Se observó que una adherencia del 50-60% del tiempo es el umbral mínimo para lograr una extensión en SPL (HR = 0.70, IC95%: 0.47, 1.05) y SG (HR = 0.67, IC95%: 0.45, 0.99). El efecto fue progresivamente mayor con mayores niveles de uso; la mediana de SLP en pacientes con más de un 90% de uso fue de 8.2

meses (vs. 4.0 en el control; HR = 0.54, IC95%: 0.37, 0.79), y la de SG fue de 24.9 meses (vs. 16.0 en el control, HR = 0.52, IC95%: 0.35, 0.79). A los 5 años de seguimiento, la tasa de supervivencia en dicho grupo fue del 29.3% frente al 4.5% en el control. En el grupo de TTFields, un uso igual o mayor al 75% se relacionó significativamente con una mayor SG (HR = 0.78, $p = 0.031$) independientemente del resto de predictores sociodemográficos y clínicos.

En los EOC, Ballo et al. (2022) [94] obtuvieron medianas de SG de 28 meses en el grupo con 75% o más de uso, 20 en el de menos del 75% y 15 en el grupo control ($p = 0.05$ en el modelo multivariante). En Pandey et al. (2022) [95] los pacientes con un uso mayor al 50% mostraron mayor SLP (12.6 vs. 6.9 meses, HR = 0.54, IC95%: 0.32, 0.93) y SG (18.8 vs. NA, HR = 0.26, IC95%: 0.10, 0.65) frente al control. Con un 75% o más de uso, las diferencias fueron de 16.8 vs. 6.9 meses para SPL (HR = 0.59, IC95%: 0.25, 0.39) y 16.8 vs. 18.8 meses para SG (HR = 0.43, IC95%: 0.10, 1.81). Vymazal et al. (2023) [99] informan que los 7 pacientes con uso del 60% o menos mostraron una SLP significativamente menor que los pacientes con un uso mayor (7.95 vs. 18.16 meses, $p = 0.036$).

En cuanto a los EOnC, Wang et al. (2024) [78] observaron un efecto significativo de un periodo de uso más prolongado (>2 meses vs. ≤ 2 meses) sobre la SLP (HR = 0.039, IC95%: 0.004, 0.344) y SG (HR = 0.00, IC95%: 0.00, 0.313), así como una mejor SG para aquellos con un promedio de uso diario $\geq 80\%$ del tiempo (HR = 0.30, IC95%: 0.11, 0.32).

En Nishikawa et al. (2023) [103] la diferencia en la tasa de SG a los 2 años fue mayor en el grupo con uso $\geq 75\%$, pero la diferencia no alcanzó la significación (65.8% vs. 46.4%, $p = 0.135$). Por último, Palmer et al. (2021) obtuvieron una asociación significativa entre la duración del tratamiento con TTFields y una mejor puntuación en salud general (escala visual analógica del cuestionario EuroQol-5D-5L) ($B = 0.15$, $p = 0.039$; cuando la duración del tratamiento se introdujo en escala logarítmica el p -valor fue de 0.057).

IV.2.3.5. SEGURIDAD

En el ECA EF-14 reporta las tasas de pacientes con al menos un EA grave (grado 3-4). No hubo diferencias significativas en la tasa global (TTFields: 48% vs. Control: 44%, $p = 0.58$). Para algunos EA se observó una mayor tasa en el grupo de intervención, pero estas diferencias desaparecieron cuando se ajustó por la duración del tratamiento con TZM (pues esta fue mayor en el grupo de TTFields debido a la mayor SLP), salvo en el caso de los EA cutáneos en la zona de estimulación, que siguieron siendo más

frecuentes en el grupo de intervención (52% leve/moderados y 2% graves).

El informe de la CADTH [62] reporta los EA totales (96% vs. 91%) y graves; aunque no define estos últimos, parece referirse a los de grado 4 (amenaza para la vida: 34% vs 31%, diferencia no significativa). Dos pacientes en el grupo de TTFields y uno en el control fallecieron por EA grave.

El tiempo hasta mostrar un declive sostenido en función cognitiva general (6 puntos en el *Mini-Mental State Examination*, MMSE) fue significativamente mayor con TTFields (16.7 vs. 14.2 meses, HR = 0.79; IC95%, 0.66, 0.95; p = 0.01), así como el tiempo hasta un declive sostenido en funcionalidad (10 puntos en la escala de Karnofsky): 5.5 vs. 3.9 meses; HR = 0.80; IC95%: 0.67, 0.95; p = 0.009).

La mayor evidencia observacional procede del estudio de Shi et al. (2020) [104], que analiza un registro post-comercialización con 5887 pacientes con GND. Un 51% padecieron al menos un EA posiblemente relacionado con el dispositivo, siendo el más frecuente las reacciones cutáneas locales (38%), seguidos de sensación eléctrica (11%) y de calor (11%), dolor de cabeza (7%), dolor (5%), fatiga (4%) e incomodidad (2%). Las tasas de otros eventos (e.g., infecciones, gastrointestinales, psiquiátricos, del sistemas nervioso, inmune, musculoesquelético, vascular) fueron inferiores al 1% en todos los casos, así como los eventos graves.

Cuatro estudios observacionales pequeños también ofrecieron datos de seguridad. En Nishikawa et al. (2023), todos los EA relacionados con el dispositivo fueron de carácter cutáneo e intensidad leve/moderada (60%, dermatitis en el 25%). Chen et al. (2022) [101] evaluaron solamente efectos cutáneos en 13 pacientes con al menos un mes de uso. Seis pacientes (46.1%) desarrollaron hiperhidrosis, 8 (61.5%) erupciones cutáneas, 2 (15.4%) erosiones o úlceras, y 2 (15.4%) xerosis o prurito, todos de carácter leve o moderado. En el EOC de She et al. 2023 [98] se ofrecen los datos conjuntamente para pacientes con GND y recurrente, observándose 21 casos (80%) de EA cutáneos (e.g., dermatitis, úlceras), solo uno de ellos considerado severo. Finalmente, Krigers et al. (2022) [74] comentan que no hubo EA graves durante todo el seguimiento, pero no dan información sobre otros efectos.

IV.2.4. Calidad de la evidencia de efectividad y seguridad

En la Tabla 12 se muestra la calidad de la evidencia representada por el ECA EF-14. Para las variables de supervivencia, se ha valorado como de calidad alta. En el caso de la CVRS, se ha penalizado con un punto por riesgo de sesgo e imprecisión (calidad baja). En el caso de los eventos adversos, el intervalo de confianza obtenido en el EF-14 superó ligeramente la DR de 10% establecida como umbral de significación clínica (12.3%), por lo que puede considerarse en el límite baja-moderada; junto a los resultados del estudio observacional de Shi et al. [95] se ha considerado la evidencia global de seguridad como moderada.

Tabla 12. Calidad de la evidencia sobre TTFields (ECA EF-14)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TTFields	Control	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia libre de progresión												
1	ECA	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	466	229	HR 0.63 (0.53, 0.76)	Dif de medianas 2.7 meses	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (tasas a 6 meses)												
1	ECA	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	247/466 (53%)	85/229 (37%)	RR 1.43 (1.18, 1.72)	159 más de cada 1000 (de 82 más a 236 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (tasas a 2 años)												
1	ECA	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	65/466 (14%)	23/229 (10%)	RR 1.39 (0.89, 2.17)	39 más de cada 1000 (de 11 menos a 89 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Tabla 12. Calidad de la evidencia sobre TTFields (ECA EF-14)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TTFields	Control	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Supervivencia global												
1	ECA	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	466	229	HR 0.63 (0.53, 0.76)	Dif de medianas 4.9 meses	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia global (tasas a 2 años)												
1	ECA	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	200/466 (43%)	71/229 (31%)	RR 1.38 (1.11, 1.72)	119 más de cada 1000 (de 44 más a 194 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia global (tasas a 4 años)												
1	ECA	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	93/466 (20%)	18/229 (8%)	RR 2.54 (1.57, 4.10)	121 más de cada 1000 (de 71 más a 171 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Supervivencia global (tasas a 5 años)												
1	ECA	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	61/466 (13%)	11/229 (5%)	RR 2.72 (1.46, 5.08)	83 más de cada 1000 (de 42 más a 124 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Tabla 12. Calidad de la evidencia sobre TTFields (ECA EF-14)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TTFields	Control	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Calidad de vida relacionada con la salud												
1	ECA	serio ^a	-	no es serio	serio ^b	-	437 (LB) 139 (12m)	202 (LB) 58 (12m)	No hubo diferencias significativas en ninguna dimensión salvo prurito, con un peor resultado para TTFields.		⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Eventos adversos de grado 3-4 (Nº de participantes con uno o más)												
1	ECA	serio	-	no es serio	serio ^d	-	218/456 (48%)	94/216 (44%)	RR 1.10 (0.92, 1.31)	43 más de cada 1000 (de 38 menos a 123 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
1	EOnC	no es serio	-	no es serio	no es serio	-	5887		51% padecieron eventos no graves posiblemente relacionados con el dispositivo. Menos del 1% padecieron eventos graves, no relacionados con el dispositivo.			

^a Riesgo incierto sobre desviaciones de la intervención, alto número de pérdidas, medida auto-informada en estudio no cegado.

^b Menos de 400 participantes a partir de 6 meses.

^c El intervalo de confianza de la DR cruza el umbral del 10% en contra de la intervención.

DR: Diferencia de riesgo; **ECA:** Ensayo controlado aleatorizado; **IC:** Intervalo de confianza; **LB:** línea base; **m:** meses; **RR:** Riesgo relativo.

IV.3. Revisión sistemática de evaluaciones económicas

IV.3.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

Se incluyeron 6 estudios sobre el coste-efectividad de los TTFields [62,87–91].

IV.3.2. Características y calidad de los estudios incluidos

Las principales características de los 6 estudios incluidos se muestran en la Tabla 13. La calidad metodológica es, en general, moderada (Tabla 14).

Dos estudios fueron realizados en Francia, dos en América (EEUU., Canadá), el más reciente de los publicados en China, y finalmente un estudio realizado para España. Cuatro de los estudios son artículos publicados en revistas científicas; uno de los cinco estudios es un informe de ETS realizado por la agencia canadiense CADTH, que incluye la evaluación económica realizada por la industria. Esta evaluación ha sido revisada, evaluada críticamente y ha dado lugar a un reanálisis por parte del CADTH. El estudio español no está publicado y fue aportado por la industria por correo electrónico [91]. Las evaluaciones económicas comparaban la combinación de TTFields y TMZ frente a TMZ en pacientes con GND. Cinco de los estudios utilizaban como referencia clave de efectividad el ensayo EF-14 [105]; el estudio realizado en China por su parte utilizó datos retrospectivos locales. En todos los casos se trata de modelos matemáticos que representan el transcurso de la enfermedad para toda la vida del paciente o un mínimo de 15 años. Cinco de los seis estudios utilizaron un tipo de modelo, denominado *partitioned survival models*, que es muy utilizado en la evaluación de medicamentos contra el cáncer y donde la proporción de pacientes en cada estado de salud se calcula mediante una ecuación de supervivencia, en lugar de una probabilidad de transición como en los modelos de Markov [106]. Todos los estudios evaluaron AVG y/o AVAC como medida de resultado. Las perspectivas asumidas para el análisis se definen de distinta manera; ningún estudio incluyó los costes por pérdidas de productividad, únicamente costes directos sanitarios.

La EE realizada para España por una consultora para el fabricante de la tecnología (Novocure Spain S.L.) fue compartida por esta industria mediante un informe que no se encuentra publicado y por tanto no ha pasado revisión externa [91]. Fue incluido en la revisión al cumplir criterios de inclusión y tratado como cualquier otra publicación incluida. Se trata de un *partitioned survival model* que representa toda la vida del paciente con glioma de grado 4 de reciente diagnóstico, similar al informado, por ejemplo, por Guzauskas et al. (2019) [89]. La perspectiva adoptada fue la del SNS por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios.

La calidad metodológica es aceptable, aunque no se informa de métodos y resultados siguiendo CHEERS [107], por lo que en ocasiones es dificultoso ubicar la información relevante, y solo se realiza análisis de sensibilidad de tipo determinístico sobre un parámetro, el coste mensual de la tecnología evaluada.

Tabla 13. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio (1º autor, año)	País	Población	Intervención y comparador	Diseño	Medida de resultado	Perspectiva declarada*	Horizonte y descuento	Moneda y año	Umbral
Bernard-Arnoux et al. (2016)	Francia	Características de pacientes incluidos en el ensayo EF-14	TTFields + cuidados estándar** vs Cuidados estándar** + radio-quimioterapia	Markov	AVG	Seguro de salud francés	Toda la vida 4%	Euro, 2014	100 000 €/AVG
CADTH (2024)	Canadá	Adultos con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico	TTFields + TMZ vs TMZ	<i>Partitioned survival model</i>	AVG, AVAC	Pagador público	Toda la vida (30 años) 1.5%	CAD, año no indicado	50 000 -100 000 \$/AVAC
Connock et al. (2019)	Francia	Características de pacientes incluidos en el ensayo EF-14	TTFields + TMZ vs TMZ	<i>Partitioned survival model</i>	AVG	Seguro de salud francés	20 años 4%	Euro, 2017	100 000 €/AVG
Guzauskas et al. (2019)	EE. UU.	Glioblastoma de reciente diagnóstico	TTFields + TMZ vs TMZ	<i>Partitioned survival model</i>	AVG, AVAC	Pagador	Toda la vida 3%	USD, año probable 2017	100 000 -300 000 \$/AVAC
Xiang et al. (2024)	China	Glioblastoma de reciente diagnóstico	TTFields + TMZ vs TMZ	<i>Partitioned survival model</i>	AVAC	Sistema sanitario	15 años 5%	USD y CNY, 2022	3 x PIB per cápita de China: 242 928 CNY (37 655 USD)
Novocure Spain S.L. (2024) (dossier no publicado)***	España	Glioma de grado 4 de reciente diagnóstico	TTFields + TMZ vs TMZ	<i>Partitioned survival model</i>	AVG, AVAC	Sistema Nacional de Salud	Toda la vida 3%	Euros, año probable 2023	Varios

* Todos los estudios incluyen únicamente costes directos sanitarios.

** Incluye TMZ fundamentalmente.

*** Única evaluación económica realizada para España.

Notas: Las características básicas de los pacientes incluidos en el ensayo EF-14 son: diagnóstico nuevo de astrocitoma de grado IV, puntuación ≥70 en la escala de Karnofsky.

AVAC: Años de vida ajustado por calidad; **AVG:** Años de vida ganados; **CAD:** Dólar canadiense; **CNY:** Yuan chino; **PIB:** Producto interior bruto; **RCEI:** Razón de coste-efectividad incremental; **TMZ:** Temozolomida; **USD:** Dólar de EE. UU.

Tabla 14. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Preguntas	Bernard-Arnoux et al. (2016)	CADTH (2024)	Connock et al. (2019)	Guzauskas et al. (2019)	Xiang et al. (2024)	Novocure Spain S.L. (2024) (dosier no publicado)*
1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	Sí	Sí	Sí	Sí	P	Sí
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas?	Sí	Sí	P	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	Sí	Sí	Sí	P	P	Sí
7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	Sí	Sí	P	Sí	Sí	P
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio todos los temas de interés para los usuarios?	P	P	P	P	P	P

Tabla 14. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Preguntas	Bernard- Arnoux et al. (2016)	CADTH (2024)	Connock et al. (2019)	Guzauskas et al. (2019)	Xiang et al. (2024)	Novocure Spain S.L. (2024) (dosier no publicado)*
-----------	-------------------------------------	-----------------	--------------------------	----------------------------	------------------------	--

*Única evaluación económica realizada para España. La calidad ha sido valorada a partir del informe aportado por la industria (Novocure Spain S.L.). No se ha valorado ni validado el modelo en formato Excel aportado por la industria.

Valoración: No: No cumple; P: Cumple parcialmente; Si: Sí cumple; NA: No aplica.

Fuente: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos (2ª edición); 2001

IV.3.3. Resultados de los estudios incluidos

Los resultados de las EE incluidas pueden consultarse en la Tabla 15. Todos los estudios encuentran que TTFields + TMZ es más costoso y efectivo que solo administrar TMZ.

Las RCEI son muy elevadas ($> 100\,000$ € por AVG o AVAC) en cinco de los seis estudios debido la importante diferencia en términos de costes entre alternativas (coste incremental superior a $150\,000$ € en la mayoría de los estudios) en comparación con la pequeña ganancia en AVG o AVAC (1.26 AVG o 0.96 AVAC como máximo son obtenidos en el estudio español).

En un quinto estudio, realizado en China, se estimó una RCEI sustancialmente distinta de las anteriores y equivalente a $35\,900$ €/AVAC en euros de España de 2024 ($157\,979$ yuanes chinos por AVAC en el artículo original). Esta ratio se debe a que estiman una diferencia notable entre alternativas en efectos (2.46 AVAC) y una diferencia de costes ($70\,827$ € en euros de 2024) muy inferior a las estimadas en los otros estudios. Estas diferencias favorables a los TTFields se deben a valores de parámetros favorables a TTFields y no favorables al comparador, en comparación con los valores utilizados en los otros estudios de coste-efectividad, en concreto: mayores tasas de supervivencia global de TTFields y menores para el comparador, mayor utilidad del estado progresión libre de enfermedad, menor coste unitario de los TTFields en comparación con los otros estudios incluidos.

En el estudio español se estimó una diferencia de costes entre TTFields + TMZ y solo TMZ de $146\,624$ € y una diferencia de efectos de 1.26 AVG o 0.96 AVAC. Esto resulta en una RCEI informada por la industria de $152\,273$ €/AVAC. Estas estimaciones se corresponden con un coste mensual de Optune® de $16\,000$ € y un uso de la tecnología correspondiente con el uso medio observado. Si el coste mensual de Optune® fuera, por ejemplo, alrededor de un 40% menor, la RCEI en términos de € por AVAC podría situarse ligeramente por debajo de $100\,000$ €/AVAC. Si además de este coste reducido, la adherencia diaria fuera superior al 90%, entonces la RCEI podría ser inferior a $50\,000$ €/AVAC.

Tabla 15. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio (1º autor, año)	Intervención evaluada: TTFields + TMZ		Comparador: TMZ		Diferencia		RCEI informada en moneda original	RCEI en Euros de España de 2024**
	Coste	Efecto	Coste	Efecto	Coste	Efecto		
Bernard- Arnoux et al. (2016)	243 141 €*	NA	57 665 €*	NA	180 431 €	0.3 AVG	596 411 €/AVG	592 665 €/AVG
CADTH (2024)	395 336 \$	1.92 AVAC	58 435 \$	1.54 \$	336 902 \$	0.37 AVAC	899 470 \$/AVAC	475 839 €/AVAC
Connock et al. (2019)	326 543 €	2.35 AVG	67 848 €	1.84 AVG	258 695 €	0.507 AVG	510 273 €/AVG	496 110 €/AVG
Guzauskas et al. (2019)	231 620 \$	3.34 AVG 2.57 AVAC	42 983 \$	2.09 AVG 1.61 AVAC	188 637 \$	1.25 AVG 0.96 AVAC	150 452 \$/AVG 197 336 \$/AVAC	120167 €/AVG 157614 €/AVAC
Xiang et al. (2024)	506 304 yuanes	3.57 AVAC	116 978 yuanes	1.1 AVAC	389 326 yuanes	2.46 AVAC	157 979 yuanes/AVAC	35 900 €/AVAC
Novocure Spain S.L. (2024) (dosier no publicado)***	181 892 €	3.36 AVG 2.58 AVAC	35 268 €	2.09 AVG 1.62 AVAC	146 624 €	1.26 AVG 0.96 AVAC	116 060 €/AVG 152 273 €/AVAC	120 368 €/AVG 157 925 €/AVAC

*Los costes de cada alternativa solo se informan sin la aplicación del descuento y, por tanto, así se recogen aquí.
**Las ratios originales fueron convertidas a euros de España de 2024 utilizando el CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v. 1.7 (<https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>)
***Única evaluación económica realizada para España.

AVAC: Años de vida ajustado por calidad; **RCEI:** Razón de coste-efectividad incremental; **TMZ:** Temozolomida

IV. 4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

IV.4.1. Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 16. Tres son revisiones narrativas [62,85,86], 4 estudios observacionales (con cuestionarios y uso retrospectivo de registros) [81–84] y 2 utilizaron técnicas cualitativas (panel de discusión y entrevistas) [79,80]. Cabe destacar que 6 de los estudios tienen conflictos de interés al haber sido financiado o realizado por la empresa productora de la tecnología. En el Anexo 8 se muestra la evaluación de la calidad metodológica. No se identificaron documentos que trataran sobre aspectos legales o ambientales relacionados con el dispositivo.

Tabla 16. Características de los estudios incluidos

1er autor, año	Objetivo	Diseño del estudio	Población/ Muestra	Contexto del estudio	Hallazgos principales	Conflictos de interés
CADTH 2024	Identificar y describir las consideraciones éticas relacionadas con el uso de TTFields	Revisión Narrativa	Pacientes con glioblastoma supratentorial de nuevo diagnóstico, tras cirugía de reducción máxima y finalización de la radioterapia junto con la quimioterapia de mantenimiento estándar	Informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la agencia de Canadá	Aceptabilidad Necesidades educativas Necesidades de comunicación para toma de decisiones y consentimiento informado	No se declaran conflictos de interés.
Chang et al. (2017)	Analizar las implicaciones para la enfermería de los TTFields	Revisión Narrativa	N/A	La autora ejerce la enfermería en EEUU	Descripción de las barreras para la adherencia Necesidad de asistencia del fabricante Papel de la enfermería en el uso de los TTFields	La autora declara no tener conflictos de interés
Gatson et al. (2021)	Proponer guías para el uso de TTFields durante la pandemia de COVID	Panel de discusión	Expertos: 7 neuro-oncólogos, un epidemiólogo, un radio-oncólogo	Internacional (participantes estadounidenses y europeos)	Necesidad de asistencia del fabricante Uso durante pandemia de COVID	El panel de discusión fue organizado y financiado por Novocure, el fabricante del TTF

Tabla 16. Características de los estudios incluidos

Kinzel et al. (2019)	Comparar la experiencia de pacientes en dos versiones del dispositivo de TTFields	Estudio observacional con cuestionarios	10 pacientes con glioblastoma tanto recién diagnosticados como recurrentes	No se especifica	La segunda versión del dispositivo es más manejable y con mayor portabilidad.	Los autores son empleados de Novocure, el fabricante de TTFields
Kumthekar et al. (2024)	Analizar las percepciones de clínicos y pacientes sobre el TTFields	Entrevistas	40 pacientes con glioblastoma 9 clínicos que prescriben TTFields	Hospital terciario universitario en EEUU	Existe variabilidad en la aceptabilidad del dispositivo de TTFields por parte de los pacientes y clínicos.	Estudio financiado por Novocure, el fabricante del TTFields
Lacouture et al. (2014)	Comprender el uso del dispositivo, sus efectos no deseados y el manejo de estos	Revisión Narrativa	N/A	N/A	Efectos no deseados principales Prevención y manejo de los efectos no deseados dermatológicos Papel de la enfermería y cuidadores	Los autores son empleados, consultores o consejeros de Novocure, el fabricante de TTFields
Lassman et al. (2020)	Determinar el uso del TTFields y las actitudes de los clínicos hacia el dispositivo	Estudio de uso retrospectivo de TTFields en práctica clínica Cuestionarios	74 pacientes nuevo diagnóstico 30 oncólogos	Uso: Programas de neuro-oncología en Heidelberg (Alemania) y Nueva York (EEUU) Cuestionario: cumplimentado en sesión de American Society of Clinical Oncology titulada: "Controversias clínicas:	Porcentaje de pacientes con glioblastoma que utilizaron TTFields Aceptabilidad del TTFields por parte de oncólogos	Los autores declaran conflictos de interés incluida financiación por Novocure

Tabla 16. Características de los estudios incluidos

				¿Necesitamos más datos sobre los campos de tratamiento de tumores para glioblastoma?		
Onken et al. (2018)	Estudiar la aceptación y grado de uso de TTFields	Estudio observacional con revisión registros clínicos	30 pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico	Centro certificado para el uso de TTFields en Alemania	Porcentaje de pacientes con glioblastoma que utilizaron TTFields Tiempo medio de uso del dispositivo	Novocure proporcionó los datos de adherencia y ayudó con la redacción del dispositivo
Onken et al. (2019)	Analizar el impacto de los TTFields en la calidad de vida de los pacientes	Estudio observacional con cuestionarios de calidad de vida y de impacto de uso de TTFields	30 pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico	Dos centros sanitarios	Impacto de los TTFields en distintos aspectos de la vida cotidiana Impacto en la salud mental Tiempo de adaptación al dispositivo Barreras y facilitadores del uso del dispositivo	Los autores declaran no tener conflictos de interés

IV.4.2. Resultados

Las personas con GBM se enfrentan a una enfermedad progresiva sin cura. A medida que la enfermedad avanza aumentan las dificultades para mantener su autonomía, viendo afectada su capacidad para realizar actividades cotidianas, el habla y algunas de sus funciones cognitivas. El tratamiento habitual del glioblastoma de nuevo diagnóstico conlleva una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo que supone un proceso agresivo y exigente. A medida que progresa la enfermedad las personas con glioblastoma aumentan su dependencia de sus cuidadores. De este modo aumenta también la carga física, psicológica y económica para quienes les asisten [62]. El dispositivo aquí analizado no sustituye estos tratamientos, sino que lo complementa con el objetivo de alargar la vida. Por ello debe considerarse que el uso de Optune® suma su impacto al de la enfermedad y los tratamientos habituales.

La incorporación de Optune® en el ámbito del SNS plantea desafíos que deben ser considerados para una implementación efectiva y equitativa.

IV.4.2.1. USO DEL DISPOSITIVO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Un estudio retrospectivo sobre el uso de este dispositivo en la práctica clínica real muestra que entre 2015 y 2019, solo entre el 3 y 7% y 16% de las personas con GND utilizaron el dispositivo en las clínicas estudiadas en Alemania y EEUU respectivamente, aunque no analiza las causas [81]. Sin embargo, en otro centro sanitario en Alemania certificado para el uso de TTFields y que cuenta con protocolo específico muestra que es utilizado por el 73% de las personas con GND [84]. En este centro la media de tratamiento fue de 7.2 meses para GND [84].

IV.4.2.2. ACEPTABILIDAD

Tanto el ensayo EF-14 como los estudios observacionales incluidos en la evaluación de efectividad mostraron altas tasas de uso. Los pacientes que aceptan utilizar TTFields tienen la percepción de que este es eficaz y prolonga la vida. Además, señalan que les permite ser activos frente al tumor [79,83]. Por ello, la mayoría de los pacientes que han utilizado Optune® lo recomendarían [62]. La recomendación médica aparece como un factor central para decidirse a utilizar TTFields [79,83]. Las principales razones de los pacientes para rechazar el TTFields fue la necesidad de

raparse la cabeza cada 3 días y la visibilidad del cáncer que el dispositivo supone (especialmente en contextos laborales) [79,85].

En los estudios incluidos, la principal carga percibida por los usuarios de TTFields es la necesidad de cambiar los transductores cada 2-4 días. Alarmas, calor, reacciones cutáneas como ampollas o picores, problemas para dormir o ducharse e incomodidad al tener que cargar el dispositivo también son mencionados como dificultades [79,83]. Un 10% de los pacientes además mencionaba depresión y nerviosismo como efecto adverso. Estas dificultades llevan a los pacientes a realizar pausas en el tratamiento. [83]. El manejo y portabilidad del dispositivo mejora en la segunda versión del TTFields que es más ligera y fácil de usar, genera menos ruidos y alarmas [82] y previsiblemente menos reacciones cutáneas debido a los nuevos transductores realizados con polímero flexible.

Los profesionales sanitarios señalan que es necesario presentar las cargas y beneficios del TTFields que puede suponer para cada paciente teniendo en cuenta su efectividad, el impacto en la calidad de vida y dependiendo de su edad, fragilidad o deseo de recibir tratamiento. Algunos profesionales sanitarios señalan que los TTFields no son apropiados para los pacientes de mayor edad o con menor salud general [79]. Una encuesta a 30 oncólogos muestra que el 60% estaba convencido de que la TTFields prolonga la supervivencia en GND, con un 30% indeciso y un 7% no convencido. De los que no estaban convencidos, el 67% se preocupaba por la falta de un dispositivo placebo en el diseño del ensayo o por posibles resultados espurios. Algunos profesionales no recomiendan el dispositivo puesto que consideran que supone deterioro de la calidad de vida. El 43% mencionó barreras significativas para su uso, especialmente relacionadas con las preferencias de los pacientes, la conveniencia y el cumplimiento del tratamiento (40%). Datos positivos de otros ensayos en cáncer cerebral u otros tipos de cáncer fueron vistos como el principal factor (43%) para aumentar el uso de la TTFields en glioblastoma [81].

Según un estudio, los pacientes que utilizan el dispositivo pasan por un periodo de adaptación (24 días de media, 14 mediana, y rango entre 0 y 90 días) en el que decrece su calidad de vida. Este primer mes supone restricciones importantes en la vida cotidiana para el 71% de los afectados. La calidad de vida se normaliza en el 90 % de los casos tras el segundo mes de uso [83]. Sin embargo, el reporte de la calidad de vida en el seguimiento a un año en los ensayos clínicos de TTFields es muy limitado [62], dado que el avance de la enfermedad dificulta informar sobre la calidad de vida.

IV.4.2.3. EQUIDAD

Según el informe canadiense identificado [62], algunos determinantes sociales, como la situación económica, la geografía, el idioma o la cultura, pueden suponer barreras de acceso e impactar en la adherencia al tratamiento y su eficacia. Sin embargo, no es previsible que estos factores sean relevantes en el contexto español, con un sistema público de salud altamente inclusivo.

IV.4.2.4. FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN

Para implementar el uso de Optune® en el SNS, es fundamental considerar las necesidades formativas al inicio del tratamiento, asegurar una comunicación efectiva que facilite una toma de decisiones informada y abordar las necesidades organizativas para prevenir y gestionar adecuadamente los efectos secundarios.

El dispositivo Optune® es un dispositivo autoadministrado que requiere un grado importante de automanejo, lo que implica necesidades educativas para pacientes y cuidadores especialmente en el momento inicial del tratamiento [62]. En otros países, el apoyo de la empresa productora de TTFields es esencial durante el proceso de aprendizaje, ya que es esta la responsable de formar a los pacientes en el uso de la tecnología. Las visitas iniciales de técnicos especialistas en TTFields son críticas para su uso correcto, ya que enseñan a los pacientes como operar el dispositivo, colocar los transductores, reemplazar el equipo cuando es necesario, los cambios y recargas de las baterías y el manejo de las alarmas. Una primera visita de capacitación se complementa con visitas mensuales de apoyo para el seguimiento del uso apropiado del dispositivo [80,82,85].

Un análisis de aspectos éticos realizado por la agencia canadiense CADTH señala que los médicos deben comunicar claramente que el dispositivo no sólo no reduce las cargas del tratamiento con quimioterapia, sino que supondrá cargas adicionales (incluyendo afeitarse frecuentemente el cuero cabelludo, usar el dispositivo durante al menos 12 horas al día y controlar cualquier deterioro de la piel que pueda ocurrir) incluso a medida que la enfermedad progrese. El análisis de CADTH subraya la importancia de gestionar adecuadamente las expectativas durante las conversaciones sobre consentimiento para apoyar la toma de decisiones informadas y el respeto por la autonomía. Esto implica, por un lado, evitar la generación de falsas esperanzas de curación y, por otro,

mentar todas las opciones de atención disponibles, incluidos cuidados paliativos que a menudo no se plantean [62].

Las personas con GND se consideran vulnerables debido a la naturaleza progresiva e incurable de su enfermedad y su dependencia de médicos y cuidadores. Por ello, es crucial que las conversaciones sobre el consentimiento informado identifiquen y reafirmen los valores y la comprensión de los pacientes respecto a los riesgos, beneficios, y limitaciones del tratamiento a medida que evoluciona la evidencia. Además, dado que la progresión de la enfermedad puede afectar la capacidad cognitiva, puede ser necesario involucrar a un representante en la toma de decisiones. Asimismo, se señala que muchos pacientes no conocen el pronóstico de su glioblastoma y es necesario que lo conozcan para una toma de decisiones informada sobre el uso de TTFields. En este contexto, se debe adaptar la comunicación sobre el pronóstico según las capacidades de afrontamiento de cada persona, manteniendo el equilibrio entre proporcionar información realista y mantener la esperanza. En estas conversaciones, es fundamental aclarar que el dispositivo no es curativo ni reemplaza al tratamiento habitual. Asimismo, debe informarse a los pacientes que el uso de Optune® implica la transmisión de imágenes de resonancia magnética al patrocinador para elaborar el plan de tratamiento, garantizando que se cumplan los estándares de privacidad. Si se prevé un uso de los datos no clínico, se debe solicitar un consentimiento adicional [62].

La prevención y manejo de los efectos adversos requiere la activación de pacientes, cuidadores y enfermeras. La periódica limpieza, rasurado e hidratación del cuero cabelludo puede prevenir los problemas dermatológicos. Los pacientes o sus cuidadores necesitan aprender los procesos de retirada y reubicación de los transductores [86].

El papel de las enfermeras en el cuidado de pacientes que utilizan TTFields pasa por el seguimiento de los efectos secundarios más comunes como las reacciones dermatológicas, así como el seguimiento de otros impactos menos comunes y la monitorización de la salud mental [85].

IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

IV.5.1 Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe

A partir de los resultados obtenidos en esta RS, se plantean las siguientes necesidades de investigación, independientemente de su adopción inmediata o no en el SNS:

- Evaluar con más profundidad el impacto del dispositivo en la calidad de vida de los pacientes y su aceptabilidad, y delimitar las características personales y clínicas que facilitan o dificultan dicha aceptabilidad. Sería deseable disponer al menos de EOC de buena calidad metodológica, que apliquen técnicas de emparejamiento de muestras.
- Sería deseable disponer de ECA o EOC de buena calidad que realicen un diagnóstico molecular completo según los criterios actuales, que permita afinar en la identificación de moderadores del efecto del dispositivo sobre la supervivencia.
- Investigar la optimización de la dosimetría a emplear y la disposición personalizada de los transductores en función de la posición y características del tumor [108,109].
- Evaluar la efectividad de TTFields administrado desde el inicio de la QR [110,111].

IV.5.2 Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación

No se identificaron estudios sobre necesidades de investigación ni para la población diana ni para la intervención de interés de este informe, en la JLA ni en las búsquedas realizadas para la evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos ELOSA.

IV.5.3 Medidas de resultados estándares

No se identificaron publicaciones sobre medidas de resultados estándares en ninguna de las bases de datos específicas (COMET y ICHOM), ni en las búsquedas realizadas para la evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos ELOSA.

IV.6 Estudios en marcha

A partir de la búsqueda realizada en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) en octubre de 2024, utilizando los términos *newly diagnosed glioblastoma* en combinación con *Tumor Treating Fields*, *Optune* o *TTFields* se identificaron 8 estudios clínicos con pacientes con GND, en curso o terminados en 2024 (Tabla 17).

El estudio EF-32 (NCT04471844) es el ECA pivotal que evalúa la eficacia y seguridad de la aplicación de TTFields de forma concurrente con la QR y continuada en la fase de mantenimiento. Un EOC retrospectivo (NCT06346821) y un estudio no controlado (NCT03705351) evalúan la misma estrategia.

El ECA EF-41 (NCT06556563) evalúa la combinación de TTFields con TMZ y pembrolizumab en GND.

Un estudio no controlado (NCT04717739) evalúa el impacto de TTFields y TMZ tras la QR sobre la función cognitiva, calidad del sueño y actividades de la vida diaria. Los tres estudios restantes tienen también diseños no controlados y evalúan la combinación de TTFields + TMZ junto a cloroquina (NCT04397679), vacuna de antígeno tumoral (NCT03223103) y radiocirugía estereotáctica (NCT04474353).

Tabla 17. Estudios en marcha sobre el sistema Optune Gio®

Código	Diseño	Objetivo	Estado	Fecha esperada de finalización
NCT04471844	ECA	Ensayo pivotal de TTFields administrado de forma concurrente con quimioradioterapia (EF-32)	Activo	2026
NCT06556563	ECA	Evaluar la efectividad y seguridad de TTFields en combinación con TZM y pembrolizumab	Reclutando	2029
NCT06346821	EOC	Evaluar la efectividad y seguridad de TTFields administrado de forma concurrente con quimioradioterapia	Completado	2024
NCT03705351	No controlado	Evaluar la seguridad de TTFields administrado de forma concurrente con quimioradioterapia	Terminado	2024
NCT04717739	No controlado	Evaluar función cognitiva, calidad del sueño y la actividad en la vida diaria como determinantes importantes de la CdV en pacientes tratados con TTFields.	Reclutando	2025
NCT04474353	No controlado	Evaluar la seguridad y efectividad de la combinación concurrente de RCE+ TTFields + TMZ	Activo	2024
NCT03223103	No controlado	Evaluar la seguridad y efectividad de la combinación de TTFields + TMZ + vacuna de antígeno tumoral personalizada durante fase de mantenimiento	Activo	2025
NCT04397679	No controlado	Determinar la seguridad de la RT parcial + TMZ + cloroquina seguido de TTFields + TMZ + cloroquina	Activo	2026

ECA: Ensayo controlado aleatorizado; EOC: Estudio observacional controlado; RT: Radioterapia; RCE: Radiocirugía estereotáctica; TMZ Temozolomida.

V. Discusión

V.1 Efectividad y seguridad

La mejor evidencia sobre la efectividad del dispositivo Optune® está representada por el ECA EF-14, evidencia que se ha calificado como de calidad alta para las variables de supervivencia. Se observó un incremento estadísticamente significativo de la SLP de 2.7 meses y de la SG de 4.9 meses. Las tasas de SLP a 6 meses y SG de uno a cinco años fueron significativamente superiores con TTFields, con diferencias absolutas entre 8-12%.

Los EOC incluidos muestran el riesgo de sesgo de equivalencia entre grupos inherente a los estudios observacionales (en menor medida en Chen et al. (2022) [68], que aplican métodos de emparejamiento de muestras), por lo que representan una evidencia de baja o muy baja calidad (no se ha evaluado formalmente). Los MA realizados obtuvieron resultados de supervivencia homogéneos y muy similares al EF-14 (tanto en estimación puntual como intervalos de confianza). Tan solo se observó una discrepancia importante en la tasa de SLP a 2 años, con un mejor resultado en los EO (16% vs. 4% de incremento absoluto). Además, la relación positiva entre tiempo de uso de TTFields y supervivencia ha sido consistente en los estudios que la evaluaron, incluido el EF-14.

En los análisis de subgrupos realizados en el estudio EF-14, el efecto significativo sobre SLP y SG se produjo en todos los subgrupos definidos por las diferentes características sociodemográficas y clínicas evaluadas. Aunque el estudio no se diseñó para disponer de la potencia estadística adecuada para contrastar interacciones, observar un efecto significativo en todos los subgrupos incrementa la confianza en que no existen efectos de interacción fuertes (e.g., mejores resultados que la media en unos subgrupos y efectos verdaderamente nulos en otros), aunque es una cuestión en la que se debería profundizar con nuevos estudios para maximizar la eficacia del tratamiento.

Por su parte, la calidad de la evidencia sobre CVRS, exclusiva del EF-14, ha sido calificada como baja, debido a falta de cegamiento con medida auto-informada, y una importante reducción de la tasa de respuesta a lo largo del año de evaluación. Tan solo se observaron diferencias significativas en el prurito en la zona de aplicación producido por el uso continuado del dispositivo. La supervivencia libre de deterioro en la calidad de vida fue mayor con TTFields, aunque esto fue debido principalmente a su superioridad en SLP, reflejando la importancia

fundamental de la progresión en la afectación a la calidad de vida. Sin embargo, podría persistir un efecto beneficioso independientemente de la SLP sobre algunas dimensiones (i.e., dolor, debilidad en las piernas), pero es necesaria más investigación para extraer conclusiones más sólidas.

La evidencia sobre eventos adversos tampoco refleja diferencias salvo en los efectos cutáneos locales, que fueron de intensidad severa en un 2% de los casos. En el estudio de registro de Shi et al. (2020) [77] la tasa de estos efectos fue del 38%. Desde un punto de vista teórico basado en el mecanismo de acción del dispositivo, no son esperables efectos adversos graves. Los resultados con pacientes con GBM recurrente van en la misma línea [77]. Los efectos adversos cutáneos deberían disminuir con los últimos transductores desarrollados, realizado con polímero flexible en lugar de materia cerámica.

En cuanto a validez externa, tanto el EF-14 como los estudios observacionales incluyeron muestras con un perfil pronóstico más favorable que el existente en la práctica real (e.g., más jóvenes, mejor funcionalidad, exclusión de pacientes que progresaron antes de la aleatorización, mayor proporción de resección completa, inclusión de pacientes con *IDH*-mutado) y mejores tasas de supervivencia. Esto produciría una sobrestimación de resultados en ambos grupos, pero no debería afectar a la intensidad del efecto de la intervención salvo que existiesen efectos de interacción. Como se comentó anteriormente, el análisis de subgrupos realizado en el EF-14 muestra un efecto significativo en todos los subgrupos evaluados, lo cual no apoya dicha interpretación. El hecho de producir un efecto significativo en el subgrupo sin metilación del promotor del gen MGMT (de similar intensidad y precisión que en el subgrupo con metilación), uno de los principales predictores de mal pronóstico, sugiere que el dispositivo sería similarmente efectivo en muestras con peor pronóstico.

En resumen, puede afirmarse con alta confianza que el tratamiento con TTFields muestra un balance riesgo/beneficio positivo. La ganancia promedio en supervivencia es pequeña en términos absolutos, aunque dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento habitual se trata de un beneficio intenso en términos relativos (la tasa a 5 años se multiplica por 2.6), y podría doblarse con un uso intensivo del dispositivo. Este tratamiento es el único que ha mostrado una mejoría significativa de la supervivencia en personas con GND desde la introducción de la TMZ hace dos décadas.

V.2 Coste-efectividad

En España el precio mensual de Optune® es 16 000 €, sin impuestos indirectos ni potenciales descuentos [información facilitada por Novocure Spain S.L. por correo electrónico]. En su EE realizada desde la perspectiva del SNS español, donde comparaba TTFields y TMZ frente a solo TMZ, se obtuvo un aumento de 0.96 AVAC frente a un incremento de 146 624 €. Esto resulta en una RCEI en torno a 150 000 €/AVAC, muy por encima del umbral de coste-efectividad de 25 000 €/AVAC estimado para España mediante metodologías robustas [112]. Otros umbrales, más elevados, han sido discutidos por diversos autores como alternativos para la toma de decisiones [113]. Según nuestra legislación, la decisión de financiar tecnologías sanitarias en nuestro SNS obedece a varios criterios, entre los que se incluye el coste-efectividad. Corresponde a las autoridades sanitarias determinar el peso relativo del criterio de coste-efectividad frente a los de eficacia, seguridad u otros. Igualmente corresponde a la autoridad determinar si las decisiones se toman atendiendo a un umbral de coste-efectividad predefinido, y si este es igual para todos los problemas de salud, o si, por el contrario, determinadas enfermedades merecen un umbral de coste-efectividad más elevado del utilizado en este informe para la interpretación de los resultados. Por último, como en es habitual en la evaluación de dispositivos, el coste-efectividad aumentaría con el menor coste de la tecnología y con la mayor adherencia al tratamiento.

De forma complementaria la empresa también aportó un informe con un estudio del impacto presupuestario que supondría la introducción de Optune® en adición a TMZ (escenario hipotético) frente a TMZ de mantenimiento (escenario actual), para pacientes adultos con glioma de grado 4 de reciente diagnóstico y desde la perspectiva del SNS. Se estima que anualmente 829 personas con nuevo diagnóstico podrían recibir el tratamiento con Optune®, aunque la penetración en el mercado por parte de la empresa es progresiva, con 58 pacientes el primer año y 124 el quinto año de análisis. Según las estimaciones, el impacto presupuestario neto sería de 7 404 168 € el primer año y 16 097 980 € el quinto año, y en el total de 5 años sumaría un impacto presupuestario de 63 012 217 €. Estos resultados se obtienen suponiendo un coste mensual de Optune® de 16 000 €. El informe incluye resultados alternativos suponiendo variaciones en parámetros, incluyendo un coste inferior de la tecnología.

V.3 Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

La revisión sistemática de la literatura de aspectos ELOSA ha obtenido resultados limitados a un número pequeño de estudios, con diseños (revisiones narrativas, estudios observacionales y cualitativos), que permiten conocer la valoración cualitativa de sus participantes pero no dan respuestas sobre la representatividad estadística de los problemas tratados. Además, todos los estudios han sido llevados a cabo en otros contextos (Canadá, Alemania, Estados Unidos) y varios presenta conflictos de interés [79–82,84,86].

La aceptabilidad de Optune®, según los estudios analizados, puede variar en pacientes y profesionales de la salud debido a las cargas físicas y psicológicas asociadas. Para los oncólogos, la recomendación de Optune® depende de factores como la edad, la salud general del paciente y el impacto en su calidad de vida. Para los pacientes, puede haber barreras en el momento inicial de adopción del dispositivo, al tener que aceptar o rechazar su uso. El dispositivo puede suponer incomodidades adicionales a la enfermedad y el tratamiento habitual, como la necesidad de adherencia intensiva, cambios frecuentes de transductores que suponen rapado de la cabeza cada pocos días, reacciones cutáneas y limitaciones en su vida diaria, lo que puede llevar a algunas a pausas en el tratamiento. Sin embargo, para los pacientes que pasaron esta barrera inicial el uso del dispositivo es aceptable. Estos estudios fueron realizados con la primera versión de los transductores, por lo que es probable que la aceptabilidad y tolerabilidad se haya incrementado tras las mejoras realizadas en la última versión, minimizando las reacciones cutáneas locales.

En España, la tecnología parte de una falta de equidad territorial debido a su inclusión en la Cartera de Servicios de varias Comunidades Autónomas y su ausencia en otras. Esta tecnología cuenta con la aceptabilidad de los agentes de interés en el ámbito nacional. La SEOM recomienda el uso de Optune® en su Informe de posicionamiento sobre el dispositivo, y varias asociaciones de pacientes (GEPAC, ASATE, ASTUCE) y la Academia Europea de Pacientes de España (EUPATI España) han mostrado su interés en tener acceso al Optune® tras la consideración de los resultados del ensayo EF-14 y revisión de guías clínicas [66]. En la revisión externa de este informe ASTUCE y la SEOM reafirman un fuerte apoyo a la inclusión de la tecnología en el SNS.

El acceso al uso del dispositivo Optune® depende de la recomendación médica, la protocolización de su uso en los centros sanitarios y la existencia de redes de cuidado. Para su implementación efectiva y ética requiere de formación, comunicación clara sobre sus limitaciones y un apoyo continuo para pacientes y cuidadores. Además, el uso de Optune® requiere la participación de la empresa productora para la colocación individualizada de los electrodos en cada paciente. Sin embargo, en la revisión realizada no quedan claras las necesidades formativas de los profesionales sanitarios implicados, si existe curva de aprendizaje o cuál es la relación que debe establecerse entre la empresa productora de Optune® con el SNS y sus profesionales. El establecimiento de estas relaciones debe tenerse en cuenta al integrar la tecnología en el SNS.

En la actualidad la empresa productora incluye, según su dossier clínico, como servicios postventa: “a) Planificación individual del diseño del tratamiento (posicionamiento de los transductores) específico para cada tumor (por paciente) por parte de radiólogos capacitados. b) Educación para el paciente y soporte en su domicilio sobre el manejo del dispositivo al inicio del tratamiento por parte de especialistas en soporte de dispositivos de Novocure. c) Soporte técnico a los pacientes a través de Novocure, durante todo el tratamiento, incluyendo una reunión mensual con el paciente. d) Mantenimiento continuo del generador de campo eléctrico incluyendo el reemplazo del dispositivo o de cualquiera de sus componentes si fuera necesario. e) Envío a domicilio del paciente de los consumibles (transductores) que requiera para su tratamiento. f) Descarga y procesamiento de la información del tratamiento desde el dispositivo y transmisión de los datos sobre el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente al médico tratante” [115]. Estos servicios promueven un uso adecuado y efectivo del Optune® pero complejizan la gestión de la relación terapéutica y administrativa, así como sobre la custodia y acceso a los datos producidos por el dispositivo.

Un informe de ETS de la agencia quebequense INESSS señala que existe incertidumbre sobre la capacidad tanto del SNS como de la empresa para garantizar la sostenibilidad del uso de Optune®. No está claro que los recursos y el apoyo utilizados en el ensayo clínico pueda reproducirse en la práctica clínica real [114]. Este informe no ha evaluado la capacidad de la empresa productora para proveer estos servicios a todos los pacientes de glioblastoma que deseen acceder al dispositivo a través del SNS. Por tanto, existe incertidumbre sobre la factibilidad de una implementación sostenible de Optune® en el SNS.

Según el grupo de expertos clínicos de INESSS, los datos sobre la adherencia al dispositivo podrían tener utilidad para decidir sobre la continuidad o no del tratamiento [114]. Estos datos deben ser recuperados directamente del dispositivo con asistencia técnica de la empresa productora. Este intercambio de datos sensibles requiere la garantía en términos legales y éticos para asegurar la seguridad del proceso, la confidencialidad de los datos, el mantenimiento de la privacidad y la autonomía del paciente.

La literatura sobre los aspectos ELOSA relacionados con el uso del Optune® no ha permitido evaluar el impacto ambiental de Optune®, al no haber encontrado ninguna referencia al respecto. El impacto ambiental de los dispositivos médicos es un campo emergente de estudio, por el momento ha sido poco investigado y existe una notable carencia de datos [116].

VI. Conclusiones

- Existe evidencia de calidad alta, representada por el ECA EF-14, de que TTFields (dispositivo Optune®), aplicado de forma concurrente con TMZ tras la quimiorradioterapia, incrementa significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de las personas adultas con GND. No se encontró evidencia de que esta efectividad difiera significativamente en función de las características sociodemográficas y clínicas de las personas.
- El incremento promedio en supervivencia es pequeño en términos absolutos (2.7 meses de SLP y 4.9 de SG en el EF-14), aunque en términos relativos se trata de un beneficio clínicamente importante dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento habitual. Además, el efecto podría doblarse con un alto uso del dispositivo ($\geq 90\%$).
- La evidencia de carácter observacional obtiene resultados de supervivencia muy similares (aunque con un mayor efecto en las tasas de SLP) y se ha observado una relación significativa y consistente entre el tiempo de uso diario del dispositivo y el incremento en supervivencia.
- La evidencia sobre el impacto de TTFields en la calidad de vida relacionada con la salud, también procedente del estudio EF-14, se ha valorado como de baja calidad. Solo se observó un deterioro significativo producido por el prurito padecido en la zona de aplicación. Independientemente de la progresión, que explica la mayor parte del deterioro en la calidad de vida, podría haber un incremento de la supervivencia libre de deterioro en algunas dimensiones como dolor o debilidad en las piernas, pero se necesita más investigación al respecto.
- Los resultados de seguridad son buenos y los esperables a partir del mecanismo de acción del dispositivo. Se observaron diferencias tan solo en los efectos adversos cutáneos locales, los más frecuentes (un 2% de ellos severos). En un estudio de registro con más de 5800 participantes con GND, otros eventos adversos posiblemente relacionados con el dispositivo fueron la sensación eléctrica, calor, dolor de cabeza y cuero cabelludo, fatiga e incomodidad, con tasas entre 2-11%. Es esperable que

los efectos adversos cutáneos disminuyan con la última versión de los transductores.

- Por tanto, puede afirmarse con alta confianza que TTFields muestra un balance riesgo-beneficio favorable en pacientes con GND.
- Al comparar TTFields+TMZ frente a TMZ desde la perspectiva del SNS, en una EE aportada por la industria, se estima una RCEI cercana a 150 000 €/AVAC. La mayor parte de las EE foráneas identificadas obtuvieron RCEI también muy elevadas.

VII. Recomendaciones

Desde un punto de vista exclusivo de efectividad/seguridad, la evidencia disponible es suficiente para realizar una recomendación favorable al uso de TTFields en personas con GND, dada la alta calidad de dicha evidencia respecto al incremento de la supervivencia y el buen perfil de seguridad del dispositivo. Aunque los datos de calidad de vida representan evidencia de baja calidad, se considera que es altamente probable un balance riesgo/beneficio favorable.

VIII. Recomendación de fecha de actualización del presente informe

No se considera necesario actualizar la evidencia sobre la efectividad/seguridad de TTFields dada su calidad alta.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Amado Rivero-Santana* ✉. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Coordinador del informe. Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, redacción del presente informe.
- *Vanesa Ramos-García*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Gestora del informe. Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, redacción parcial del presente informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Lidia García-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Revisión de la literatura económica, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Ana Toledo-Chávarri*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos sociales y ambientales, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Analía Abt-Sacks*. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

- *Estefanía Herrera-Ramos*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Diseño y ejecución de las estrategias de búsqueda asociadas a este informe, selección de estudios y revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Yolanda Ramallo Fariña*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Violeta Cazaña-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Selección de estudios, redacción parcial de la versión del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Francesca Favaro*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Selección de estudios, redacción parcial de la versión del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Berta Pinto Robayna*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe.
- *Yolanda Álvarez-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Selección de estudios, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Carmen Guirado Fuentes*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Revisión de la

literatura económica, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

- *Andrea Duarte-Díaz*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Sergio Sebastián Szargala*. Departamento de Investigación. Área de Investigación Económica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Revisión de la literatura económica, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe
- *Juan Ignacio Capafons Sosa*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe.
- *Juan Solivera Vela*. Jefe de Servicio de Neurocirugía (UGC Neurocirugía y Neurofisiología) Hospital Reina Sofía de Córdoba. Revisión del protocolo y la versión final del informe.
- *Sonia García Cabezas*. Servicio Andaluz de Salud. Hospital Universitario Reina Sofía. Revisión del protocolo y la versión final del informe.

Contacto: amado.riverosantana@sescs.es

Responsable de Agencia

- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Supervisión del estudio, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

Personal de Apoyo

- *Carlos González Rodríguez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). – Apoyo en las tareas de documentación y edición.
- *Carlos Díaz-González*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Apoyo en las tareas de documentación.

Revisores externos

- *Manuel Ignacio Algara-López*. Oncología radioterápica. Hospital del Mar-Barcelona. Revisión del borrador del informe.
- *Pedro Pérez-Segura*. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Revisión del borrador del informe.
- *Jordi Bruna-Escuer*. Servicio de Neurología. Coordinador de la Unidad Funcional de Neuro-Oncología. Hospital de Bellvitge de Barcelona. Revisión del borrador del informe.
- *Mercedes Zurita Herrera*. Oncología Radioterápica. Especialista de Área en tumores cerebrales, Hospital Virgen de las Nieves. Revisión del borrador del informe.

Industria

La comunicación de la realización de este informe se difundió mediante las asociaciones empresariales que integran a las empresas de tecnologías sanitarias (FENIN). El informe, una vez finalizado y, antes de su publicación, inició un proceso de revisión crítica por parte de la empresa que aceptó participar:

- *Gabriela Restovic*. Associate Director of Market Access and Public Affairs, Spain. Novocure Spain S.L., Spain.

Representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas

Representantes de asociaciones de pacientes

- *Ander Pérez Orive*. Asociación de Tumores Cerebrales (ASTUCE). Revisión del protocolo del informe y del borrador del informe.

Representantes de sociedades científicas

- *Juan Manuel Sepúlveda Sánchez*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Revisión del protocolo del informe y del borrador del informe.
- *Inmaculada Fortes de la Torre*. Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Revisión del protocolo del informe y del borrador del informe.
- *Sara García Duque*. Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Revisión del protocolo del informe y del borrador del informe.

Los comentarios de los representantes de pacientes y sociedades científicas se muestran en el Anexo 9.

Declaración de intereses

El equipo autor del presente informe y sus revisores externos/as completaron un formulario de declaración de intereses.

El equipo autor del presente informe declara no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Referencias

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ Online*. 2017;358:j4008-j4008.
2. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncol*. 2020 oct 30;22(Suppl 1):iv1-96.
3. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 ago;18(8):1022-39.
4. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncol*. 2020 ago;22(8):1073-113.
5. Price M, Ballard C, Benedetti J, Neff C, Cioffi G, Waite KA, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro-Oncol*. 2024 oct 6;26(Supplement_6):vi1-85.
6. Carrano A, Juarez JJ, Incontri D, Ibarra A, Guerrero Cazares H. Sex-Specific Differences in Glioblastoma. *Cells*. 2021 jul 14;10(7):1783.
7. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers*. 2022 may 13;14(10):2412.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021 ago 2;23(8):1231-51.
9. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision [Internet]. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1172950828>
10. Skaga E, Skretteberg MA, Johannesen TB, Brandal P, Vik-Mo EO, Helseth E, et al. Real-world validity of randomized controlled phase III trials in newly diagnosed glioblastoma: to whom do the results of the trials apply? *Neuro-Oncol. Adv*. 2021 ene 1;3(1):vdab008.

11. Hainfellner A, Borkovec M, Seebrecht L, Neuhauser M, Roetzer-Pejrimovsky T, Greutter L, et al. Glioblastoma in the real-world setting: patterns of care and outcome in the Austrian population. *J. Neurooncol.* 2024 nov;170(2):407-18.
12. Fernandes C, Costa A, Osorio L, Lago RC, Linhares P, Carvalho B, et al. Current Standards of Care in Glioblastoma Therapy. 2017;
13. Giovagnoli AR, Meneses RF, Silvani A, Milanese I, Fariselli L, Salmaggi A, et al. Quality of life and brain tumors: what beyond the clinical burden? *J. Neurol.* 2014 may;261(5):894-904.
14. Dirven L, Aaronson NK, Heimans JJ, Taphoorn MJB. Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chin. J. Cancer.* 2014 ene 5;33(1):40-5.
15. Witteler J, Schild SE, Rades D. Prognostic Factors of Local Control and Survival in Patients Irradiated for Glioblastoma Multiforme (GBM). *Anticancer Res.* 2020 dic;40(12):7025-30.
16. Álvarez De Eulate-Beramendi S, Álvarez-Vega MA, Balbin M, Sanchez-Pitiot A, Vallina-Alvarez A, Martino-González J. Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in the elderly. *Br. J. Neurosurg.* 2016 may 3;30(3):330-6.
17. Rulseh AM, Keller J, Klener J, Šroubek J, Dbalý V, Syrůček M, et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World J. Surg. Oncol.* 2012;10((Rulseh A.M., aaron.rulseh@homolka.cz; Keller J., jiri.keller@homolka.cz; Vymazal J., josef.vymazal@homolka.cz) Department of Radiology, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic).
18. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 dic 15;314(23):2535.
19. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 may;10(5):459-66.
20. McAleenan A, Kelly C, Spiga F, Kernohan A, Cheng H-Y, Dawson S, et al. Prognostic value of test(s) for O6-methylguanine–DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation for predicting overall survival in people with glioblastoma treated with temozolomide. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;(3).
21. Jarmuzek P, Kozłowska K, Defort P, Kot M, Zembron-Lacny A. Prognostic Values of Systemic Inflammatory Immunological Markers

- in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023 jun 25;15(13):3339.
22. Bispo RG, Bastos Siqueira IF, De Oliveira BFS, Moreira Fernandes CE, Figueiredo LA, Cintra LP, et al. Prognostic Value of the Platelet-lymphocyte Ratio for Glioblastoma: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2023 jul;175:137-141.e1.
 23. Qin G, Li X, Chen Z, Liao G, Su Y, Chen Y, et al. Prognostic Value of YKL-40 in Patients with Glioblastoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mol. Neurobiol*. 2017 jul;54(5):3264-70.
 24. Wang H, Xiao Y, Ren X, Wan D. Prognostic value of programmed death ligand 1 (PD-L1) in glioblastoma: a systematic review, meta-analysis and validation based on dataset. *Bioengineered*. 2021 dic 20;12(2):10366-78.
 25. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N. Engl. J. Med*. 2005 mar 10;352(10):987-96.
 26. Zhang J, Stevens MFG, Bradshaw TD. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. *Curr. Mol. Pharmacol*. 2012 ene;5(1):102-14.
 27. Zhao Y, Zhan Q. Electric fields generated by synchronized oscillations of microtubules, centrosomes and chromosomes regulate the dynamics of mitosis and meiosis. *Theor. Biol. Med. Model*. 2012 dic;9(1):26.
 28. Delgado-Lopez PD, Corrales-Garcia EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex*. 2016;18(11):1062-71.
 29. Wahyuhadi J, Immadoel Haq IB, Arifianto MR, Sulistyono B, Meizikri R, Rosada A, et al. Active Immunotherapy for Glioblastoma Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Control*. 2022 sep;29:107327482210794.
 30. Lan X-Y, Li D, Li S, Zhong L-Z, Zhao H, Xi Y-L, et al. Impact of angiogenic inhibition in the treatment of newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022 may;26(10):3522-33.
 31. Cruz Da Silva E, Mercier M-C, Etienne-Selloum N, Dontenwill M, Choulier L. A Systematic Review of Glioblastoma-Targeted Therapies in Phases II, III, IV Clinical Trials. *Cancers*. 2021 abr 9;13(8):1795.

32. Segura PP, Quintela NV, García MM, Del Barco Berrón S, Sarrió RG, Gómez JG, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). *Clin. Transl. Oncol.* 2023 ago 4;25(9):2634-46.
33. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1990 jul;8(7):1277-80.
34. Wen PY, Van Den Bent M, Youssef G, Cloughesy TF, Ellingson BM, Weller M, et al. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *J. Clin. Oncol.* 2023 nov 20;41(33):5187-99.
35. Mun EJ, Babiker HM, Weinberg U, Kirson ED, Von Hoff DD. Tumor-Treating Fields: A Fourth Modality in Cancer Treatment. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2018;24(2):266-75.
36. Giladi M. Tumor treating fields (TTFields) da new treatment modality against solid tumors. *Pediatr. Neurol.* 2015;53(6):552.
37. Lei KF, Hsieh S-C, Goh A, Kuo R-L, Tsang N-M. Proliferation arrest, selectivity, and chemosensitivity enhancement of cancer cells treated by a low-intensity alternating electric field. *Biomed. Microdevices.* 2018;20(4):90.
38. Ballo MT, Conlon P, Lavy-Shahaf G, Kinzel A, Vymazal J, Rulseh AM. Association of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy with survival in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurooncol.* 2023 ago;164(1):1-9.
39. Li X, Jia Z, Yan Y. Efficacy and safety of tumor-treating fields in recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir. (Wien).* 2022 ago;164(8):1985-93.
40. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO [Internet]. [Accedido 5-03-2025]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-460-1>
41. Glioblastoma Guidelines [Internet]. [Accedido 5-03-2025]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/283252-guidelines?form=fpf>
42. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). INFORME DE POSICIONAMIENTO SOBRE EL DISPOSITIVO OPTUNE® PARA ADMINISTRAR TUMOR-TREATING FIELDS (TTFields) EN GLIOBLASTOMA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO [Internet]. 2023 [Accedido 16-04-2024]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Optune.pdf

43. BOE.es - DOUE-L-2017-80916 Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) nº 178/2002 y el Reglamento (CE) nº 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo. [Internet]. [Accedido 23-10-2024]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2017-80916>
44. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane. 2011;(March):1-639.
45. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. The BMJ. 2021;372.
46. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
47. Moher J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res. Policy Syst. 2018 may 29;16(1):45.
48. Van Der Wilt GJ, Bloemen B, Grin J, Gutierrez-Ibarluzea I, Sampietro-Colom L, Refolo P, et al. Integrating Empirical Analysis and Normative Inquiry in Health Technology Assessment: The Values in Doing Assessments of Health Technologies Approach. Int. J. Technol. Assess. Health Care. 2022 jun 23;38(1):e52.
49. Zotero. Zotero: Your personal research assistant. 2023;
50. Borissov N, Haas Q, Minder B, Kopp-Heim D, von Gernler M, Janka H, et al. Reducing systematic review burden using Deduklick: a novel, automated, reliable, and explainable deduplication algorithm to foster medical research. Syst. Rev. 2022 ago 17;11(1):172.
51. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 ago 28;14898.
52. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Database Syst. Rev. Implement. Rep. 2019 sep 23; Publish Ahead of Print.
53. JBI Critical Appraisal Tools | JBI [Internet]. [Accedido 24-11-2023]. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
54. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.

55. Cano Arana, A, González Gil ,T, Cabello López, J. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo: CASPe. Guías CASPe Lect. Crit. Lit. Médica. 2010;Cuaderno III. pp. 3-8 p.
56. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res. Integr. Peer Rev.* 2019;4(1):1-7.
57. López de Argumendo M, Reviriego E, Andrio E, Rico R, Sobradillo N, Hurta-o de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC [Internet]. Madrid: Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02.; Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/e_08_02_lectura_critica.pdf
58. Higgins J, Green S, Higgins JPT GS, Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.
59. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002 jun;21(11):1539-58.
60. CCEMG–EPPI Centre Cost Converteg [Internet]. Disponible en: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>
61. Atkins D, Best D, Briss PAPA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 jun;328(7454):1490-1490.
62. Optune (NovoTTF-200A): Optimal Use: Therapeutic area: Supratentorial glioblastoma multiforme [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [Accedido 29-11-2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602919/>
63. Ballo MT, Conlon P, Lavy-Shahaf G, Kinzel A, Vymazal J, Rulseh AM. Association of Tumor Treating Fields (TTFIELDS) therapy with survival in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurooncol.* 2023 ago;164(1):1-9.
64. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 dic 19;318(23):2306.
65. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S, et al. Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields

- on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 abr 1;4(4):495.
66. Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *J. Neurooncol.* 2019 ene 30;141(2):467-73.
 67. Ballo MT, Qualls KW, Michael LM, Sorenson JM, Baughman B, Karri-Wellikoff S, et al. Determinants of tumor treating field usage in patients with primary glioblastoma: A single institutional experience. *Neuro-Oncol. Adv.* 2022 ene 1;4(1):vdac150.
 68. Chen C, Xu H, Song K, Zhang Y, Zhang J, Wang Y, 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 oct 3;11(19):5855.
 69. Liu Y, Strawderman MS, Warren KT, Richardson M, Serventi JN, Mohile NA, et al. Clinical Efficacy of Tumor Treating Fields for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Anticancer Res.* 2020 oct;40(10):5801-6.
 70. Pandey M, Xiu J, Mittal S, Zeng J, Saul M, Kesari S, et al. Molecular alterations associated with improved outcome in patients with glioblastoma treated with Tumor-Treating Fields. *Neuro-Oncol. Adv.* 2022 ene 1;4(1):vdac096.
 71. She L, Gong X, Su L, Liu C. Effectiveness and safety of tumor-treating fields therapy for glioblastoma: A single-center study in a Chinese cohort. *Front. Neurol.* 2023 ene 9;13:1042888.
 72. Vymazal J, Tomas Kazda, Novak T, Slanina P, Sroubek J, Klener J, et al. Eighteen years' experience with tumor treating fields in the treatment of newly diagnosed glioblastoma. *Front. Oncol.* 2023 ene 19;12:1014455.
 73. Chen X, Zhang Y, Zhao Q, Bai L, Chen X, Zhou Z. Management of dermatologic adverse events associated with tumor treating fields in patients with glioblastoma multiforme: A 27-case series. *Asia-Pac. J. Oncol. Nurs.* 2022 ago;9(8):100095.
 74. Krigers A, Pinggera D, Demetz M, Kornberger L-M, Kerschbaumer J, Thomé C, et al. The Routine Application of Tumor-Treating Fields in the Treatment of Glioblastoma WHO° IV. *Front. Neurol.* 2022;13((Krigers A.; Pinggera D.; Demetz M.; Kornberger L.-M.; Kerschbaumer J.; Thomé C.; Freyschlag C.F., christian.freyschlag@i-med.ac.at) Department of Neurosurgery, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria).
 75. Nishikawa R, Yamasaki F, Arakawa Y, Muragaki Y, Narita Y, Tanaka S, et al. Safety and efficacy of tumour-treating fields (TTFields)

- therapy for newly diagnosed glioblastoma in Japanese patients using the Novo-TTF System: a prospective post-approval study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2023 abr 29;53(5):371-7.
76. Palmer JD, Chavez G, Furnback W, Chuang P-Y, Wang B, Proescholdt C, et al. Health-Related Quality of Life for Patients Receiving Tumor Treating Fields for Glioblastoma. *Front. Oncol.* 2021 dic 2;11:772261.
 77. Shi W, Blumenthal DT, Oberheim Bush NA, Kebir S, Lukas RV, Muragaki Y, et al. Global post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in patients with high-grade glioma in clinical practice. *J. Neurooncol.* 2020 jul;148(3):489-500.
 78. Wang J, Du Q, Chen J, Liu J, Gu Z, Wang X, et al. Tumor treating fields in glioblastoma: long-term treatment and high compliance as favorable prognostic factors. *Front. Oncol.* 2024 mar 20;14:1345190.
 79. Kumthekar P, Lyleroehr M, Lacson L, Lukas RV, Dixit K, Stupp R, et al. A qualitative evaluation of factors influencing Tumor Treating fields (TTFields) therapy decision making among brain tumor patients and physicians. *BMC Cancer.* 2024 abr 25;24(1):527.
 80. Gatson NTN, Barnholtz-Sloan J, Drappatz J, Henriksson R, Hottinger AF, Hinoul P, et al. Tumor Treating Fields for Glioblastoma Therapy During the COVID-19 Pandemic. *Front. Oncol.* 2021 may 7;11:679702.
 81. Lassman AB, Joanta-Gomez AE, Pan PC, Wick W. Current usage of tumor treating fields for glioblastoma. *Neuro-Oncol. Adv.* 2020 ene 1;2(1):vdaa069.
 82. Kinzel A, Ambroggi M, Varshaver M, Kirson ED. Tumor Treating Fields for Glioblastoma Treatment: Patient Satisfaction and Compliance With the Second-Generation Optune® System. *Clin. Med. Insights Oncol.* 2019 ene;13:1179554918825449.
 83. Onken J, Goerling U, Heinrich M, Pleissner S, Krex D, Vajkoczy P, et al. Patient Reported Outcome (PRO) Among High-Grade Glioma Patients Receiving TTFields Treatment: A Two Center Observational Study. *Front. Neurol.* 2019 oct 1;10:1026.
 84. Onken J, Staub-Bartelt F, Vajkoczy P, Misch M. Acceptance and compliance of TTFields treatment among high grade glioma patients. *J. Neurooncol.* 2018 ago;139(1):177-84.
 85. Chang A. Tumor-Treating Fields: Nursing Implications for an Emerging Technology. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2017 jun 1;21(3):302-4.
 86. Lacouture ME, Elizabeth Davis M, Elzinga G, Butowski N, Tran D, Villano JL, et al. Characterization and Management of Dermatologic Adverse Events With the NovoTTF-100A System, a Novel Anti-

- mitotic Electric Field Device for the Treatment of Recurrent Glioblastoma. *Semin. Oncol.* 2014 jun;41:S1-14.
87. 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;18(8):1129-36.
 88. Connock M, Auguste P, Dussart C, Guyotat J, Armoiry X. Cost-effectiveness of tumor-treating fields added to maintenance temozolomide in patients with glioblastoma: an updated evaluation using a partitioned survival model. *J. Neurooncol.* 2019;143(3):605-11.
 89. Guzauskas GF, Pollom EL, Stieber VW, Wang BC, Garrison L. Tumor treating fields treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: A cost-effectiveness analysis. *Cancer Res.* 2018;78(13).
 90. Xiang Y, Chen Y, Xu Z, Zhou S, Qin Z, Chen L, et al. Real-world cost-effectiveness analysis: Tumor Treating Fields for newly diagnosed glioblastoma in China. *J. Neurooncol.* 2024;(jcp, 8309335).
 91. Novocure SL. Valor Económico de Optune Gio® para el tratamiento del Glioma de Grado 4 de reciente diagnóstico. 2024;
 92. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2017 dic 19;318(23):2306-16.
 93. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J. Clin. Oncol.* 1990 jul;8(7):1277-80.
 94. Ballo MT, Qualls KW, Michael LM, Sorenson JM, Baughman B, Karri-Wellikoff S, et al. Determinants of tumor treating field usage in patients with primary glioblastoma: A single institutional experience. *Neuro-Oncol. Adv.* 2022;4(1):vdac150.
 95. Pandey M, Xiu J, Mittal S, Zeng J, Saul M, Kesari S, et al. Molecular alterations associated with improved outcome in patients with glioblastoma treated with Tumor-Treating Fields. *Neuro-Oncol. Adv.* 2022;4(1):vdac096.
 96. Liu Y, Strawderman M, Warren K, Richardson M, Serventi J, Mohile N, et al. Clinical efficacy of tumor treating fields for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 2019;21((Liu Y.; Strawderman M.; Warren K.; Richardson M.; Serventi J.; Mohile N.; Milano M.; Walter K.) University of Rochester, Rochester, NY, United States):vi132.

97. Chen C, Xu H, Song K, Zhang Y, Zhang J, Wang Y, 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).
98. She L, Gong X, Su L, Liu C. Effectiveness and safety of tumor-treating fields therapy for glioblastoma: A single-center study in a Chinese cohort. *Front. Neurol.* 2022;13(101546899):1042888.
99. Vymazal J, Kazda T, Novak T, Slanina P, Sroubek J, Kleiner J, et al. Eighteen years' experience with tumor treating fields in the treatment of newly diagnosed glioblastoma. *Front. Oncol.* 2022;12(101568867):1014455.
100. Kriger A, Pinggera D, Demetz M, Kornberger L-M, Kerschbaumer J, Thome C, et al. The Routine Application of Tumor-Treating Fields in the Treatment of Glioblastoma WHOdegree IV. *Front. Neurol.* 2022;13(101546899):900377.
101. Chen C, Xu H, Song K, Zhang Y, Zhang J, Wang Y, 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).
102. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S, et al. Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 abr;4(4):495-504.
103. Nishikawa R, Yamasaki F, Arakawa Y, Muragaki Y, Narita Y, Tanaka S, et al. Safety and efficacy of tumour-treating fields (TTFields) therapy for newly diagnosed glioblastoma in Japanese patients using the Novo-TTF System: a prospective post-approval study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2023;53(5):371-7.
104. Shi W, Blumenthal D, Oberheim NA, Kebir S, Lukas RV, Muragaki Y, et al. Global Post-Marketing Safety Surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in Patients With High-Grade Glioma in Clinical Practice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020;108(3):e697.
105. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Kesari S, Toms SA, Barnett GH, et al. Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma—First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2015 may 20;33(15_suppl):2000-2000.
106. Partitioned Survival Model [online]. (2016). York; York Health Economics Consortium; 2016. <https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>.

107. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346.
108. Korshoej AR, Hansen FL, Mikic N, Von Oettingen G, Sørensen JCH, Thielscher A. Importance of electrode position for the distribution of tumor treating fields (TTFields) in a human brain. Identification of effective layouts through systematic analysis of array positions for multiple tumor locations. *PLOS ONE*. 2018 ago 22;13(8):e0201957.
109. Mikic N, Gentil N, Cao F, Lok E, Wong ET, Ballo M, et al. Tumor-treating fields dosimetry in glioblastoma: Insights into treatment planning, optimization, and dose-response relationships. *Neuro-Oncol. Adv.* 2024 ene 1;6(1):vdae032.
110. Miller R, Song A, Ali A, Niazi M, Bar-Ad V, Martinez N, et al. Scalp-Sparing Radiation With Concurrent Temozolomide and Tumor Treating Fields (SPARE) for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Front. Oncol.* 2022 abr 29;12:896246.
111. Ali AS, Lombardo J, Niazi MZ, Miller RC, Alnahhas I, Martinez NL, et al. Concurrent chemoradiation and Tumor Treating Fields (TTFields, 200 kHz) for patients with newly diagnosed glioblastoma: patterns of progression in a single institution pilot study. *J. Neurooncol.* 2022 nov;160(2):345-50.
112. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746-61.
113. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? *Gac. Sanit.* 2020 mar;34(2):189-93.
114. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dispositif OptuneMC pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. Avis rédigé par Benoit Mailhot, Bertrand Allard, Amélie Rousseau et Dave Corbin. Québec, Qc : INESSS: 2023.
115. Patient Forward. Uso de Optune Gio® para el tratamiento del Glioma de Grado 4 de reciente diagnóstico. NOVOCURE S.L.: 2024.
116. Guirado-Fuentes C, Abt-Sacks A, Trujillo-Martín MDM, García-Pérez L, Rodríguez-Rodríguez L, Carrion I Ribas C, et al. Main Challenges of Incorporating Environmental Impacts in the Economic Evaluation of Health Technology Assessment: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2023 mar 11;20(6):4949.

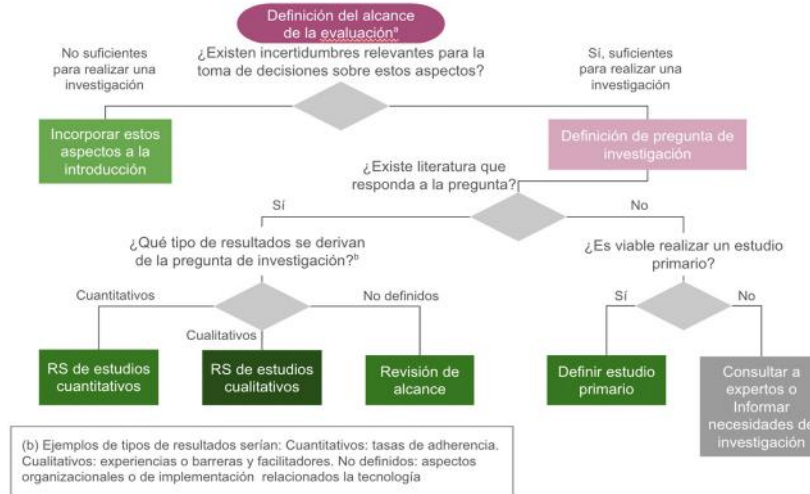
Anexos

Anexo 1. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales en Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, ORGANIZATIVOS, SOCIALES Y AMBIENTALES

(a) Para esta valoración del alcance se realizará una búsqueda iterativa adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA [1], del marco GRADE Evidence to Decision (EtD) para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios y salud pública [2] y del marco "VALUES In Doing Assessments of healthcare TEchnologies" (VALIDATE) [3]

RS: Revisión sistemática



[1] EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 6. HTA Core Model © Version 3.0. 2016.

[2] Möberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res. Policy Syst. 2018 may 29;16(1):45.

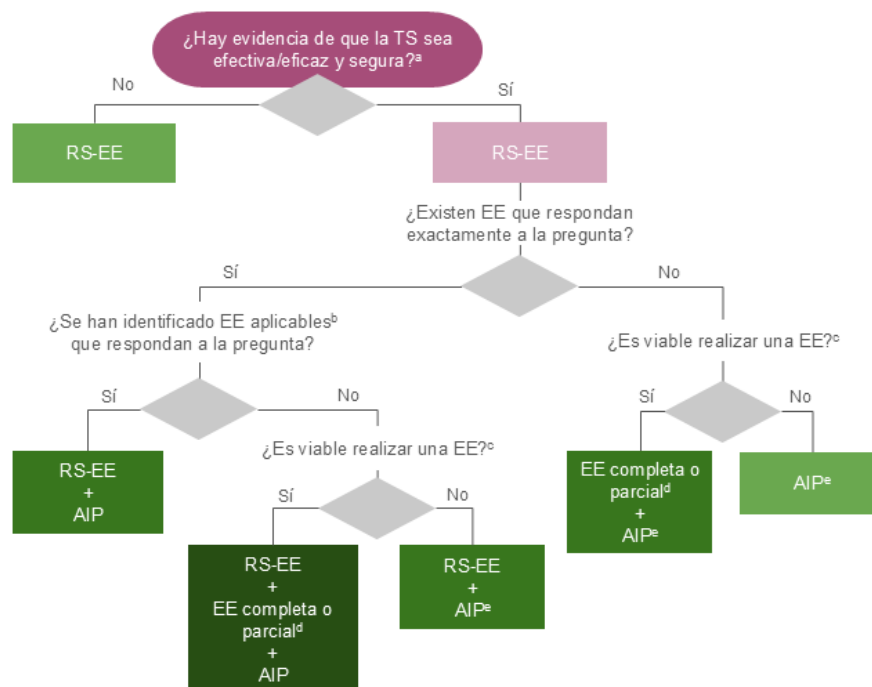
[3] The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies. Radboud University Press; 2022

Anexo 2. Algoritmo para la realización de evaluación económica en Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Algoritmo para la realización de EE en ETS

AIP: análisis de impacto presupuestario
 EE: evaluación económica
 ETS: evaluación de tecnologías sanitarias
 RS-EE: revisión sistemática de evaluaciones económicas
 TS: tecnología sanitaria

(a) ¿La TS es, al menos, no inferior al comparador?
 (b) EE aplicable: EE realizada en España, reciente, independiente y de calidad (valorar con escala de aplicabilidad, ej. NICE)
 (c) La viabilidad toma en cuenta la disponibilidad de información mínima y de recursos humanos, informáticos, etc.
 (d) EE:
 - EE completa - análisis de coste-efectividad, coste-utilidad o coste-minimización
 - EE parcial - estudio de costes
 (e) Su realización vendrá determinada por la calidad de los datos y los recursos disponibles en el momento de elaboración del informe



Anexo 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

MEDLINE®ALL (Ovid)		
1	Glioblastoma/	34337
2	Brain Neoplasms/	130513
3	(gl#oblastom* or (malignant adj2 glioma*)).ti,ab,kw,kf.	60021
4	(gbm or gbms or ndGBM or ndGBMs).ti,ab,kw,kf.	23710
5	((anaplastic or grade iv or grade 4 or IV) adj2 astrocytom*).ti,ab,kw,kf.	3856
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	167873
7	Electric Stimulation Therapy/	22311
8	(Optune* or NovoTTF* or Novo TTF*).af.	90
9	(electrotherap* or electro-therap*).ti,ab,kw,kf.	2704
10	(electric* adj2 (field* or non-invasive* or "non invasive" or device* or therap* or treat*)).ti,ab,kw,kf.	60811
11	(Tumo?r-Treating adj2 (field* or stimulat* or therap* or non-invasive* or "non invasive" or device*)).ti,ab,kw,kf.	516
12	((tumour* or tumor*) adj3 treat* field*).ti,ab,kw,kf.	547
13	(TTF* or TTField* or TT Field*).ti,ab,kw,kf.	6943
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	89539
15	6 and 14	715
16	limit 15 to yr="2011 -Current"	633
17	In Vitro Techniques/ or Cell Line, Tumor/ or Cell Culture Techniques/	815719
18	Animals/	7443437
19	Humans/	22003137
20	17 not (19 and 17)	318540
21	18 not (19 and 18)	5192576
22	20 or 21	5222542
23	16 not 22	625

Embase (Elsevier)		
#1	'glioblastoma'/de	96153
#2	'brain tumor'/mj	56549
#3	glioblastom*:ti,ab,kw OR glyoblastom*:ti,ab,kw OR ((malignant NEAR/2 glioma*):ti,ab,kw)	89961
#4	gbm:ti,ab,kw OR gbms:ti,ab,kw OR ndgbm:ti,ab,kw OR ndgbms:ti,ab,kw	40562
#5	((anaplastic OR 'grade iv' OR 'grade 4' OR iv) NEAR/2 astrocytom*):ti,ab,kw	5823
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	170180
#7	'tumor treating field generator'/exp	286
#8	optune*:ti,ab,kw,de,df,dn OR novottf*:ti,ab,kw,de,df,dn OR 'novo ttf*':ti,ab,kw,de,df,dn	402
#9	electrotherap*:ti,ab,kw OR 'electro therap*':ti,ab,kw	2948
#10	(electric* NEAR/2 (field* OR 'non invasive' OR 'non invasive' OR device* OR therap* OR treat*)):ti,ab,kw	55875

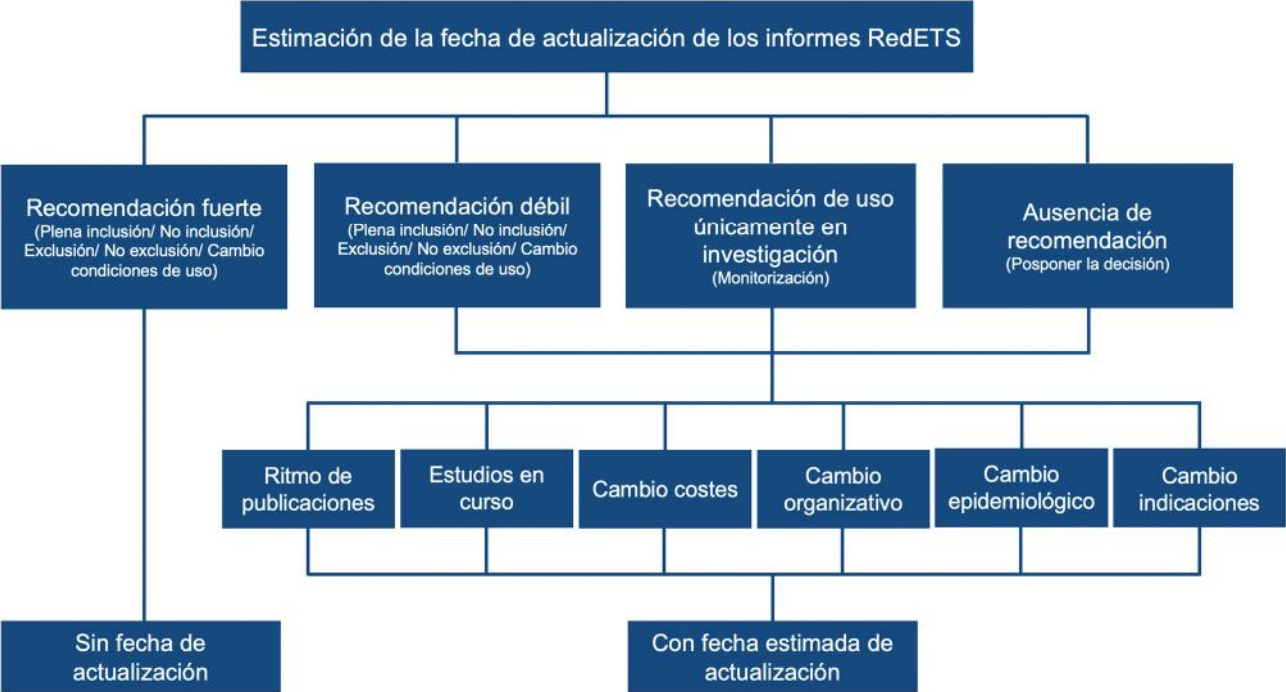
#11	((('tumor treating' OR 'tumour treating') NEAR/2 (field* OR stimulat* OR therap* OR 'non invasive*' OR 'non invasive' OR device*)):ti,ab,kw	1530
#12	((tumour* OR tumor*) NEAR/3 'treat* field*'):ti,ab,kw	1598
#13	ttf*:ti,ab,kw OR ttfield*:ti,ab,kw OR 'tt field*':ti,ab,kw	12985
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	71052
#15	#6 AND #14	1727
#16	#15 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)	1672
#17	'in vitro study'/exp OR 'tumor cell line'/exp OR 'cell culture technique'/exp	7692967
#18	'animal'/exp OR 'animal cell'/exp	34081091
#19	'human'/exp	27698578
#20	#17 NOT (#19 AND #17)	3448089
#21	#18 NOT (#19 AND #18)	6382513
#22	#20 OR #21	6952056
#23	#16 NOT #22	1580
#24	#23 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	1152

CINAHL (EBSCOhost)		
S1	MH brain neoplasms+	18109
S2	TI (gl?oblastom* OR (malignant N2 glioma*)) OR AB (gl?oblastom* OR (malignant N2 glioma*)) OR SU (gl?oblastom* OR (malignant N2 glioma*))	6734
S3	TI (gbm or gbms or ndGBM or ndGBMs) OR AB (gbm or gbms or ndGBM or ndGBMs) OR SU (gbm or gbms or ndGBM or ndGBMs)	2600
S4	TI ((anaplastic or grade iv or grade 4 or IV) N2 (astrocytom*)) OR AB ((anaplastic or grade iv or grade 4 or IV) N2 (astrocytom*)) OR SU ((anaplastic or grade iv or grade 4 or IV) N2 (astrocytom*))	344
S5	(S1 OR S2 OR S3 OR S4)	23284
S6	MH "Electric Stimulation"	11554
S7	Optune* OR NovoTTF* OR "Novo TTF"	45
S8	TI (electrotherap* or electro-therap*) OR AB (electrotherap* or electro-therap*) OR SU (electrotherap* or electro-therap*)	4086
S9	TI (electric* N2 (field* or non-invasive* or "non invasive" or device* or therap* or treat*)) OR AB (electric* N2 (field* or stimulat* or non-invasive* or "non invasive" or device* or therap* or treat*)) OR SU (electric* N2 (field* or stimulat* or non-invasive* or "non invasive" or device* or therap* or treat*))	21631
S10	TI (Tumo?r-Treating N2 (field* or stimulat* or therap* or non-invasive* or "non invasive" or device*)) OR AB (Tumo?r-Treating N2 (field* or stimulat* or therap* or non-invasive* or "non invasive" or device*)) OR SU (Tumo?r-Treating N2 (field* or stimulat* or therap* or non-invasive* or "non invasive" or device*))	18
S11	TI ((tumour* or tumor*) N3 treat* field*) OR AB ((tumour* or tumor*) N3 treat* field*) OR SU ((tumour* or tumor*) N3 treat* field*)	238
S12	TI (TTF* or TTField* or TT Field*) OR AB (TTF* or TTField* or TT Field*) OR SU (TTF* or TTField* or TT Field*)	890
S13	(S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12)	25435
S14	S5 AND S13	273
S15	S5 AND S13 (fecha publicación: 2011-2024)	226

CENTRAL (Wiley)		
#1	MeSH descriptor: [Glioblastoma] this term only	1076
#2	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] this term only	2633
#3	(glioblastom* OR (malignant NEAR/2 glioma*)):ti,ab,kw	2943
#4	(gbm or gbms or ndGBM or ndGBMs):ti,ab,kw	1175
#5	((anaplastic or "grade iv" or "grade 4" or IV) NEAR/2 astrocytom*):ti,ab,kw	232
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4890
#7	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] this term only	2545
#8	Optune* or NovoTTF* or "Novo TTF"	61
#9	(electrotherap* or electro-therap*):ti,ab,kw	1203
#10	(electric* NEAR/2 (field* or non-invasive* or "non invasive" or device* or therap* or treat*)):ti,ab,kw	4763
#11	(Tumo?r-Treating NEAR/2 (field* or stimulat* or therap* or non-invasive* or "non invasive" or device*)):ti,ab,kw	217
#12	((tumour* or tumor*) NEAR/3 (treat* field*)):ti,ab,kw	7485
#13	(ttf* OR ttfield* OR "tt field"):ti,ab,kw	1038
#14	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	13845
#15	#6 AND #14	527
#16	#6 AND #14 con año de publicación de 2011 hasta 2024, fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2011 y Jun 2024, en Ensayos	427

WPRIM, BRISA/RedETSA, IBECS (BVS: BIREME, PAHO, OMS)		
#1	((mh:(glioblastoma) OR mh:("brain neoplasms")) OR (glioblastoma*) OR ("malignant glioma") OR (gbm OR gbms OR ndgbm OR ndgbms) OR ("anaplastic astrocytom*")) AND (mh:("electric stimulation therapy") OR (novocure* OR optune* OR novottf* OR electrotherap* OR "electro-therap*" OR ttf* OR ttfield* OR "tt field*" OR "tumour-treat* field*" OR "tumor-treat* field*"))	7
#2	2011-2024	6

Anexo 4. Estimación fecha de actualización del informe



Anexo 5. Estudios excluidos tras revisión a texto completo

Referencias	
Excluidos por diseño	Motivo Exclusión
1. Oberheim-Bush NA, Shi W, McDermott MW, Grote A, Stindl J, Lustgarten L. The safety profile of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in glioblastoma patients with ventriculoperitoneal shunts. J Neurooncol. 2022 jul;158(3):453-61.	Muestra solapada con Shi (2020), no reporta EA posiblemente relacionados con TTFields
2. Ram Z, Kim C-Y, Hottinger AF, Idbaih A, Nicholas G, Zhu J-J. 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.	Análisis secundario del EF-14 (resultado principal reportado en Stupp 2017)
3. Zhu, Jay-Jiguang; Demireva, Petya; Kanner, Andrew A; Pannullo, Susan; Mehdorn, Maximilian; Avgeropoulos, Nicholas; Salmaggi, Andrea; Silvani, Antonio; Goldlust, Samuel; David, Carlos; Benouaich-Amiel, Alexandra. Health-related quality of life, cognitive screening, and functional status in a randomized phase III trial (EF-14) of tumor treating fields with temozolomide compared to temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol 2017;135(3): 545-552.	Análisis secundario del EF-14 (resultado principal reportado en Stupp 2017)
4. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 dic 15;314(23):2535.	Análisis interino del EF-14
5. Yang, Q.; Guo, C.; Deng, M.; Chen, Y.; Du, X.; Wu, S.; Wang, J.; Sai, K.; Chen, Z.; Mu, Y. (2021). Efficacy and safety of tumor-treating fields in treatment of high-grade gliomas. Chinese J. Neuromedicine 2021; 20(6): 564-570.	Estudio no controlado con menos de 10 pacientes con GND
Revisiones, informes y comentarios que solo incluyen el estudio EF-14 en el caso del GND	
6. Anonymous. Tumour-treating fields in addition to current standard therapy for glioblastoma as first-line treatment: IQWiG Reports - Commission No. N18-02.	
7. Halasz LM, Mitin T. Tumor-Treating Fields: Answering the Concern About Quality of Life. JAMA Oncol. 2018 abr 1;4(4):504.	
8. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2023). Dispositif OptuneMC pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué	
9. Kwan K, Schneider JR, Boockvar JA. Quality of Life in Patients With Glioblastoma Treated With Tumor-Treating Fields. JAMA. 2018 may 1;319(17):1822.	
10. Gervais, C.; Feuvret, L. (2016). AERIO news in brief: Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma. A randomized clinical trial. Oncologie 2016; 18(5): 355-357.	
11. Regev O, Merkin V, Blumenthal DT, Melamed I, Kaisman-Elbaz T. Tumor-Treating Fields for the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. Neuro-Oncology Practice. 2021 jul 14;8(4):426-40.	
12. Shah PP, White T, Khalafallah AM, Romo CG, Price C, Mukherjee D. A systematic review of tumor treating fields therapy for high-grade gliomas. J Neurooncol. 2020 jul;148(3):433-43.	
13. Li S, Dong J, Wang X, Meng X, Jiang C, Cai J. Dexamethasone and compliance affect TTFields efficacy to glioblastoma patients: a systematic review and meta-analysis. Chin Neurosurg JI. 2022 sep 3;8(1):24.	
14. Magoulitis DE, Asprodinis EK, Svokos KA, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Toms SA. Tumor-treating fields as a fourth treating modality for glioblastoma: a meta-analysis. Acta Neurochir. 2018 jun;160(6):1167-74.	

15. Mittal S, Klinger NV, Michelhaugh SK, Barger GR, Pannullo SC, Juhász C. Alternating electric tumor treating fields for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies. *Journal of Neurosurgery*. 2018 feb;128(2):414-21.
16. Marenco-Hillebrand L, Wijesekera O, Suarez-Meade P, Mampre D, Jackson C, Peterson J, et al. Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. *J Neurooncol*. 2020 abr;147(2):297-307.
17. Szasz AM, Arrojo Alvarez EE, Fiorentini G, Herold M, Herold Z, Sarti D, et al. Meta-Analysis of Modulated Electro-Hyperthermia and Tumor Treating Fields in the Treatment of Glioblastomas. *Cancers*. 2023 ene 31;15(3):880.
18. Taslimi S, Ye VC, Zadeh G. Lessons learned from contemporary glioblastoma randomized clinical trials through systematic review and network meta-analysis: part 1 newly diagnosed disease. *Neuro-Oncology Advances*. 2021 ene 1;3(1):vdab028.
19. Zhao B, Wu J, Xia Y, Li H, Wang Y, Qu T, et al. Comparative efficacy and safety of therapeutics for elderly glioblastoma patients: A Bayesian network analysis. *Pharmacological Research*. 2022 ago;182:106316.
20. Zhu P, Zhu J-J. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives. *Chin. Clin. Oncol*. 2017 ago;6(4):41-41.
21. Zvi Ram on behalf of the EF-14 Trial Investigators, Zhu J-J, Demireva P, Kanner AA, Pannullo S, Mehdorn M, et al. Health-related quality of life, cognitive screening, and functional status in a randomized phase III trial (EF-14) of tumor treating fields with temozolomide compared to temozolomide alone in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol*. 2017 dic;135(3):545-52.

Abstracts / Posters

22. Ashby L, Hasselle M, Chowdhary S, Fathallah-Shaykh H, Zhu J-J. Retrospective analysis of tumor treating fields (TTFields) in adults with glioblastoma: Safety profile of the optune™ medical device in patients with implanted non-programmable shunts, programmable shunts, and pacemakers/ defibrillators. *Neuro-Oncology*. 2015;17((Ashby L) Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ, United States):v1.
23. Bähr O, Tabatabai G, Fietkau R, Goldbrunner R, Glas M. INNV-17. TREATMENT DECISION AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA RECEIVING TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) THERAPY IN ROUTINE CLINICAL CARE: RESULTS FROM THE TIGER STUDY. *Neuro-Oncology*. 2023 nov 10;25(Supplement_5):v160-v160.
24. Bähr O, Tabatabai G, Fietkau R, Goldbrunner R, Glas M. P14.20 Quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma during TTFields therapy in routine clinical care: first results of the TIGER study. *Neuro-Oncology*. 2021 sep 9;23(Supplement_2):ii41-2.
25. Bähr O, Tabatabai G, Fietkau R, Goldbrunner R, Glas M. QOLP-31. QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA DURING TTFIELDS THERAPY IN ROUTINE CLINICAL CARE: FIRST RESULTS OF THE TIGER STUDY. *Neuro-Oncology*. 2021 nov 12;23(Supplement_6):vi189-90.
26. Bähr, O.; Tabatabai, G.; Fietkau, R.; Goldbrunner, R.; Glas, M (2021). Quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma during ttfields therapy in routine clinical care: First results of the tiger study. *Oncol. Res. Treat.* V45: 45-46.
27. Battiste J, Dunbar E. NIMG-52. SHARED CARE MODEL FOR GLIOBLASTOMA PATIENT MANAGEMENT. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi135-6.
28. Batzianouli, E.; Finogenova, K.; Johnson, H.; Abdullah, H.I. Patient experience using Tumor Treating Fields (2024). (TTFields) therapy for glioblastoma. *Oncol. Res. Treat.* V45:46.
29. Batzianouli ET, Adams R, Johnson H, Abdullah H. 531P Tumor treating fields therapy for glioblastoma: Identifying needs and satisfaction of new and long-term users. *Annals of Oncology*. 2023 oct;34:S403.
30. Bonomi, R.; Burmeister, J.; Dominello, M. Institutional compliance with tumor treating fields for glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2018;20: vi121.
31. Brodbelt, A.; Williams, M.; Thorpe, A.; Mills, S.; Price, S.; Lekka, E.; Watts, C.; Davies, C.; Jenkinson, M. (2018). Tumour treating fields: Acceptable, tolerable, and can we reduce cost? *Neuro-Oncology* 20:iii253-iii254.
32. Brodbelt, A.; Williams, M.; Thorpe, A.; Mills, S.; Price, S.; Lekka, E.; Watts, C.; Davis, C.; Jenkinson, M. (2018). Tumour treating fields: Acceptable to a UK population? *Neuro-Oncology* 20:vi141-vi142.
33. Brodbelt, A.; Williams, M.; Thorpe, A.; Mills, S.; Price, S.; Lekka, E.; Watts, C.; Davis, C.; Jenkinson, M. (2018). A pilot study of the acceptance and tolerability of tumour treating fields in adult glioblastoma patients. *Neuro-Oncology* 20:V349.
34. Bulow, U.; Wang, A.; Lang-Orsini, M.; Wu, J.; Heilman, C.; Roguski, M.; Arkun, K. (2024). Assessing the impacts of Optune treatment and genetic mutations on survival in patients with glioblastoma multiforme. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*:81(6):449.

35. Chaudhry, A.; Benson, L.; Varshaver, M.; Farber, O.; Weinberg, U.; Kirson, E.; Palti, Y. (2015). Novottt™-100a system (tumor treating fields) transducer array layout planning for recurrent glioblastoma: Results of a novotal™ system user study.17:v10-v11.
36. Chaudhry A, Bomzon Z, Hershkovich HS, Garcia-Carracedo D, Wenger C, Weinberg U, et al. NIMG-06. DOES PERSONALIZING TUMOR TREATING FIELDS(TTFIELDS) WITH NOVOTAL IN GLIOBLASTOMA TREATMENT PLANNING MAKE A DIFFERENCE? INSIGHTS FROM ELECTRIC FIELD SIMULATION STUDIES. Neuro-Oncology. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi124-vi124.
37. Chaudhry A, Bomzon Z, Hershkovich HS, Garcia-Carracedo D, Wenger C, Weinberg U, et al. NIMG-07. INFLUENCE OF 2 CONTRASTING TREATMENT PLANNING APPROACHES ON TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) INTENSITY IN THE GROSS TUMOR VOLUME (GTV) AND PERITUMORAL BRAIN ZONE (PBZ) IN GLIOBLASTOMA. Neuro-Oncology. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi125-vi125.
38. Chaudhry A, Garcia-Carracedo D, Bomzon Z, Hershkovich HS, Wenger C, Weinberg U, et al. Personalizing Tumor Treating Fields (TTFIELDS) Therapy With NovoTAL: Implications for Patterns of Local and Distal Recurrence in Glioblastoma (GB). International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics. 2016 oct;96(2):E70.
39. Chen L, Chen J, Song K, Nie J, Zhuang D, Wang Y, et al. NCOG-14. REAL-WORLD RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TUMOR TREATING FIELDS IN THE TREATMENT OF HIGH-GRADE GLIOMA BASED ON CHINESE POPULATION. Neuro-Oncology. 2021 nov 12;23(Supplement_6):vi154-5.
40. Choe K. Analysis of RTOG-RPA Scores in the Phase 3 EF-14 Trial of Tumor Treating Fields with Temozolomide (TTFIELDS/TMZ) Versus TMZ Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma. International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics. 2018 nov;102(3):S48.
41. Cordova JS, Pan PC, Alnahhas I, Kanyne A, Huang Y, Shi W, et al. A Propensity-Matched Study to Evaluate PTEN and TP53 Mutations as Predictive Biomarkers of Survival in Newly Diagnosed IDH-Wildtype Glioblastoma after Tumor Treating Fields. International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics. 2022 nov;114(3):e69.
42. Dunbar, E.M.; Iwamoto, F.M.; Trusheim, J.E.; Mohile, N.; Battiste, J.; Connelly, J.M.; Damek, D.; Bota, D.A. (2016). Development of practice algorithms to guide treatment planning with TTFIELDS for the management of glioblastoma (GB). J. Clin. Oncol. 34.
43. Frongillo P, Gwyn PG, Wagenknecht C, Adams NR. INNV-22. FACTORS GUIDING THE INITIATION OF TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS; 200 KHZ) THERAPY FOR GLIOBLASTOMA: SELF-REPORTED PATIENT AND ONCOLOGIST PERSPECTIVES. Neuro-Oncology. 2021 nov 12;23(Supplement_6):vi109-10.
44. Frongillo PM, Shackelford M, Certo J. Abstract LB-255: Impact of innovative educational approaches to enhance patient and caregiver understanding of Tumor Treating Fields (TTFIELDS) for glioblastoma implications for outcomes. Cancer Research. 2020 ago 15;80(16_Supplement):LB-255-LB-255.
45. Frongillo PM, Shackelford M, Rain L. Abstract 717: Rapid transformation of TTFIELDS care-delivery during COVID-19 pandemic to optimize treatment of patients with glioblastoma (GBM). Cancer Research. 2021 jul 1;81(13_Supplement):717-717.
46. Glas, M.; Kebir, S. (2018). Safety and adverse event profile of tumor treating fields use in the EMEA region - A real-world data analysis. Neuro-Oncology 20:iii264.
47. Glas, M.; Kebir, S.; Shi, W.(2018). Safety and adverse event profile of tumor treating fields in elderly patients - A post-market surveillance analysis. Neuro-Oncology 20:iii263.
48. Grossman, R.; Bokstein, F.; Ben Harosh, C.; Blumenthal, D.; Limon, D.; Ram, Z. (2018). Tumor treating fields and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: Safety results from a pilot study. Neuro-Oncology 20:iii234.
49. Grossman R, Bokstein F, Blumenthal DT, Limon D, Ben Harush C, Ram Z. Updated safety/feasibility study of concurrent tumor treating fields (TTFIELDS) and radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma. JCO. 2020 may 20;38(15_suppl):e14535-e14535.
50. Gwyn PG, Frongillo P, Thomas A, Adams NR. INNV-10. OVERCOMING CHALLENGES AND OPTIMIZING PATIENT OUTCOMES WITH TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) THERAPY. Neuro-Oncology. 2022 nov 14;24(Supplement_7):vii143-vii143.
51. Hagemann C, Weiland J, Lilla N, Linsenmann T, Ernestus R-I, Löhr M, et al. Abstract LB-155: Adherence to tumor treating fields (TTFIELDS) in high-grade glioma patients - a single center experience. Cancer Research. 2019 jul 1;79(13_Supplement):LB-155-LB-155.
52. Haj, A.; Doenitz, C.; Hohenberger, C.; Brawanski, A.; Proescholdt, M.A. (2018). TtfIELDS for newly diagnosed glioblastoma: Impact of consultation strategy. Neuro-Oncology 20:iii265.
53. Hartz, J.M.; Seifert, A.; Joost, S.M.G.; Hildebrandt, G. (2018). Tumor-treating-fields for glioblastoma therapy-first monoinstitutional experience in the clinical care situation. Strahlenther. Onkol. 194(1):118.

54. Heidemann, M.; Batzianouli, E.T.; Johnson, H.; Abdullah, H.I. (2023). Patient experience with new and long-term use of tumor treating fields (TTFields) therapy for glioblastoma. *Strahlenther. Onkol.* 199(11):1054.
55. Jennings D, Sumrall A. QLIF-11. CLASSIFICATION OF DERMATOLOGIC ADVERSE EVENTS AND MANAGEMENT STRATEGIES IN PATIENTS RECEIVING THERAPY WITH OPTUNE FOR HIGH GRADE GLIOMAS. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi158-vi158.
56. Kebir, S.; Glas, M. (2018). Safety and adverse event profile of tumor treating fields use in the EMEA region a real-world data analysis. *Neuro-Oncology* 20:vi138.
57. Kerschbaumer, J.; Pinggera, D.; Thomé, C.; Freyschlag, C. (2017). One year with Optune Gio® in Austria: First report on clinical outcomes. 10.1093/neuonc/nox168.
58. Kessler, A.; Jentschke, E.; Weiland, J.; Dufner, V.; Lilla, N.; Linsenmann, T.; Westermaier, T.; Hagemann, C.; Ernestus, R.; Löhr, M. (2018). Improving quality of life in glioma patients: Platform for exchange of patients' expertise in ttfields practice. *Neuro-oncology* 20: iii239.
59. Kessler, A.; Weiland, J.; Breun, M.; Linsenmann, T.; Ernestus, R.; Hagemann, C.; Löhr, M. (2018). Adherence to tumor treating fields in patients with high-grade glioma - A single center experience. *Neuro-oncology* 20: iii239.
60. Kessler, A.F.; Jentschke, E.; Dufner, V.; Linsenmann, T.; Westermaier, T.; Wolber, W.; Ernestus, R.-I.; Hagemann, C.; Löhr, M. (2017). Meeting the patients-meeting the needs: platforms for patients using Optune Gio® to exchange expertise. 10.1093/neuonc/noy139
61. Kew, Y.; Bush, N.A.O. (2018). Safety of tumor treating fields in glioblastoma patients with implanted nonprogrammable and programmable shunts, and pacemakers/defibrillators: 6.5-year updated retrospective analysis. 10.1093/neuonc/noy148
62. Kew, Y.; Demopoulos, A.; Oberheim-Bush, N.A.; Zhu, J.-J. (2017). Safety profile of tumor treating fields in adult glioblastoma patients with implanted non-programmable shunts, programmable shunts, and pacemakers/defibrillators: 6-year updated retrospective analysis of Optune Gio® therapy. 10.1093/neuonc/nox168
63. Kilias, M.; Pellet, C. (2017). Role of nurses for the implementation of ttfields in daily clinical routine in glioblastoma treatment. 10.1093/neuonc/nox168
64. Kilias, M.; Pellet, C.; Hottinger, A.F. (2018). Supporting function of nurses to facilitate TTFields therapy for primary and recurrent glioblastoma in clinical routine. 10.1093/neuonc/noy139
65. Kinzel A, Ambrogio M, Varshaver M, Benson L, Kirson E. NIMG-50. FIRST REPORT OF USER EXPERIENCE, COMPLIANCE OUTCOMES, AND ALARM STATES WITH THE SECOND GENERATION OPTUNE GIO® SYSTEM. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi135-vi135.
66. Kinzel, A.; Graeb, M.; Grewal, J.; Kirson, E. (2018). User experience with new, aesthetically improved transducer arrays for delivery of tumor treating fields for glioblastoma. 10.1093/neuonc/noy139
67. Kinzel, A.; Grewal, J.; Graeb, M.; Kirson, E. (2018). User experience with new, aesthetically improved transducer arrays for delivery of tumor treating fields for glioblastoma. 10.1093/neuonc/noy148
68. Kumar V, Harris D. RTHP-29. COMPLIANCE AND DURATION OF TREATMENT WITH TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) IN ADJUVANT TREATMENT FOR NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMAS (GBMs) IMPROVES PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) AND OVERALL SURVIVAL (OS). *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi180-vi180.
69. Kumthekar P, Lyleroehr M, Lacson L, Stupp R, Lukas R, Lezon R, et al. INNV-13. UNDERSTANDING FACTORS THAT INFLUENCE THE DECISION OF ACCEPTING TUMOR TREATING FIELDS (TTF) THERAPY. *Neuro-Oncology*. 2021 nov 12;23(Supplement_6):vi107-8.
70. Lazaridis, L.; Schäfer, N.; Kebir, S.; Weller, J.; Tzaridis, T.-D.; Scheffler, B.; Pierscianek, D.; Kleinschnitz, C.; Stuschke, M.; Sure, U.; Herrlinger, U.; Glas, M. (2018). Tumor treating fields (TTFields) in combination with lomustine (CCNU) and temozolomide (TMZ) in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM). 10.1093/neuonc/noy148
71. Letter N, Kastbom L, Wahlberg E, Norrgård J, Degsell E, Karlsson M, et al. P08.06.B OPTUNE TREATMENT FOR PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA: A MIXED METHOD STUDY OF PATIENTS', NEXT OF KIN'S', PHYSICIANS' AND COMPANY STAFFS' EXPERIENCES. *Neuro-Oncology*. 2023 sep 8;25(Supplement_2):ii56-ii56.
72. Lieberman, F.; Kim, C.-Y.; Hirte, H.; Iwamoto, F.; Olivi, A. (2017). Patterns of TTFields-related severe skin toxicity in GBM patients. 10.1093/neuonc/nox168
73. Liu Y, Richardson M, Warren K, Strawderman MS, Mohile N, Milano MT, et al. Clinical efficacy of tumor-treating fields for newly diagnosed glioblastoma. *JCO*. 2019 may 20;37(15_suppl):2046-2046.
74. Liu Y, Strawderman M, Warren K, Richardson M, Serventi J, Mohile N, et al. INNV-09. CLINICAL EFFICACY OF TUMOR TREATING FIELDS FOR NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*. 2019 nov 11;21(Supplement_6):vi132-vi132.

75. Lucaci R, Suchorska B, Wettig M, Jung S, Scholz M. P04.22 Tumor treating fields in high-grade glioma patients: A retrospective single-center study. *Neuro-Oncology*. 2021 sep 9;23(Supplement_2):ii23-ii23.
76. Lustgarten, L.; Shi, W.; McDermott, M.W.; Grote, A.; Stindl, J.; Oberheim-Bush, N.A. (2022). Feasibility and safety of tumour treating fields therapy for glioblastoma patients with ventriculoperitoneal shunt. 10.1080/02688697.2022.2065422
77. Lütge, I. (2018). Increasing ttfields acceptance with a patient-oriented communication. 10.1093/neuonc/noy139
78. May, S.; Goebel, J.; Gerlach, R.; Krex, D. (2017). Tumor treating fields for the treatment of glioblastoma multiforme in daily praxis: Experience from two Hospitals in Germany. 10.1093/neuonc/nox168. 10.1093/neuonc/nox168
79. Misch, M.; Onken, J.; Vajkoczy, P. (2017). High therapy compliance in patients treated with Optune Gio® therapy does not depend on demographic data, stage of disease or treatment duration. 10.1093/neuonc/nox036
80. Misch M, Onken J. RARE-44. ONE YEAR WITH OPTUNE GIO® IN ROUTINE USE: FIRST REPORT ON CLINICAL EXPERIENCES IN GERMANY. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi169-vi169.
81. Mrugala M, Shi W, Iwamoto F, Lukas R, Palmer J, Suh J, et al. INNV-07. TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS; 200 KHZ) POST-MARKETING SAFETY DATA FROM PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA TREATED BETWEEN 2011–2022. *Neuro-Oncology*. 2022 nov 14;24(Supplement_7):vii142-vii142.
82. Mrugala, M.M.; Shi, W.; Iwamoto, F.; Lukas, R.V.; Palmer, J.D.; Suh, J.H.; Glas, M. (2023). GLOBAL POST-MARKETING SURVEILLANCE DATA FROM PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM MALIGNANCIES TREATED WITH TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) THERAPY BETWEEN 2011-2022. 10.1093/neuonc/noad073
83. Mrugala MM, Shi W, Iwamoto F, Lukas RV, Palmer JD, Suh JH, et al. Abstract 3221: Patients with glioblastoma (GBM) treated with tumor treating fields (TTFIELDS) therapy: post-marketing safety data over the last decade. *Cancer Research*. 2023 abr 4;83(7_Supplement):3221-3221.
84. Mrugala MM, Shi W, Iwamoto FM, Heidemann M, Lukas RV, Palmer JD, et al. LONG-TERM POST-MARKETING SURVEILLANCE DATA FROM ELDERLY PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM MALIGNANCIES TREATED WITH TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) THERAPY. *Neuro-Oncology*. 2023 sep 16;25(Supplement_3):iii2-iii2.
85. Neff C, Price M, Chavez G, Proescholdt C, Kruchko C, Cioffi G, et al. P21.04.A IMPROVEMENTS IN SURVIVAL FOR GLIOBLASTOMA IN THE POST-STUPP PROTOCOL ERA. *Neuro-Oncology*. 2023 sep 8;25(Supplement_2):ii132-ii132.
86. Nicholas, G.A.; Hirte, H.; Easaw, J.; Muanza, T.; Roberge, D.; Mathieu, D.; Pitz, M. (2017). Time to functional and cognitive decline in a phase 3 trial of tumor treating fields with temozolomide versus temozolomide alone in patients with newly diagnosed glioblastoma. 10.1093/neuonc/nox168
87. Oberheim-Bush NA, Shi W, McDermott M, Grote A, Stindl J, Lustgarten L. SURG-06. THE SAFETY PROFILE OF TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS; 200 KHZ) CONCOMITANT WITH VENTRICULO-PERITONEAL SHUNTS IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA AND HYDROCEPHALUS. *Neuro-Oncology*. 2021 nov 12;23(Supplement_6):vi196-vi196.
88. Odia Y, Schulte J, Iwamoto F. RTHP-37. RATES AND IMPACT OF COMPLIANCE WITH TUMOR TREATING FIELDS THERAPY IN A GLIOMA COHORT. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi182-vi182.
89. Olubajo, F.; Thorpe, A.; Davis, C.; Crofton, A.; Mills, S.J.; Jenkinson, M.; Watts, C.; Price, S.; Brodbelt, A. (2021). Tumour treating fields in glioblastoma: Is the treatment tolerable, effective, and practical in UK patients? 10.1093/neuonc/noab195
90. Onken, J.; Goerling, U.; Heinrich, M.; Guenes, S.; Krex, D.; Vajkoczy, P.; Misch, M. (2018). Optune treatment does not affect quality of life in treatment of high grade glioma compared to chemo-radiotherapy alone. 10.1093/neuonc/noy139
91. Padhye, A.; Gwak, D.-H.; Fonkem, E. (2018). Survival outcomes in glioblastoma patients using TTFIELDS: The Baylor Scott & white medical center in central texas experience.
92. Palmer, J.D.; Proescholdt, C.; Chavez, G.; Furnback, W. (2022). A SUBGROUP ANALYSIS OF UTILITIES FROM EUROPEAN PATIENTS USING TUMOR TREATING FIELDS FOR GLIOBLASTOMA.
93. Pandey M, Lands L, Baughman B, Michael M, Sorenson J, Weir A, et al. ACTR-31. PATTERNS OF COMPLIANCE IN THE USE OF TUMOR TREATING FIELDS (OPTUNE) FOR BRAIN TUMORS. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi8-vi8.
94. Pandey M, Lands L, Michael M, Sorenson J, Weir A, Baughman B, et al. ACTR-28. USE OF TUMOR TREATING FIELDS IN THE FIRST LINE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi7-8.

95. Pandey, M.; Qualls, K.; Michael, M.; Sorenson, J.; Baughman, B.; Izaguirre, E.; Ballo, M. (2017). Tumor treating field compliance and overall survival in patients with primary GBM.
96. Pena LC, Anderson C, Agarwal MS, Galvan E, Kelly W, Wagner TD. Retrospective Review of the Factors Limiting Optune Initiation in GBM patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2023 oct;117(2):e93.
97. Peters K, Affronti M, Kim J-Y, Patel M, Johnson M, Bartlett D, et al. QOLP-10. A LONGITUDINAL OBSERVATIONAL STUDY OF EXERCISE BEHAVIOR IN GLIOBLASTOMA PATIENTS TREATED WITH TUMOR-TREATING FIELDS. *Neuro-Oncology*. 2021 nov 12;23(Supplement_6):vi184-5.
98. Pinggera, D.; Kerschbaumer, J.; Thomé, C.; Freyschlag, C.F. (2017). One year with optune in austria: First report on clinical experiences.
99. Proescholdt, M.; Doenitz, C.; Shibani, Y.; Hau, P.; Putnik, K.; Andreas, M. (2017). Finding a predictive marker for compliance to TTFields therapy-the comptune study.
100. Proescholdt, M.; Onken, J.; Hau, P.; Doenitz, C.; Misch, M. (2017). Ttfields for newly diagnosed glioblastoma: Impact of consultation strategy
101. Proescholdt M, Schmidmeier M, Doenitz C, Schmidt N-O, Mühlberger A. QOL-02. FACTORS INFLUENCING COMPLIANCE IN TTF TREATMENT – THE COMPTUNE STUDY. *Neuro-Oncology*. 2022 nov 14;24(Supplement_7):vii240-1.
102. Qin Z, Chen L, Chen J, Yao Y, Wu J, Zhuang D, et al. CTNI-47. TUMOR TREATING FIELDS COMBINE WITH TEMOZOLOMIDE FOR NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CHINESE PATIENTS. *Neuro-Oncology*. 2022 nov 14;24(Supplement_7):vii82-vii82.
103. Qualls, K.; Baughman, B.; Pandey, M.; Michael, L.; Sorenson, J.; Ballo, M. (2018). Predicting tumor treating field compliance using neurocognitive testing
104. Qualls KW, Pandey M, Michael LM, Sorenson J, Baughman B, Ballo MT. Single Institutional Experience with Tumor-Treating Field Compliance and Overall Survival in Patients with Primary Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2019 sep;105(1):E106-7.
105. Ram, Z.; Kim, C.-Y.; Nicholas, G.A.; Toms, S. (2017). Compliance and treatment duration predict survival in a phase 3 EF-14 trial of tumor treating fields with temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma.
106. Ram Z, Kim C-Y, Zhu J-J. Efficacy of tumor treating fields (TTFields) in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM): Sub-group analysis of the phase III EF-14 trial. *JCO*. 2020 may 20;38(15_suppl):e24019-e24019.
107. Ram Z, Zhu J-J. Abstract CT219: Efficacy of TTFields in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM): Sub-group analysis of the EF-14 trial. *Cancer Research*. 2020 ago 15;80(16_Supplement):CT219-CT219.
108. Ram Z, Zhu JJ. Efficacy Of Tumor Treating Fields (TTFields) In Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): Sub-Group Analysis Of The Phase 3 EF-14 Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2020 nov;108(3):e730-1.
109. Ram
110. Rulseh A, Derner A, Sroubek J, Kleiner J, Vymazal J. Abstract 2038: Overall survival of glioblastoma patients treated by standard therapy in comparison to standard therapy plus tumor treating fields. *Cancer Research*. 2020 ago 15;80(16_Supplement):2038-2038.
111. Saria M, Nguyen M, Truong J, Heng A, Boucher N, Eisenberg A, et al. NIMG-63. OPTIMAL PATIENT AND FAMILY EDUCATION IS KEY TO IMPROVING THE EFFICACY OF TUMOR TREATING FIELDS PLUS CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF GBM. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi138-vi138.
112. Schmidt T, Kebir S, Lazaridis L, Stoppeck A, Glas M. P14.62 Safety and adverse event profile post-market surveillance analysis of Tumor Treating Fields (TTFields) in EMEA. *Neuro-Oncology*. 2019 sep 6;21(Supplement_3):iii81-2.
113. Schreiber, L.; Rapp, M.; Sabel, M.; Onken, J.; Misch, M.; Kinzel, A.; Thomé, C.; Scholz, M.; Vajkoczy, P.; Freyschlag, C.F. (2017). The use of programmable shunts in patients treated with tumor treating fields: Multicentric case series
114. Shackelford, M. Applying innovative educational approaches to enhance patient and caregiver understanding of tumor treating fields, a FDA approved treatment for glioblastoma
115. Shackelford M, Frongillo P, Certo J. INNV-17. INNOVATIVE EDUCATIONAL APPROACHES TO ENHANCE PATIENT AND CAREGIVER UNDERSTANDING OF TTFIELDS FOR GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*. 2019 nov 11;21(Supplement_6):vi134-vi134.
116. Shi W, Blumenthal D, Oberheim NA, Kebir S, Lukas RV, Muragaki Y, et al. Global Post-Marketing Safety Surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in Patients With High-Grade Glioma in Clinical Practice. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2020 nov;108(3):e697.

117. Shi W, Blumenthal DT, Bush NAO, Kebir S, Lukas RV, Muragaki Y, et al. Abstract LB-167: Post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in patients with high-grade glioma in clinical practice. *Cancer Research*. 2020 ago 15;80(16_Supplement):LB-167-LB-167.
118. Shi W, Blumenthal DT, Oberheim Bush NA, Kebir S, Lukas RV, Muragaki Y, et al. Post-marketing safety surveillance of tumor treating fields (TTFields) in patients with high-grade glioma in clinical practice. *JCO*. 2020 may 20;38(15_suppl):2542-2542.
119. Shi, W.; Kebir, S.; Glas, M. (2018). Safety and adverse event profile of tumor treating fields in elderly patients a post-market surveillance analysis
120. Shockley S, Gage Gwyn P, Adams R, Batzianouli E, Johnson H, Abdullah HI. QOL-19. TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) THERAPY IN GLIOBLASTOMA (GBM): RELATIONSHIP BETWEEN PATIENT EXPERIENCE, GLOBAL REGION, AND AGE. *Neuro-Oncology*. 2023 nov 10;25(Supplement_5):v252-3.
121. Shockley S, Gwyn PG, Palmesino E, Batzianouli E, Johnson H. INNV-12. DEMOGRAPHICS, PRESCRIBING PATTERNS, AND SATISFACTION OF HEALTHCARE PROVIDERS WHO PRESCRIBE TUMOR TREATING FIELDS (TTFIELDS) THERAPY TO PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*. 2023 nov 10;25(Supplement_5):v158-v158.
122. Siegal, T.; Bokstein, F.; Blumenthal, D.T.; Zach, L.; Leibovici, A.; Yust-Katz, S.; Lossos, A.; Tzuk-Shina, T.; Lokiec, A.; Grossman, R.; Forscher, I.; Talianky, A.; Ram, Z. (2018). Clinical experience with tumor treating fields (TTFields, Optune®) in Israel-patient acceptance and safety
123. Siegal, T.; Bokstein, F.; Blumenthal, D.T.; Zach, L.; Leibovici, A.; Yust-Katz, S.; Lossos, A.; Tzuk-Shina, T.; Lokiec, A.; Ram, Z. (2018). Experience with tumor treating fields (TTFields, OPTUNE®) in Israel - Patient compliance and adverse effects
124. Stupp R, Hegi ME, Idnani A, Steinberg DM, Lhermitte B, Read W, et al. Abstract CT007: Tumor treating fields added to standard chemotherapy in newly diagnosed glioblastoma (GBM): Final results of a randomized, multi-center, phase III trial. *Cancer Research*. 2017 jul 1;77(13_Supplement):CT007-CT007.
125. Stupp, R.; Ram, Z. (2017). Standard of care temozolomide chemotherapy ± tumor treating fields (TTFIELDS) in newly diagnosed glioblastoma. final results of the phase III EF-14 clinical trial
126. Stupp, R.; Taillibert, S.; Kanner, A.; Kesari, S.; Toms, S.A.; Barnett, G.H.; Fink, K.L.; Silvani, A.; Lieberman, F.S.; Zhu, J.-J.; Taylor, L.P.; Honnorat, J.; Hottinger, A.; Chen, T.; Tran, D.D.; Kim, C.; Hirte, H.W.; Hegi, M.E.; Palti, Y.; Ram, Z. (2015). Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemotherapy and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma-First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial
127. Stupp, R.; Taphoorn, M.; Dirven, L.; Taillibert, S.; Honnorat, J.; Chen, T.; Sroubek, J.; Paek, S.H.; Bruna Escuder, J.; Easaw, J.; David, C.; Kim, C.Y.; Desai, R.; Kew, Y.; Olivi, A.; Hottinger, A.; Kirson, E.D.; Lavy-Shahaf, G.; Hegi, M.E.; Ram, Z. (2017). Tumor Treating Fields (TTFields)-A novel cancer treatment modality: Translating preclinical evidence and engineering into a survival benefit with delayed decline in quality of life
128. Stupp, R.; Taphoorn, M.; Driven, L.; Taillibert, S.; Honnorat, J.; Chen, T.C.; Sroubek, J.; Paek, S.H.; Escuder, J.B.; Easaw, J.; David, C.; Kim, C.; Desai, R.; Olivi, A.; Kew, Y.; Hottinger, A.; Hegi, M.E.; Kirson, E.; Lavy-Shahaf, G.; Ram, Z. (2017). Tumor treating fields (TTFields)dA novel cancer treatment modality: Translating preclinical evidence and engineering into a survival benefit with delayed decline in quality of life.
129. Sumrall, A.; Perera, S.; Haggstrom, D.; Jennings, D.; Symanowski, J.; Robinson, M. (2017). Incidence and characterization of dermatologic adverse events in patients treated with tumor treating fields and impact on overall survival
130. Taphoorn, M.J.B.; Dirven, L.; Taillibert, S.; Honnorat, J.; Chen, T.; Sroubek, J.; Paek, S.-H.; Escuder, J.B.; Easaw, J.C.; David, C.A.; Kim, C.-Y.; Desai, R.D.; Kew, Y.; Olivi, A.; Nicholas, G.A.; Lavy-Shahaf, G.; Kirson, E.D.; Ram, Z.; Stupp, R. (2017). Effect of tumor treating fields (TTFields) on health-related quality of life (HRQoL) in newly diagnosed glioblastoma. Results of the EF-14 randomized phase III trial
131. Thorpe A, Brodbelt MAR, Crofton MA. A nurse led clinic improves care for patients with Glioblastoma and tumour treating fields. *Neuro-Oncology*. 2018 oct 3;20(suppl_5):v356-v356.
132. Toms SA. Effects of Tumor Treating Fields (TTFields) on Health-Related Quality of Life (HRQL) in Newly Diagnosed Glioblastoma: An Exploratory Analysis of the EF-14 Randomized Phase III Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2018 nov;102(3):S170-1.
133. Tran, D. Real-world surveillance data for tumor treating fields affirm the tolerability of tumor treating fields for the treatment of glioblastoma in the United States.
134. Trusheim J, Dunbar E, Battiste J, Iwamoto F, Mohillie N, Damek D, et al. NIMG-23. DEVELOPMENT OF PRACTICE ALGORITHMS TO GUIDE TREATMENT PLANNING WITH TTFIELDS FOR THE MANAGEMENT OF GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi129-vi129.
135. Vymazal J, Novák T, Slanina P, Kazda T, Sroubek J, Klenner J, et al. INNV-11. EIGHTEEN YEARS OF EXPERIENCE WITH TREATMENT OF GLIOBLASTOMA USING TUMOR TREATING FIELDS

- (TTFIELDS) IN NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA (NDGBM) IN A SINGLE CENTER. *Neuro-Oncology*. 2022 nov 14;24(Supplement_7):vii143-vii143.
136. Vymazal J, Zacek R, Sroubek J, Klener J, Rulseh AM. Abstract CT097: Quantitative MR measurements in glioblastoma patients: Mean diffusivity with tumor treating fields plus standard therapy versus standard treatment alone. *Cancer Research*. 2018 jul 1;78(13_Supplement):CT097-CT097.
 137. Walbert, T.; Lavy-Shahaf, G. Effects of tumor treating fields on health-related quality of life (HRQOL) in newly diagnosed glioblastoma: An exploratory analysis of the EF-14 randomized phase III trial
 138. Walbert, T.; Lavy-Shahaf, G. Effects of tumor treating fields on health-related quality of life (HRQOL) in newly diagnosed glioblastoma: An exploratory analysis of the EF-14 randomized Phase III trial
 139. Walbert T, Lavy-Shahaf G, Toms SA, Kesari S. Abstract CT100: Tumor treating fields (TTFIELDS) on health-related quality of life (HRQoL) in ndGBM: An exploratory analysis of the EF-14 phase III trial. *Cancer Research*. 2018 jul 1;78(13_Supplement):CT100-CT100.
 140. Wang A, Arkun K. Investigating the Effects of Tumor Treating Fields and Genetic Mutations in Patients With Glioblastoma (P13-13.005). *Neurology*. 2023 abr 25;100(17_supplement_2):4755.
 141. Weinberg, U.; Perez, S.; Grewal, J.; Kinzel, A. (2018). Safety and adverse event profile of tumor treating fields in glioblastoma a global post-market surveillance analysis.
 142. Wong, E.; Fong, J.; Lok, E.; Gautam, S. (2017). Compliance of tumor treating fields therapy and overall survival in glioblastoma
 143. Wong E, Fong J. RTHP-17. COMPLIANCE OF TUMOR TREATING ELECTRIC FIELDS THERAPY AND OVERALL SURVIVAL IN GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*. 2016 nov 1;18(suppl_6):vi177-8.
 144. Wong, E.T.; Engelhard, H.H.; Tran, D.D.; Kew, Y.; Mrugala, M.M.; Cavaliere, R.; Villano, J.L.; Bota, D.A.; Rudnick, J.; Sumrall, A.L.; Zhu, J.-J. (2014). NovoTTF-100A alternating electric fields therapy for recurrent glioblastoma: An analysis of patient registry data
 145. Yang, X.; Zhang, L.; Ren, Y.; Mao, Q.; Liu, Y.; Wang, X.; Chen, N.; Yue, Q.; Wu, X.; Liu, L.; Wang, F. (2022). RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TTFIELDS IN PATIENTS WITH HGG BASED ON THE CRITERIA OF 2021 WHO CNS5. *Neuro-Oncology* 24:vii148.
 146. Zhu J-J, Pannullo S, Mehdorn M, Payer F, Avgeropoulos N, Salmaggi A, et al. ATCT-35QUALITY OF LIFE, COGNITIVE FUNCTION AND FUNCTIONAL STATUS IN THE EF-14 TRIAL: A PROSPECTIVE, MULTI-CENTER TRIAL OF TTFIELDS WITH TEMOZOLOMIDE COMPARED TO TEMOZOLOMIDE ALONE IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GBM. *Neuro Oncol*. 2015 nov;17(suppl 5):v9.3-v9.

Erratum

147. Anonymous. Correction to: Safety and efficacy of Tumor Treating fields (TTFIELDS) therapy for newly diagnosed glioblastoma in Japanese patients using the Novo-TTF System: a prospective post-approval study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2023 mar 30;53(4):370-370.
148. Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, Kew Y, Cavaliere R, Villano JL, et al. Corrigendum to "Clinical Practice Experience With Novo TTF-100ATM System for Glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe)". *Seminars in Oncology*. 2015 jun;42(3):e33-43.

Anexo 6. Valoración del riesgo de sesgo del ECA incluido

Estudio: Stupp al. (2020)		
Study design ☐ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☒ Individually randomized cross-over (or other matched) trial		
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.		
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)		
Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP) ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) ☐ Conference abstract(s) about the trial ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) ☐ Research ethics application ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Personal communication with trialist ☐ Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	La aleatorización fue realizada por computador.	Sí
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	"central web-based randomization system"	Sí
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		No
Risk-of-bias judgement		Bajo
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Sí
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Sí
2.3. If Y/PY/NL to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Un 20% de pacientes del grupo control recibieron TTFields No se informa de los tratamientos recibidos tras la progresión	Sí
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		Probablemente no

2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		-
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Se realizó análisis por intención de tratar	Sí
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		-
Risk-of-bias judgement		Bajo
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hubo más de un 5% de pérdidas	No
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		Yes
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		Sin información
Risk-of-bias judgement		Incierto
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		No
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		No
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Sí	Sí
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No para SLP y SG, sí para calidad de vida y efectos adversos	Probably no Yes
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		-
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Bajo (SLP, SG) Incierto (CVRS, EA)
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El registro del estudio está disponible	Yes
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		No
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		No
Risk-of-bias judgement		Bajo
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement		Riesgo de sesgo Bajo

Anexo 7. Valoración del riesgo de sesgo de los EOC incluidos

ROBINS-I tool: Ballo et al. (2022)		
Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered		Si
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		No
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		-
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Se realizó una regresión múltiple, pero los grupos se definieron por la aceptación o no de TTFields por parte de los pacientes.	Probablemente no
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		Sí
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		N
Questions relating to baseline and time-varying confounding		

1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		-
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		-
Risk of bias judgement		Serío
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	Se excluyeron pacientes con menos de 9 meses de seguimiento	Sí
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		Sí
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		Sin información
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Sí
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		-

Risk of bias judgement		Moderado
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Sí</u>
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Sí</u>
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Probablemente no
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		-
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		

4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		-
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		-
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		-
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		Sí
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		N
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		N
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		-
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		-
Risk of bias judgement		Bajo

Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
--	--	---

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		N
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Resultado objetivo: supervivencia	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Sí</u>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		No
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		N
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Probablemente no
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		N
Risk of bias judgement		Bajo

Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
--	--	---

Overall bias		
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

ROBINS-I tool: Chen et al. (2022)		
Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered		Sí
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		No
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		-
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Se realizó Propensity score matching (PSM) y Inverse probability weighting; sin embargo, tras el PSM aun hubo una diferencia significativa en la tasa de pacientes con metilación del gen <i>MGMT</i> (TTFields 24% vs. control 37%, p = 0.001)	Sí
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		Sí
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		N
Questions relating to baseline and time-varying confounding		

1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		-
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		-
Risk of bias judgement		Moderado
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favorece al comparador

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4 2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	Se excluyeron pacientes en el grupo de TTFields con menos de 4 semanas de uso	Probablemente sí Sí Sin información
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Sí
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		-
Risk of bias judgement		Moderado

Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
--	--	---

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Sí</u>
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Sí</u>
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Probablemente no
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		-
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		

4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		-
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		-
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		-
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Sí</u>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		N
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		N
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		-
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		-
Risk of bias judgement		Bajo

Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
--	--	---

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		N
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Resultado objetivo: supervivencia	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Sí</u>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		No
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		N
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Probablemente no
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		N
Risk of bias judgement		Bajo

Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
--	--	--

Overall bias		
Risk of bias judgement		Moderado
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

ROBINS-I tool: Liu et al. (2022)		
Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Si
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	El tiempo de supervivencia se midió desde el fin de la quimiorradioterapia, y el tiempo hasta el comienzo de TTFields varió sustancialmente entre participantes, por lo que TTFields se introdujo como covariable temporal	No
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		-
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Se usó regresión múltiple. La diferencia en la tasa de pacientes con metilación del promotor del gen <i>MGMT</i> fue significativa (TTFields 16.2% vs. control 35.8%)	Sí

1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Sí
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
Questions relating to baseline and time-varying confounding	
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	-
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	-
Risk of bias judgement	Moderado
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Favorece al comparador

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	Se excluyeron pacientes con datos perdidos	Sí
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		Sin información -

2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Sí
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		-
Risk of bias judgement		Moderado
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		Sí
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Sí
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Probablemente no

4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		-
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		-
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		-
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		-
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Sí</u>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		N
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		N

5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		-
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		N
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Resultado objetivo: supervivencia	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Sí</u>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		No
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		N
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Probablemente no
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Moderado
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

ROBINS-I tool: Pandey et al. (2022)		
Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Sí
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		No
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		-
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay información sobre si se controló por confusores	No información
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		-
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		N
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		-

1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		-
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4		N
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		-
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		-
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Sí
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		-

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Sí</u>
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Sí</u>
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Probablemente no
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		-
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		-
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		-
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		-

4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Sí</u>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		N
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		N
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		-
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		N
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Resultado objetivo: supervivencia	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Sí</u>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		No
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		N
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Probablemente no
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		N
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

ROBINS-I tool: She et al. (2022)		
Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered		Sí
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		No
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		-
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Muestra pequeña, TTFields (13) control (39), diferencias importantes en línea base. Se hace regresión multiple	Sí
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		Sí
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		N
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		-

1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		-
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4		No
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		-
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		-
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Sí
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Sí</u>
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Sí</u>
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Probablemente no
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		-
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		-
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		-
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		-

4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Sí</u>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		N
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		N
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		-
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		N
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Resultado objetivo: supervivencia	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Sí</u>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		No
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		N
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Probablemente no
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

ROBINS-I tool: Vymazal et al. (2022)		
Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If <u>Y/PY</u> to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Sí
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If <u>N/PN</u>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <u>Y/PY</u>, go to question 1.3.		No
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If <u>N/PN</u>, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If <u>Y/PY</u>, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)		-
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No se menciona control de confusores en el análisis	Sin información
1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		-
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		N
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		-

1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		-
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4		No
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		-
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		-
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		Sí
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Sí</u>
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Sí</u>
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Probablemente no
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		-
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		-
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		-
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		-

4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5 : Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		-
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>No</u>
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		No
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Sí
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3 : Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	El 42.3% de pacientes controles elegibles no se incluyó por datos perdidos	No
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3 : Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		Sin información
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		N
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Resultado objetivo: supervivencia	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Sí</u>
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		No
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		N
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Probablemente no
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		N
Risk of bias judgement		Bajo
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Serio
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Anexo 8. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales)

Tabla 18. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos con el instrumento CASPe		
PREGUNTAS	Gatson 2021	Kumthekar 2024
1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	Sí	Sí
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Parcialmente, se proponen recomendaciones no basadas en la evidencia	Sí
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Parcialmente, se proponen recomendaciones no basadas en la evidencia	Sí
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Hay riesgo de sesgo en la selección	Sí
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Parcialmente, se proponen recomendaciones no basadas en la evidencia	Sí
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)?	No	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	No. Existen conflictos de interés	Sí, Comité de Ética
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	No	Sí
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	No	Sí
10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	Parcialmente, parte del estudio se centra en la pandemia de COVID	Sí

Tabla 19. Valoración de las limitaciones metodológicas de las revisiones narrativas con el instrumento SANRA

PREGUNTAS		CADTH 2024	Chang 2017	Lacouture 2014
Justification of the article's importance for the readership				
The importance is not justified	0	2	2	2
The importance is alluded to, but not explicitly justified	1			
The importance is explicitly justified	2			
Statement of concrete aims or formulations of questions				
No aims or questions are formulated	0	2	1	1
Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions	1			
One or more concrete aims or questions are formulated	2			
Description of the literature search				
The search strategy is not presented	0	2	0	0
The literature search is described briefly	1			
The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria	2			
Referencing				
Key statements are not supported by references	0	2	2	2
The referencing of key statements is inconsistent	1			
Key statements are supported by references	2			
Scientific reasoning				
The article's point is not based on appropriate arguments	0	2	1	1
Appropriate evidence is introduced selectively	1			
Appropriate evidence is generally presented	2			
Appropriate presentation of data				
Data are presented inadequately	0	2	1	2
Data are often not presented in the most appropriate way	1			
Relevant outcome data are generally presented appropriately	2			
Sum score		12	7	8

Tabla 20. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios de cohortes con la ficha de lectura crítica de Osteba

PREGUNTAS	Kinzel 2019	Lassman 2020	Onken 2018	Onken 2018
Pregunta de investigación				
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	Sí	Sí	Sí	Sí
Método				
¿El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos?	No	No	Sí	Sí
Resultados				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	Sí	Sí	Sí	Sí
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	No	No	Sí	Sí
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses? Si consta, especifica la fuente de financiación.	Los autores son empleados de Novocure, el fabricante de TTF	Los autores declaran conflictos de interés y financiación por Novocure	Novocure proporcionó los datos de adherencia y ayudó con la redacción del dispositivo	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	Incertidumbre	Incertidumbre	Incertidumbre	Incertidumbre
Evaluación de la calidad del estudio	Baja	Baja	Media	Media

Anexo 9. Marco EtD (Evidence to Decision)

Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad de TTFields en el tratamiento del glioblastoma de nuevo diagnóstico (GND)?	
Population:	Personas adultas con GND sometidas a cirugía y que han terminado la quimiorradioterapia
Intervention:	Terapia de campos eléctricos alternos (TTFields, dispositivo Optune®) + Temozolomida
Comparison:	Temozolomida
Main outcomes:	Supervivencia libre de progresión (SLP); Supervivencia global (SG); Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS); Eventos adversos
Setting:	Atención hospitalaria

Evaluación

Problem Is the problem a priority?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know	El glioblastoma es el tumor cerebral primario más común y agresivo. Es considerado una enfermedad rara al mostrar una incidencia anual entre 3 y 4.5 casos por 100,000 personas (unos 1500 casos incidentes anuales en España). Con el tratamiento habitual (cirugía, quimiorradioterapia y quimioterapia de mantenimiento), la supervivencia media es de 14 meses y la tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 10%. Los síntomas clínicos varían según la ubicación del tumor, aumentando la presión intracraneal y produciendo complicaciones neurológicas que afectan significativamente la calidad de vida: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, insomnio, depresión, convulsiones y déficits neurológicos focales como alteraciones visuales, hemiparesia o afasias.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales

Trivial Small Moderate Large Varies Don't know	Se identificó un ECA (n = 695) y 6 EOC retrospectivos (n total = 735).			En todos los estudios que evaluaron el efecto del tiempo de uso de TTFields sobre la supervivencia (1 ECA, 3 EOC, 2 estudios no controlados (EOnC)) se observó una relación positiva (significativa en todos los casos salvo en un EOnC).
	Un valor de la Hazard ratio menor a 1 indica un efecto favorable a la intervención (más fuerte cuanto menor sea el valor) y viceversa.			
		Estimación (IC95%)	Dif. de medianas (meses)	
	SLP			
	ECA	HR = 0.63 (0.53, 0.76)	2.7	
	EOC	HR = 0.60 (0.47, 0.76),	-	
	SLP (tasa 6 meses)			
	ECA	56% vs. 37%; DR = 19% (15, 23)		
	EOC	91% vs. 70%; DR = 24% (9, 38)		
	SLP (tasa 2 años)			
	ECA	14% vs. 10%; DR = 4% (-1, 9)		
	EOC	33.% vs. 17%; DR = 16% (7, 26)		
	SG			
ECA	HR = 0.63 (0.53, 0.76)	4.9		

	EOC	HR = 0.67 (0.51, 0.88)	5.2
	SG (tasa 2 años)		
	ECA	43% vs. 31%; 12% (4, 18)	
	EOC	46% vs. 32%; DR = 12% (1, 24)	
	SG (tasa 4 años)		
	ECA	20% vs. 8%; DR = 12% (5, 19)	
	EOC	20% vs. 10%; DR = 10% (1, 18)	
	SG (tasa 5 años) (ECA) 13% vs. 5%; DR = 8% (2, 14)		
	Calidad de vida (ECA)	Sin diferencias significativas salvo en prurito, con peor resultado para TTFields	
	DR: Diferencia de riesgo; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EOC; Estudio observacional controlado; HR: Hazard ratio; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión.		

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Trivial Small Moderate Large Varies Don't know	En el ECA no hubo diferencias significativas en eventos adversos graves (TTFields 48% vs. Control: 44%, $p = 0.58$). En el ECA EF-14, los eventos adversos de tipo cutáneo fueron más frecuentes con TTFields (un 2% de intensidad severa). Los estudios observacionales que evaluaron seguridad obtuvieron resultados similares. Entre ello, un estudio de registro ($n = 5887$) observó que un 51% padecieron al menos un EA posiblemente relacionado con el dispositivo, siendo el más frecuente las reacciones cutáneas locales (38%), seguidos de sensación eléctrica (11%) y de calor (11%), dolor de cabeza (7%), dolor (5%), fatiga (4%) e incomodidad (2%). Las tasas de otros eventos (e.g., infecciones, gastrointestinales, psiquiátricos, de los sistemas nervioso, inmune, musculoesquelético, vascular) fueron inferiores al 1% en todos los casos, así como los eventos graves.	Dado el mecanismo de acción de TTFields no se esperan efectos adversos graves. Los estudios con pacientes con glioblastoma recurrente muestran resultados similares, con los problemas cutáneos locales como principal efecto adverso. La última versión de los transductores debería disminuir los efectos adversos cutáneos.
Certainty of evidence		

What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Very low Low Moderate High No included studies	SLP y SG: Alta ⊕⊕⊕⊕ CVRS: Baja ⊕⊕○○ Eventos adversos: Moderada ⊕⊕⊕○	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Important uncertainty or variability Possibly important uncertainty or variability Probably no important uncertainty or variability	No se ha identificado evidencia empírica. Aunque la supervivencia y la calidad de vida son importantes para todas o la mayoría de las personas, podrían existir diferencias en la valoración del incremento de supervivencia obtenido frente a posibles afectaciones en la calidad de vida.	

No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Favors the comparison Probably favors the comparison Does not favor either the intervention or the comparison Probably favors the intervention Favors the intervention Varies Don't know	Ver apartados de efectos deseados e indeseados	
Resources required		

How large are the resource requirements (costs)?"		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Large costs Moderate costs Negligible costs and savings Moderate savings Large savings Varies Don't know	Según información facilitada por Novocure Spain S.L. el coste mensual de la tecnología (Optune Gio®) es 16 000 €.	La implementación de la tecnología en el SNS conllevaría el uso de otros recursos sanitarios (visitas, pruebas, ingresos, etc.).
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Very low Low Moderate High No included studies	El coste mensual ha sido facilitado por el proveedor por lo que puede considerarse cierto.	El coste mensual facilitado por la industria no incluye impuestos ni descuentos.

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Favors the comparison Probably favors the comparison Does not favor either the intervention or the comparison Probably favors the intervention Favors the intervention Varies No included studies	Al comparar TTFields+TMZ frente a TMZ desde la perspectiva del SNS, en una EE aportada por la industria, se estima una RCEI cercana a 150 000 €/AVAC. La mayor parte de las EE foráneas identificadas obtuvieron RCEI también muy elevadas y alejadas del umbral estándar de 25 000 €/AVAC.	
Equity What would be the impact on health equity?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales

Reduced Probably reduced Probably no impact Probably increased Increased Varies Don't know	Los resultados de los ensayos clínicos sobre TTFields pueden no ser del todo aplicables a todos los pacientes con glioblastoma debido a la falta de diversidad en los participantes. Factores como la situación económica, geográfica y cultural pueden influir en el acceso al tratamiento y su efectividad. Además, la falta de apoyo de cuidadores puede dificultar o impedir el uso del tratamiento, afectando la equidad en el acceso a esta terapia.	Según comunicación de la empresa, el primer año de implantación se cubriría un 7% de los casos incidentes, y en el segundo año un 15%.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know	La evidencia de investigación es escasa. En los estudios de efectividad se ha observado en general una buena adherencia al dispositivo.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know	El apoyo de la empresa productora de TTF es esencial durante el proceso colocación individualizada del dispositivo, el aprendizaje de su uso por parte de pacientes y cuidadores y para el manejo de los datos producidos por el dispositivo.	

Resumen de juicios

Juicio							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

Resumen de juicios

	Juicio						
			or the comparison				
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

Resumen de juicios

	Juicio						
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Anexo 10. Revisión externa

Revisiones de revisores/as externos/as (RE)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RE1: Se trata de una evaluación exhaustiva de la terapia de campos eléctricos alternos en pacientes con glioblastoma multiforme. La metodología empleada es rigurosa; con una evaluación de la calidad científica y un análisis estadístico adecuado; analiza de forma multidimensional la efectividad, seguridad y aspectos económicos, éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales y cuenta con la participación de las partes implicadas. Es discutible la apreciación de que los incrementos de supervivencia son pequeños. El beneficio de 2,7 meses (o hasta 5 meses en pacientes seleccionados) puede parecer limitado, pero debemos recordar, que el glioblastoma es una enfermedad con corta expectativa de vida, por ello beneficios de pocos meses son muy relevantes. La temozolamida en el estudio de Stupp obtuvo unos beneficios similares o incluso inferiores y se convirtió en el estándar. Otro dato que demuestra el beneficio del tratamiento con TTFIELDS, es el aumento de la proporción de pacientes con supervivencias superiores a 2 años (43% frente al 31% en el grupo control) y que incluso se logran supervivientes a 5 años, llegando a ser del 13-29% en función del tiempo de tratamiento. Todo ello refuerza su utilidad clínica. RE2: Informe completo donde se recoge toda la evidencia actual disponible en el tratamiento de este tipo de tumores. RE3: Creo que el informe recoge los aspectos necesarios para la evaluación de una nueva tecnología de una manera clara y metodológicamente rigurosa. RE4: Optune representa una innovación terapéutica crucial en el tratamiento del glioblastoma, marcando el avance más significativo en más de dos décadas. Los resultados obtenidos en el ensayo EF-14, junto con la evidencia en práctica clínica real, confirman que esta tecnología	RE1: Los adjetivos “pequeño” o “modesto” se refieren al valor absoluto de la ganancia obtenida. Consideramos que 3 meses de SLP y 5 meses de SG son, en términos absolutos y objetivos, ganancias pequeñas. Esto no quiere decir que no sean clínicamente relevantes (como se estableció en la metodología, cualquier efecto estadísticamente significativo se consideró clínicamente relevante), por lo que se ha modificado el texto en discusión y conclusiones para señalar más claramente que, en términos relativos, se trata de ganancias clínicamente relevantes dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento estándar (y se ha eliminado la mención a efecto pequeño en el resumen en lenguaje sencillo). RE4: Tras las alegaciones realizadas por expertos clínicos, sociedades científicas e industria, se reconsideró el ECA EF-14 como riesgo de sesgo bajo en la dimensión “desviaciones de la intervención”, y aunque se mantuvo la valoración de “incierto” en el

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	ofrece un beneficio clínico sustancial, aumentando tanto la supervivencia global como la libre de progresión, incluso en subgrupos de pacientes diversos. Las preocupaciones sobre la validez metodológica de los resultados, la aceptabilidad del tratamiento o la equidad en su acceso no están respaldadas por la evidencia disponible. La metodología del ensayo fue rigurosa, el dispositivo cuenta con una alta aceptación entre pacientes y profesionales, y su implementación en sistemas de salud similares demuestra su viabilidad. Además, las posibles limitaciones relacionadas con adherencia o aceptación han sido mitigadas mediante estrategias específicas de soporte y mejoras tecnológicas en el dispositivo. Retrasar la inclusión de Optune en la cartera básica de servicios del Sistema Nacional de Salud significaría una pérdida irreparable en términos de años de vida para los pacientes con glioblastoma, que enfrentan una enfermedad de pronóstico devastador. Dada la solidez de la evidencia, la urgencia de mejorar el tratamiento disponible y la necesidad de equidad en el acceso a avances terapéuticos, es fundamental que Optune se incorpore de inmediato como opción terapéutica estándar en España .	apartado de datos faltantes, al ser estos solo ligeramente superiores al 5%, el estudio globalmente se calificó de riesgo bajo para las variables de supervivencia. Esto hizo que se incrementara un nivel la calidad de la evidencia sobre supervivencia (de moderada a alta), calidad de vida (de muy baja a baja) y seguridad (de baja a moderada) Se realizaron modificaciones en el apartado de aspectos ELOSA (resultados y discusión), contextualizando mejor los resultados obtenidos. Se mencionan los datos de adherencia obtenidos en los estudios de efectividad como evidencia de buena aceptabilidad. Se eliminaron las menciones a incertidumbre sobre aceptabilidad y equidad. Se desvincularon los resultados de ELOSA de la recomendación, aclarando que el balance riesgo/beneficio aconseja una recomendación favorable. Se eliminó la recomendación de actualización del informe.
Resúmenes	RE1: Los resúmenes son correctos y constituyen un punto de partida para evaluar la tecnología de TTFields. Sin embargo, se resalta, la falta de datos sobre calidad de vida, un aspecto crucial pero complejo de medir en pacientes con glioblastoma multiforme debido a la naturaleza progresiva y debilitante de la enfermedad. RE2: Nada que aportar. RE3: Adecuados.	RE4: 1. Se han realizado los cambios propuestos. 2. Esta valoración se eliminado del resumen en lenguaje sencillo, pero no en los demás apartados. Los adjetivos “pequeño” o “modesto” se refieren al valor absoluto de la ganancia obtenida. Consideramos que 3 meses de SLP y 5 meses de SG son, en

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RE4: 1. Mejoraría la precisión de ciertos términos de contexto. Hablaría de tumor desarrollado a partir de células gliales y no de 'astrocitos' y especificaría 'las personas que lo padecen y reciben tratamiento combinado radio-quimioterápico, sobreviven tan solo una media de 14-16 meses tras el diagnóstico'. En caso contrario si se habla de supervivencias globales poblacionales, estas están alrededor de 9-11 meses, en función del estudio. En caso de aceptarse la especificación, pondría la horquilla de supervivencias en 14-16 ya que, aunque el primer trial fase 3 de 2005 la situaba alrededor de 14 meses, fases 3 subsiguientes a lo largo de estos años y más recientes (sin incluir estudios con TTF), consiguen medianas de supervivencia de 16 meses. 2. Utilizar expresiones en la valoración del significado de la sobrevida ganada con el uso de TTF, como: '...incrementos son modestos en promedio...' implican un juicio de valor interpretativo y por tanto con un componente de subjetividad implícito que tendrían que poder contextualizarse con los resultados históricos de los tratamientos actualmente utilizados para poder apreciar la adjetivación de valor con la máxima objetividad. En este sentido, el standard actual utilizado durante los últimos 20 años demostró ofrecer una ganancia promedia de supervivencia global de 2.5 meses respecto a radioterapia sola (14.6 contra 12.1 meses). La adición de TTF ofrece 4.9 meses adicionales respecto al standard actual (20.9 vs 16 meses), es decir una mejora del 30% en supervivencia global, contribución que dependiendo como se valore subjetivamente, puede considerarse substancial en un campo con avances históricamente limitados. Por otra parte, estaría la interpretación del cambio en las tasas de supervivencia a 5 años, que pasan de un 5 a un 13% con el uso de TTF, lo cual puede considerarse un avance considerable en términos de impacto poblacional. Así mismo, el análisis por subgrupos demuestra el beneficio de TTF para todos los usuarios, independientemente de edad, grado de resección y estado de metilación de MGMT. Punto considero relevante, ya que el standard actual no tuvo en cuenta este factor molecular en la estratificación del ensayo preceptivo y un análisis posthoc no demostró beneficio en los pacientes no metilados (y a pesar de esto se sigue aplicando este standard en estos pacientes). Por último, resulta problemático o imposible de valorar éticamente, el significado de un incremento en supervivencia y de tiempo sin progresión tumoral, conceptos que tendrían que juzgar el paciente y su familia ante una enfermedad devastadora tanto en supervivencia como en calidad de vida. Referirse a estos incrementos como	términos absolutos y objetivos, ganancias pequeñas. Esto no quiere decir que no sean clínicamente relevantes (como se estableció en la metodología, cualquier efecto estadísticamente significativo se consideró clínicamente relevante), por lo que se ha modificado el texto en discusión y conclusiones para señalar más claramente que, en términos relativos, se trata de ganancias clínicamente importantes dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento estándar. 3. Se ha incluido dicha información en el resumen.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	"modestos" subestima su impacto en una enfermedad con un pronóstico extremadamente pobre y desesperada en la necesidad de avances en tratamiento. En este contexto yo sería partidario de eliminar la apreciación 'modesto' y que cada lector haga su juicio de valor o bien, aportar los datos de marco histórico comentados en este punto. 3.Creo que en un resumen para facilitar la orientación del público general también tendría que incluirse el reconocimiento y posicionamiento de entidades reguladoras de otros países, así como la de las sociedades científicas de España.	
Introducción	RE1: Se presenta el contexto, justificación y los objetivos del informe de forma clara, concisa y rigurosa. RE2: Nada que aportar. RE3: Adecuada. RE4: 1.El comentario epidemiológico (pag 32) sobre '...siendo más frecuentes entre los 75 y 85 años' creo que no acaba de ser precisa. A pesar que existe aproximadamente 20-25% de pacientes > de 75 años, la media está en 65 años. Podría añadirse la referencia más actualizada de: 'CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017-2021. Price M, Ballard C, Benedetti J, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT.Neuro Oncol. 2024 Oct 6;26(Supplement_6):vi1-vi85. doi: 10.1093/neuonc/noae145' 2.Como he comentado en el apartado anterior, cuando se hable de supervivencia sobre los 14 meses (pag 32), especificaría en 'pacientes tratados' e incrementaría la horquilla a 14-16 meses o bien, especificaría supervivencias poblacionales independientemente del manejo y modo terapéutico final que se les ofrece, lo que resulta en medianas distintas, alrededor de 9-11 meses. 3.La frase siguiente (pag 33), la matizaría: 'Solo un pequeño porcentaje de tumores (alrededor del 2%) que presentan mutaciones específicas en genes como NTRK1 (Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1) o BRAF (B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase) han mostrado signos de respuesta favorable a tratamientos dirigidos'	RE4: 1. Se ha eliminada la frase y añadido la referencia sugerida. 2. Se ha especificado que se trata de pacientes tratados con el tratamiento estándar y se ha incluido el rango 14-16. 3-5. Se han realizado las correcciones indicadas. 4. Se ha eliminado "combinado". 5. Se ha modificado la redacción.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	4.En los tratamientos de rescate (pag 34), eliminaría la palabra combinado ya que lomustina en monoterapia es el standard habitual en los ensayos de segunda línea. 5.El siguiente párrafo (pag 35) no acaba de entenderse: Asimismo, las células de rápida proliferación en otras partes del cuerpo no se ven alteradas, ya que los campos eléctricos no afectan a células inactivas, ni estimulan nervios o músculos. Las células con alto índice mitótico del resto del cuerpo no se ven alteradas principalmente porque TTF es un tratamiento local, a parte que el efecto es dependiente de su frecuencia y del tamaño celular. 'Célula inactiva' es un término poco riguroso científicamente, alternativamente puede usarse el término células diferenciadas o no proliferativas.	
Metodología	RE1: Es exhaustiva, rigurosa y utiliza los estándares apropiados para hacer una revisión sistemática. RE2: Nada que aportar. RE3: Adecuada. RE4: Ningún comentario al respecto, no soy especialista en el uso de las distintas técnicas de análisis utilizadas. Únicamente expresar un par de dudas, reconociendo mi ignorancia en este campo metodológico. Si no existe una ventanilla única en Europa en la negociación de los precios y cada estado realiza sus acuerdos con la industria de forma independiente, resultando en acuerdos variables entre países, ¿qué sentido o interpretación le podemos dar al análisis económico de realidades y sistemas sanitarios ajenos a nuestro entorno? Para valorar adecuadamente el punto sobre la 'evaluación económica' tendríamos que saber el coste que representaría esta tecnología en España. Error tipográfico en pag 40: 'excluyeronn'	RE4: Tras la fase de alegaciones se ha incluido una evaluación económica en España realizada por la industria. Ciertamente, las conclusiones que pueden extraerse de las evaluaciones económicas realizadas en otros países son muy limitadas, aunque en este caso todas menos una obtuvieron altos valores de RCEI. Se ha corregido el error tipográfico.
Resultados	RE1: Los resultados presentados son completos y equilibrados, destacan la evidencia de los beneficios de la terapia con TTfields, y las limitaciones como la falta de estudios de calidad de vida y de estudios de coste-efectividad locales. Es cierto que el beneficio de la terapia con TTfields puede parecer modesto, pero recuerdo que el contexto de pacientes afectos de glioblastoma, un aumento de 4 meses representa un avance	RE1: Tras la fase de alegaciones se ha incluido una evaluación económica en España realizada por la industria. Se ha modificado el texto en discusión y conclusiones para señalar más claramente

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	clínicamente significativo, llegando a ser más de un 25% de su supervivencia. Además, el incremento en las tasas de supervivientes a 2 y 5 años refuerza la relevancia de esta terapia. La dificultad para realizar estudios bien diseñados de calidad de vida, en esta población es comprensible dadas las características y el deterioro asociado a la enfermedad. Sin embargo, es cierto que sería deseable disponer de más datos específicos en este ámbito. Es cierto que no hay estudios de coste-efectividad en nuestro entorno y las cifras que aparecen, 21.000 euros/mes, son elevadas. Sería muy útil disponer del coste exacto de este tratamiento en España para facilitar una evaluación más contextualizada, considerando que los costes de otros tratamientos utilizados en esta enfermedad, como la radioterapia, varían considerablemente entre países. Se destaca la falta de representatividad y equidad de los pacientes incluidos en el estudio. Hay que destacar que con los criterios de selección que se proponen: pacientes intervenidos y que ya han recibido el tratamiento estándar (radioterapia y temozolamida), se están escogiendo a los pacientes más jóvenes y con mejor estado general. Esto puede limitar la aplicabilidad a toda la población con glioblastoma, pero, por otro lado, aumenta la posibilidad que el tratamiento se realice de forma óptima. También se comenta la falta de aceptación del tratamiento por algunos profesionales. La resistencia inicial al cambio por parte de algunos profesionales en el contexto de la introducción de nuevos tratamientos es conocida y está publicada en muchos ámbitos. Este dato, refleja la necesidad de una mayor sensibilización, formación y acceso a la información para fomentar el uso de terapias innovadoras como esta. RE2: Nada que aportar. RE3: En este punto me gustaría hacer algunas reflexiones. 1.- En todos los aspectos que se comentan como debilidades en cuanto a la comunicación de la información al paciente sobre los aspectos de eficacia y seguridad así como de calidad de vida del uso del TTF, me gustaría comentar que son inherentes a la relación médico-paciente y no al dispositivo. Es decir, cómo informa el médico al paciente sobre lo que un determinado tratamiento da de sí no es “culpa” del tratamiento sino de la capacidad y ética del profesional a	que, en términos relativos, el efecto obtenido es clínicamente relevante dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento estándar. RE3: 2. En el texto se comenta que las diferencias entre el momento de realización del ECA EF-14 y la actualidad en la definición de glioblastoma según su clasificación molecular no deberían influir en el efecto del tratamiento si la aleatorización fue exitosa, y no se penalizó por esta causa. Además, tras las alegaciones de expertos clínicos, sociedades científicas e industria, se reconsideró como riesgo bajo de sesgo la dimensión “desviaciones de la intervención”. Aunque se ha mantenido la calificación de riesgo incierto para los datos faltantes, dado que la tasa de pérdidas solo fue ligeramente superior al 5%, se ha calificado finalmente el riesgo global como bajo para las variables de supervivencia. 3. Entendemos las dificultades de evaluar longitudinalmente la calidad de vida de pacientes oncológicos, pero la baja tasa de cumplimiento en los pacientes aun vivos del EF-14 limita la solidez de los resultados. RE4: A1-3: En el texto se comenta que las diferencias entre el momento de realización

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	la hora de explicar todos estos aspectos (esto es aplicable, como digo, a cualquier tratamiento que queramos aplicar a nuestros pacientes). 2.- Se hace referencia a que los estudios publicados, sobre todo el EF-14, no tiene en cuenta la clasificación molecular de los GB. No hacer falta que recuerde que esta clasificación es posterior a la publicación de los datos y, por ende, no se le puede aplicar esta limitación. Este tipo de problemas nos ocurre con todos los ensayos que se hacen en oncología; si aplicásemos esta teoría, tendríamos que volver a revisar todas las aprobaciones o denegaciones de tratamientos oncológicos de la era de la oncología molecular. Por lo tanto, considero que este punto no se debería tener en cuenta a la hora de valorar la eficacia del TTF. 3.- Calidad de vida a largo plazo: las limitaciones/debilidades de los estudios respecto a la calidad de los datos de calidad de vida en relación con el escaso seguimiento a largo plazo o el escaso número de pacientes que los que disponemos de datos de QoL es un problema inherente a esta patología. Como se comenta en la introducción, la mortalidad de esta patología es altísima y la morbilidad aún mayor por lo que todos los estudios que se realizan en este aspecto pecan de lo mismo: escaso seguimiento de los cuestionarios por parte de los pacientes. Obviamente, una patología con alta mortalidad en los 2 primeros años y con un deterioro cognitivo y funcional importante de los pacientes hace que sea casi imposible disponer de datos de calidad de vida prolongados. Como digo, este es un problema en cualquier ensayo en GB. RE4: A.Respecto a la valoración como riesgo de sesgo incierto del ECA EF-14. Discrepo considerablemente con el argumentario utilizado: 1)Si se revisan retrospectivamente los ensayos clínicos pasados, pero aplicando criterios diagnósticos actuales, la mayor parte de los resultados de éstos corren riesgo de estar sesgados, ya que afortunadamente con el paso del tiempo ganamos conocimiento biológico sobre los tumores, especialmente en Neuro-Oncología. Brevemente, utilizando esta óptica, tendríamos que poner en duda la eficacia del tratamiento estándar actual del GND (¿el brazo RDT-TMZ presentaba una mayor proporción de pacientes metilados?); también sería inválida la primera línea utilizada actualmente para gliomas difusos de bajo grado (no se usaron criterios moleculares definitorios y se incluyeron entidades histológicas que incluso hoy día ya no se	del ECA EF-14 y la actualidad en la definición de glioblastoma según su clasificación molecular no deberían influir en el efecto del tratamiento si la aleatorización fue exitosa, y no se penalizó por esta causa. Además, tras las alegaciones de expertos clínicos, sociedades científicas e industria, se reconsideró como riesgo bajo de sesgo la dimensión “desviaciones de la intervención”. Aunque se ha mantenido la calificación de riesgo incierto para los datos faltantes, dado que la tasa de pérdidas solo fue ligeramente superior al 5% se ha calificado finalmente el riesgo global como bajo para las variables de supervivencia. B1: Se ha corregido el umbral necesario para obtener beneficio terapéutico (50% del tiempo). B2-C-D: Se realizaron modificaciones en el apartado de aspectos ELOSA (resultados y discusión), contextualizando mejor los resultados obtenidos. Se mencionan los datos de adherencia obtenidos en los estudios de efectividad como evidencia de buena aceptabilidad. Se eliminaron las menciones a incertidumbre sobre aceptabilidad y equidad. Se desvincularon los resultados de ELOSA de la recomendación, aclarando que el balance riesgo/beneficio aconseja una recomendación favorable.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	reconocen) y tampoco sería aceptable el tratamiento de los oligodendrogliomas de alto grado (ya que no se usó el imperativo molecular diagnóstico existente desde el 2016). Este abordaje de la evidencia implica una enmienda a la totalidad que puede conducir a la inoperancia terapéutica diaria. 2)Independientemente de esta valoración subjetiva particular, en el caso del EF-14, el único factor molecular conocido con posterioridad que podría generar sesgo, es el estado de la mutación IDH. Sin embargo, esta mutación en adultos con GND es poco frecuente (<10% cogiendo la horquilla más amplia de distintos estudios). Además, en los pacientes del ensayo en los que quedaba suficiente material para realizar este análisis molecular posthoc, se observó que la mutación se repartía equitativamente entre los dos brazos del estudio (7 y 5%, datos en la publicación del trial). Por lo que creo que su potencial impacto puede ser negligible. Respecto al resto de mutaciones, su papel pronóstico es más que controvertido en la literatura científica y dado que los criterios histológicos morfológicos (base de inclusión del trial) no han variado con el tiempo, no hay riesgo de que hayan entrado dentro del EF-14, entidades moleculares que hoy se reconocen como glioblastomas y que puedan hipotéticamente tener un perfil de supervivencias distintivo. 3)La valoración del manejo de los pacientes después del 'interim' análisis no tendría que interpretarse de forma negativa. Primero, fue un análisis preplanificado y se actuó de forma ética en coherencia con los resultados que arrojó. Además, cualquier paciente que pase del grupo control al del brazo activo, castiga los resultados del brazo activo en un análisis 'intent to treat'. Por todo ello, considero que las valoraciones de los dominios 2 y 3 de la tabla 6 habría que considerarse como bajos. B.La idea de que no está claro el porcentaje de pacientes que utilizan Optune por encima del umbral terapéutico se basa en una interpretación potencialmente imprecisa de los datos disponibles. Los siguientes argumentos evidencian que esta duda no es fundamentada y refuerzan la viabilidad del tratamiento: 1)Umbral terapéutico definido: Los beneficios clínicos de Optune comienzan a observarse a partir de un uso promedio del 50%, según lo demostrado en el estudio de Toms SA et al. (J Neurooncol, 2019). Este umbral mínimo es suficiente para obtener una mejora estadísticamente	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	significativa en la supervivencia, aunque los beneficios aumentan de manera proporcional con niveles de adherencia superiores. La idea de que el 75% sea el único nivel eficaz no está respaldada por la evidencia. Los datos del ensayo EF-14 también indican que, a mayor tiempo de uso, mayor es el beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Por lo tanto, aunque un uso por encima del 50% ya ofrece beneficios clínicos, el apoyo a los pacientes para maximizar la adherencia puede traducirse en resultados aún más positivos. 2)En el ensayo EF-14, la gran mayoría de los pacientes logró un uso del dispositivo superior al 75%, lo que confirma que los pacientes pueden mantener un nivel alto de adherencia cuando reciben el soporte necesario. Esto indica que el tratamiento es factible en la práctica y que la adherencia no constituye un desafío significativo para la mayoría de los pacientes. 3)Monitoreo continuo como ventaja clave a considerar: Optune cuenta con un sistema de monitoreo integrado que permite evaluar el nivel de uso mensual de cada paciente. Esta característica permite identificar de forma temprana si un paciente no alcanza los niveles deseados de adherencia y proporciona la oportunidad de intervenir con estrategias personalizadas para mejorar el cumplimiento. Esta capacidad no está disponible en la mayoría de los tratamientos oncológicos estándar, lo que convierte a Optune en una opción única en términos de adherencia y manejo terapéutico. Como ocurre con cualquier tratamiento oncológico, la adherencia puede variar entre pacientes debido a factores individuales, pero estas variaciones no deslegitiman la eficacia del tratamiento. Además, la posibilidad de identificar y corregir problemas de uso a tiempo, gracias al monitoreo continuo, ofrece una ventaja frente a otras terapias sin sistemas de seguimiento integrados. 4)La nueva versión del dispositivo contribuirá, probablemente de forma significativa, al cumplimiento con el tratamiento. Frente a los 4-5kg que pesaba el dispositivo original utilizado en el EF-14, el actual pesa solo 1 kg y también se han desarrollado mejores transductores. C. Uso del dispositivo en la práctica clínica habitual y factibilidad de su implementación. La evaluación cuestiona la aceptabilidad de los TTFields tanto por parte de profesionales como de pacientes y las dificultades en su implementación. 1)En mi experiencia práctica clínica y como participante del EF-14, los pacientes candidatos a beneficiarse del tratamiento suelen en su mayoría presentar una buena aceptación de los	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	TTFields. Aunque algunos pacientes pueden expresar dudas iniciales, estas suelen disiparse tras recibir información detallada sobre el funcionamiento, los potenciales beneficios y las posibles incomodidades asociadas al tratamiento. El criterio que utilizo para ofrecer el tratamiento, básicamente sigue los criterios establecidos por el ensayo EF-14. El rechazo, cuando ocurre, es relativamente bajo y corresponde a situaciones muy específicas. 2)Respecto a la aceptación documentada en contexto de práctica real. El estudio TIGER, realizado en Alemania, ofrece un ejemplo claro: aproximadamente el 80% de los pacientes a quienes se les ofreció el tratamiento aceptaron utilizar los TTFields. Este dato evidencia que, cuando se proporciona información adecuada, la mayoría de los pacientes valoran los beneficios potenciales y están dispuestos a integrarlo en su plan de tratamiento. Además, en contexto general, más de 25.000 pacientes ya han sido tratados con TTFields, lo que reforzaría su potencial amplia aceptación (Bähr O, et al. Tumor treating fields therapy in patients with glioblastoma: long term survival results from TTFields in Germany in routine clinical care (TIGER) study. JCO, vol 42, number 19 suppl, 2024). 3)Respecto a la aceptación por parte de los profesionales. Las principales guías internacionales, como las de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de forma unánime recomiendan los TTFields como parte del tratamiento del glioblastoma. Este punto lo consideraría un reflejo de la confianza de la comunidad médica en la eficacia de la terapia y en su aplicabilidad práctica, y contradeciría cualquier noción de falta de aceptación entre los profesionales. 4)La preocupación planteada en el informe canadiense sobre la aceptabilidad parece estar basada en percepciones iniciales de una minoría de pacientes y profesionales, más que en datos reales. Si bien es cierto que cualquier nueva tecnología puede generar resistencia inicial, la experiencia en práctica clínica y los estudios mencionados muestran que estas dudas disminuyen significativamente con el tiempo y la familiarización. D.Las dudas planteadas en el informe sobre la equidad en el acceso a Optune. Creo que esta apreciación carece de fundamento cuando se analizan los datos disponibles y las experiencias prácticas asociadas al dispositivo. A continuación, contrargumentos que apoyarían que Optune	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	no enfrenta barreras significativas de equidad y que estas preocupaciones deberían ser reconsideradas: 1)Representatividad de los pacientes en el ensayo EF-14: Los pacientes incluidos en el ensayo EF-14 reflejan de manera adecuada a la población habitual candidata a tratamiento en la práctica diaria. oDistribución por sexo: El estudio mostró que el glioblastoma es más frecuente en hombres, lo que coincide con la epidemiología global. oDistribución por edad: A diferencia de otros ensayos, el EF-14 no estableció un límite máximo de edad para la inclusión de pacientes, lo que ayuda a garantizar que sus resultados sean representativos, incluidos adultos mayores. oEstado funcional: Los pacientes que completaron cirugía, radioterapia y temozolomida concomitante tienen generalmente un buen estado funcional (Karnofsky >70), alineándose con los criterios de inclusión del ensayo. Este dintel mínimo de funcionalidad es el ampliamente aceptado en la mayoría de ensayos clínicos en Neuro-Oncología y de otras áreas de la oncología. Por tanto, aunque el estudio excluyó a pacientes que no completaron la fase de radioterapia, esta limitación intrínseca al diseño, no tiene porque representar un obstáculo para la equidad en la práctica clínica. oTipos de resección: Se permitió la inclusión de pacientes con biopsia o diferentes grados de resección, lo que refleja las variaciones clínicas reales. 2)Barreras socioeconómicas y culturales. Novocure ofrece un soporte técnico integral, incluyendo visitas domiciliarias para solucionar problemas relacionados con el dispositivo. Además, los pacientes no requieren habilidades especiales para cambiar los transductores, y aquellos que no pueden hacerlo cuentan con el apoyo de cuidadores, familiares o personal sanitario de soporte. La evidencia proveniente de al menos 10 años de experiencia con Optune, que incluye poblaciones diversas en términos de edad, sexo, raza y nivel socioeconómico, contribuye a eliminar cualquier incertidumbre sobre su aplicabilidad y equidad.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	3)En mi experiencia, pacientes de todas las procedencias sociales, económicas y geográficas han accedido al tratamiento sin dificultades significativas. El soporte proporcionado asegura una cobertura geográfica completa. 4)En mi opinión, la inequidad puede generarse cuando existe un tratamiento eficaz (con grado de confianza como mínimo moderado según este informe) que puede ser accesible en un país vecino de Europa occidental o adquirirse sólo por medios propios privados. Discriminando este tratamiento de la cartera pública de servicios, podamos las opciones terapéuticas de los pacientes nacionales con menos recursos económicos. Teniendo en cuenta todo lo expuesto, recomendaría revisar la conclusión sobre la equidad. E.Necesidades de investigación identificadas. Todo nuevo conocimiento aporta mejoras en el manejo y tratamiento de los pacientes. Estoy de acuerdo en la mayoría de puntos observados y de hecho existen ensayos abiertos que abordan algunos de ellos, como la concomitancia de TTF con quimio-radio, o el estudio de distintas intensidades de los campos eléctricos. Sin embargo, testar su eficacia en astrocitomas grado IV, aunque relevante, no resta ni debe demorar su implementación en GND (como mínimo con diagnóstico histo-morfológico). Por otro lado, aunque podría ser deseable tener información más detallada sobre calidad de vida, generar estudios con nuevos ítems de esta categoría más allá de los recogidos por los tests de calidad de vida validados por las principales asociaciones (EORTC, etc...) presenta problemas: Validación de la herramienta de los nuevos ítems a valorar, dificultades en calibrar el tamaño muestral necesario e incluso el sentido de realizar comparaciones mediante técnicas de propensity score matching analysis en ítems sin datos históricos. Página 57, la referencia aportada es correcta (nº84) pero el año referido en el texto, no. (MacDonald et al. (2019))	
Discusión	RE1: La discusión es sólida, bien construida, evita especulaciones y describe las limitaciones. Se enfatizan los aspectos comentados previamente, como el modesto beneficio en términos de supervivencia, la falta de estudios de calidad de vida, la limitada representatividad de los	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	pacientes incluidos en los estudios, y la resistencia inicial por parte de algunos profesionales a adoptar el tratamiento. Además, añade una perspectiva interesante al plantear la incertidumbre acerca de las condiciones de aplicabilidad del modelo en nuestro sistema de salud. Aquí debemos mencionar, salvando las distancias, el modelo de implementación exitosa de otras tecnologías como los generadores de oxígeno domiciliario o los dispositivos para tratar apneas del sueño. Por tanto, la adopción de un modelo similar, garantizando la supervisión y accesibilidad, aporta viabilidad a su aplicación RE2: Nada que aportar. RE3: Me remito a los comentarios que he hecho en Resultados. RE4: La opinión y mis discrepancias respecto a la discusión y sus conclusiones ya pueden extraerse de los comentarios realizados sobre los resultados y su interpretación. En resumen, sugiero una reconsideración en las valoraciones de riesgo de sesgo incierto, sobre el umbral terapéutico, en la valoración de su aceptación en la práctica clínica habitual y la factibilidad de su implementación, así como del análisis sobre su equidad. Los argumentos en los que fundamento la petición de reconsideración de estos puntos, los he señalado detalladamente en el apartado anterior.	
Conclusiones	RE1: Las conclusiones destacan la necesidad de más investigación en este campo, pero posponer la decisión 2 años podría no ser la mejor estrategia. Actualmente contamos con un estudio fase III que demuestra la eficacia del tratamiento, mostrando mejoras significativas de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global, sin aumento relevante en la toxicidad ni deterioro importante de la calidad de vida. Además, los estudios observacionales disponibles, con más de 25.000 pacientes y un seguimiento, aportan un nivel adicional de evidencia en apoyo de esta terapia. El principal factor pendiente para una decisión fundamentada es el coste específico del tratamiento en nuestro país, dato que no se detalla en el informe. Comparar los costes con otros	General: Tras la revisión de expertos externos, sociedades científicas e industria, se reconsideró la valoración del riesgo de sesgo del ECA EF-14 como bajo, lo cual llevó a incrementar un nivel la calidad de la evidencia para supervivencia (alta calidad), calidad de vida (baja) y seguridad (moderada). Además, se han modificado la discusión y conclusiones para hacer más explícita la relevancia clínica del efecto en el contexto de la pobre supervivencia del GND, y se han eliminado de

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	países, como Francia o China, puede ser útil para contextualizar, pero no refleja nuestra realidad económica ni las características de nuestro sistema sanitario. Es improbable que los datos cambien de manera significativa en los próximos años, ya sea a favor o en contra de la implementación de los TTfields. Por tanto, la información disponible debe ser suficiente para considerar su incorporación con ciertas condiciones. La implementación podría ser limitada o sujeta a un marco regulado, que permita evaluar el impacto en práctica clínica y recoger datos adicionales, incluyendo aspectos de coste-efectividad y aceptación por de pacientes y profesionales. RE2: El incremento promedio en supervivencia es pequeño (2.7 meses de SLP y 4.9 de SG en el EF-14), aunque podría doblarse con un alto uso del dispositivo ($\geq 90\%$). Sin subgrupos en los que se obtenga mayos beneficio. Bastante superior al que obtenemos con TMZ adyuvante (de 12 a 14 meses) y supone el tratamiento estándar desde 2005. La evidencia sobre el impacto de TTFields en la calidad de vida relacionada con la salud, también procedente del estudio EF-14, se ha valorado como de muy baja calidad. Según el estudio EF-14 la calidad de vida (incluyendo parámetros de interacción social) no se vio afectada por el dispositivo. RE3: Nada que aportar. RE4: La decisión de posponer la incorporación de Optune en la cartera básica de servicios del Sistema Nacional de Salud ignora tanto la evidencia científica como las necesidades urgentes de los pacientes con glioblastoma, a mi parecer. No hay justificación ética o clínica para sustentar dicha demora. Incluso aparenta como una contradicción con el mensaje transmitido en las propias conclusiones del informe. A continuación, expongo las razones clave para recomendar una incorporación inmediata: 1. Único avance terapéutico relevante en más de dos décadas	las conclusiones las afirmaciones relativas a la incertidumbre de los resultados sobre aceptabilidad y equidad. Tras la fase de alegaciones, se ha incluido una evaluación económica en el contexto español realizada por la industria, que obtuvo una RCEI cercana a los 150 000 euros. En la discusión sobre este resultado, se ha aclarado que no corresponde a la agencia evaluadora determinar el peso relativo del criterio de coste-efectividad frente a otros como la eficacia y seguridad, ni tampoco determinar si las decisiones se toman atendiendo a un umbral de coste-efectividad predefinido, y si este es igual para todos los problemas de salud, o si, por el contrario, determinadas enfermedades merecen un umbral de coste-efectividad más elevado del utilizado en este informe para la interpretación de los resultados. A partir de estos cambios, se ha eliminado la recomendación de actualizar el informe.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	•Desde la introducción de la temozolomida en 2005, no ha habido avances terapéuticos significativos en glioblastoma. Optune representa el único progreso demostrado en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. •Los pacientes con glioblastoma tratados tienen una esperanza de vida promedio de solo 12-16 meses, y Optune ha demostrado aumentar la mediana de supervivencia global a 20.9 meses (un incremento de casi 5 meses). Este beneficio lo considero crítico para una enfermedad con tan pocas opciones terapéuticas. 2. Impacto estimado en años de vida perdidos •En España, se diagnostican aproximadamente 1.300 casos de glioblastoma al año. De estos, alrededor de 60%-70% de los pacientes completarían la radioterapia y la temozolomida (en base a los datos de mi propio centro) y serían candidatos para Optune. Esto equivale a 780-910 pacientes anuales potencialmente beneficiados. •Considerando el beneficio medio de 4.9 meses adicionales de vida por paciente, la no incorporación de Optune podría resultar en una pérdida acumulada de entre 320 y 370 años de vida en los próximos dos años. Este es un ejercicio teórico pero que muestra claramente el impacto de la decisión que se está proponiendo, desde mi punto de vista de forma injustificada. 3. Evidencia sólida y consistente •El ensayo pivotal EF-14 y múltiples estudios de práctica clínica real han demostrado que Optune es eficaz y seguro. La consistencia de los resultados entre los ensayos y los datos reales valida su aplicabilidad en pacientes diversos. •Los resultados en práctica clínica real, como los observados en el estudio TIGER, han confirmado que Optune es viable y produce beneficios comparables en contextos fuera del ensayo clínico. 4. Seguridad comprobada y calidad de vida preservada •Optune no compromete la calidad de vida de los pacientes. A diferencia de muchos tratamientos oncológicos que conllevan efectos secundarios severos, el perfil de seguridad de Optune es favorable y bien tolerado.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	• Los datos acumulados en más de 25.000 pacientes tratados refuerzan esta conclusión, mostrando que los efectos secundarios son limitados y manejables. 5. Equidad y viabilidad del tratamiento • El acceso a Optune en España sería equitativo gracias a la cobertura total del tratamiento que ofrecería el Sistema Nacional de Salud, eliminando cualquier barrera económica para los pacientes. Además, el soporte técnico proporcionado por la empresa garantiza que no existan limitaciones logísticas o culturales. • Países como Alemania, Francia y Estados Unidos han adoptado Optune como estándar de tratamiento, demostrando que su implementación es económicamente asumible y clínicamente efectiva. 6. Coste de la inacción • Posponer la incorporación de Optune no solo resulta en años de vida perdidos, sino que también perpetúa un vacío terapéutico en una enfermedad devastadora. Cada mes de retraso equivale a pérdidas irreparables en términos de tiempo y esperanza de vida para cientos de pacientes que enfrentan un pronóstico sombrío. Conclusión propia: Urgencia de una decisión operativa La inclusión de Optune en la cartera básica de servicios no debe esperar más. El coste humano de la inacción, estimado en más de 300 años de vida perdidos en un periodo de dos años, es difícilmente comprensible. Optune no solo mejora la supervivencia, sino que lo hace de manera segura, viable y equitativa. Retrasar su incorporación perpetúa una falta de mejoras (a mi parecer injusta) en las perspectivas de supervivencia hacia los pacientes con glioblastoma, que llevan más de dos décadas esperando algún avance significativo. Mi recomendación firme sería la de su inclusión inmediata en el Sistema Nacional de Salud, ya que cada día que pasa, representa una oportunidad perdida para mejorar la vida de los pacientes más vulnerables.	
Anexos	RE1: Adecuados y proporcionan información complementaria.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RE2: Nada que aportar. RE3: Adecuados. RE4: Ningún comentario a añadir.	
Otros comentarios	RE1: En conclusión, se trata de un informe exhaustivo y bien estructurado que analiza los beneficios del tratamiento de pacientes con glioblastoma mediante TTfields. Se destacan mejoras en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, aunque carece de datos de coste efectividad, debido a la ausencia de estudios económicos específicos. Asimismo, identifica áreas de incertidumbre como la calidad de vida, la aceptabilidad del tratamiento, la representatividad de los pacientes y las condiciones de aplicabilidad, lo que lleva a la recomendación de posponer la decisión durante dos años. Sin embargo, como he señalado, los resultados actuales son sólidos y es poco probable que cambien significativamente en ese período, lo que sugiere que la espera no aportará información adicional relevante para la toma de decisiones. Es crucial determinar el coste de tratamiento en nuestro sistema sanitario, realizar un estudio económico y establecer criterios claros para seleccionar a los pacientes candidatos al tratamiento, permitiendo una implementación regulada y sostenible. Existen precedentes de integración de terapias de alto coste en nuestro sistema de salud de forma selectiva. En el ámbito de la radioterapia, están integradas en la cartera de servicios de nuestro sistema de salud la terapia con protones, la braquiterapia prostática con semillas de iridio o la radiocirugía de las lesiones cerebrales benignas que demuestran que es posible la gestión de tratamientos muy costosos dentro del sistema de salud público. Por tanto, el informe debería concluir con una recomendación favorable a la implantación de esta tecnología, acompañada de un plan para su evaluación económica y la definición de sus condiciones de uso. RE2: -EL TTF consigue de manera significativa un incremento en SG y SLE, el ensayo EF-14 es el primero que consigue esto desde el año 2005 con la Temozolamida.	RE1: Se ha eliminado la recomendación de actualización del informe. En la fase de alegaciones se incluyó y valoró una evaluación económica aportada por la industria.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	-En 2023 se publica una revisión sistemática en neuroncology, de 11 ensayos fase 3 en el tratamiento de GBM sólo los dos ensayos previamente mencionados consiguen estos resultados de manera significativa. Oster C et al. Are we providing best available care to newly diagnosed glioblastoma patients? Systematic review of phase III trials in newly diagnosed glioblastoma 2005-2022. Neuroncology advances.2023. - La probabilidad de supervivencia a 2a pasó del 31% al 43% y a los 5 años del 5% al 13%. Todo esto sin efectos adversos importantes.(A tener en cuenta que se trata de una patología con una SV media de 14 meses) -Financiado en el sistema sanitario público de países de nuestro entorno (Francia, Alemania, Suiza, Austria, Suecia) -Dados los resultados del ensayo EF-14 y teniendo en cuenta el pronostico infausto de ésta enfermedad, recomendaría el uso de éste dispositivo como una herramienta más de tratamiento en GBM. RE3: Quisiera comentar que estamos ante una patología rara, sin tratamientos eficaces, con escasa investigación, que afecta a grupos poblacionales en edad joven, y de una mortalidad casi absoluta en la que el último tratamiento aprobado data de 2005 (temozolomida). TTF produce un incremento de supervivencia tanto global como libre de progresión, con buena tolerancia y sin deteriorar la calidad de vida. Que las limitaciones de los ensayos tienen más que ver con la complejidad de este tipo de tumores y su manejo que con el diseño de los estudios. Por lo tanto, la posibilidad de ofrecer a nuestros pacientes una terapia que puede incrementar su supervivencia sin empeorar su calidad de vida debería ser incluido en los factores a la hora de realizar este informe.	
RE1: Manuel Ignacio Algara López. Oncología radioterápica. Hospital del Mar-Barcelona. RE2: Mercedes Zurita Herrera. Oncología Radioterápica. Especialista de Área en tumores cerebrales Hospital Virgen de las Nieves. RE3: Pedro Pérez Segura. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos de Madrid. RE4: Jordi Bruna Escuer. Servicio de Neurología. Coordinador de la Unidad Funcional de Neuro-Oncología. Hospital de Bellvitge de Barcelona.		

Revisiones de representantes sociedades científicas (RSC)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RSC1: Como especialista en Oncología Radioterápica que trata a diario con pacientes diagnosticados de Glioblastoma, he participado ya en varios Ensayos Clínicos para la búsqueda de algo más que el protocolo de Stupp para poder ofrecerle a los pacientes. En este documento se ha reflejado que hasta el momento actual no se había encontrado nada que sustituyera o se pudiera añadir a Stupp para la mejora de la supervivencia. Por eso cualquier nuevo tratamiento que pueda ayudar a mejorar a estos pacientes supone algo interesante y los datos de los ensayos con TTF son esperanzadores. Entiendo que el trabajo que se ha llevado a cabo ha sido riguroso, yo también me planteo dudas relacionadas con la adherencia de los pacientes, probablemente es un tratamiento que aceptarían sólo un grupo de los pacientes diagnosticados, pero es difícil para el médico que tiene delante al paciente que te solicita utilizarlo (porque los pacientes y las familias investigan y buscan todas las opciones cuando reciben el diagnóstico y el pronóstico infausto) tener que decirle que a día de hoy no se lo puedes ofrecer. Quizás un Ensayo Clínico realizado en nuestro país con pacientes de todos los ámbitos y hospitales de toda España podría ayudar a testar realmente la aceptabilidad y los resultados en nuestro medio. RSC2: Me parece una valoración subjetiva y no acorde a los datos reales. El dispositivo ha demostrado aumentar la supervivencia más que la quimioterapia estándar actual, sin empeorar la calidad de vida de los pacientes. Esta ampliamente recomendada por las sociedades oncológicas más importantes, en uso en múltiples países de la UE, y con trabajos suficientes que lo avalan. No comprendo la línea de la valoración en base a lo previo. RSC3: Se trata de un informe que expone muy bien el problema de salud, que tiene unos objetivos claros y relevantes para determinar si hay que recomendar el uso de TTFields en España. La metodología planteada es generalmente correcta, aunque faltaría realizar el estudio de Coste-Eficacia y una encuesta de aceptabilidad en España, pero el mayor problema es que las conclusiones son imprecisas o erróneas, no extrayendo adecuadamente las consecuencias	Tras la fase de alegaciones, se incluyó y valoró una evaluación económica aportada por la industria. El resto de cuestiones serán respondidas en los apartados correspondientes.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	de los datos objetivos presentados. Las recomendaciones son confusas y arbitrarias, pues se recomienda posponer una decisión hasta disponer de unos mejores estudios sobre la práctica real, cuando pocos tratamientos oncológicos tienen tantos análisis en la vida real como los TTFields. El otro argumento para posponer la decisión, es que no hay información de Coste-Efectividad en nuestro país. Sin embargo, la coste-efectividad en España es muy fácil de calcular a partir del precio del dispositivo, la supervivencia de los enfermos, y los datos de uso en países muy cercanos. Es muy difícil entender por qué este informe no ha realizado dicho estudio de coste-efectividad. -En mi valoración general como experto en el tratamiento de los pacientes con glioblastoma, encuentro muchos aspectos discutibles o incorrectos en los resultados, la discusión, las conclusiones y las recomendaciones, estas últimas incluso me parecen arbitrarias e injustas.	
Resúmenes	RSC1: En este apartado únicamente señalar que cuando se habla de los incrementos en supervivencia no creo que sean tan modestos si tenemos en cuenta que es una patología con un pronóstico muy desfavorable (2.7 meses más de SLP y 4.9 meses de SG, aunque si el dispositivo se usa la mayor parte del tiempo (un 90% o más) estas mejoras podrían doblarse (aproximadamente 5 meses más de SLP y 9 meses más de SG). RSC2: El resumen me parece poco objetivo considerando los datos existentes. Los datos de supervivencia del Temodal no se presentan de manera clara, se debería hacer énfasis en que el tratamiento quimioterápico actual de uso estandarizado se aprobó y se utiliza habiendo demostrado un aumento de la supervivencia de solo 2 meses. Incidir en que el aumento de la supervivencia que aporta es escaso, cuando en la actualidad a todos los pacientes se les añade quimioterapia con temozolamida que según lo recogido en el mismo informe solo aumenta la supervivencia 2 meses, me parece un error de perspectiva. cualquier aumento de la supervivencia significativos sin datos de deterioro de la calidad de vida son relevantes y justifican su uso.	RSC1: Los adjetivos “pequeño” o “modesto” se refieren al valor absoluto de la ganancia obtenida. Consideramos que 3 meses de SLP y 5 meses de SG son, en términos absolutos y objetivos, ganancias pequeñas. Esto no quiere decir que no sean clínicamente relevantes (como se estableció en la metodología, cualquier efecto estadísticamente significativo se consideró clínicamente relevante), por lo que se ha modificado el texto para señalar más claramente que, en términos relativos, se trata de ganancias clínicamente relevantes dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento estándar (y se ha eliminado la mención a efecto pequeño en el resumen en lenguaje sencillo).

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Se trata de un dispositivo recomendado por las guías de tratamiento de la GEINO, NCCN y que se encuentra en el catálogo de prestaciones del sistema público de salud de países como Francia, Alemania, Suiza, Italia o Suecia, hecho que debería reseñarse. Por otro lado hay datos suficientes como para asegurar que el dispositivo no genera un deterioro significativo en la calidad de vida, y emplazar a nuevos estudios solo puede retrasar una alternativa de tratamiento eficaz en unos pacientes con amplia escasez de los mismos. RSC3: No estoy de acuerdo en varios de los puntos expuestos en los resúmenes: 1.-No se expone que en el ensayo clínico pivotal de TMZ (Stupp et al, NEJM 2005), el fármaco experimental entonces, la TMZ, sólo aumentó la SLP en menos de 2 meses y la SG en sólo 2.5 meses. Esto pondría de manifiesto la importancia de los avances, claramente superiores al estándar, que han conseguido los TTFields en Glioblastoma. 2.-En los resultados no se pone énfasis en que TTFields triplica la probabilidad de supervivencia los 5 años. 3.-No se explica que TTFields está directamente recomendado en las guías españolas del tratamiento del glioblastoma (GEINO-SEOM. Segura PP, Quintela NV, García MM, Del Barco Berrón S, Sarrió RG, Gómez JG, Castaño AG, Martín LMN, Rubio OG, Losada EP. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). Clin Transl Oncol. 2023 Sep;25(9):2634-2646). Tampoco se da a conocer a los lectores del resumen que TTFields son recomendadas con categoría A en las guías NCCN o que este tratamiento está disponible, y asumido por el sistema público, en Francia, Alemania, Suiza, Italia o Suecia, entre otros. 4.- Lo más grave de los resúmenes es que, para contextualizar TTFields, no se comenta que la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ya ha realizado el análisis de coste-efectividad y asigna a TTFields un Score Card con valor de 3, que significa que puede pasar a ser el tratamiento estándar 5.-El resto de aspectos incorrectos del resumen ejecutivo están relacionadas con los resultados y conclusiones del propio estudio y las comentaré en dichos apartados. El resumen, por tanto, replica datos del estudio que son incorrectos o imprecisos.	RSC2: La efectividad de la TMZ se comenta en la introducción. En el resumen en lenguaje sencillo, se ha incluido la mención de que TTFields se ha incluido en la cartera pública de servicios de varios países europeos, y su recomendación por parte de varias sociedades científicas. RSC3: 1. Se comenta en la introducción del informe. 2. Se ha modificado la redacción de las conclusiones del resumen y del informe para enfatizar la relevancia clínica del efecto relativo. 3. Se comenta en la introducción del informe. 4. Que sepamos, la valoración de la ESMO se basa en el ensayo EF-14 y no en una evaluación económica. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-460-1

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Introducción	RSC1: Nada que añadir. RSC2: Repaso adecuado del estado actual de los GBM. Me gustaría que se incluyeran datos concretos sobre la experiencia de otros países como Francia, Italia o Alemania con su uso. RSC3: El problema de salud está bien descrito y contextualizado, aunque falta remarcar que el tratamiento disponible, temozolomida, se usa en todo el mundo a pesar del beneficio tan marginal en supervivencia global respecto a sólo administrar sólo radioterapia. -El resto de la introducción es correcta.	RSC3: En el texto se comenta que el tratamiento habitual incluye TMZ
Metodología	RSC1: Nada que añadir. RSC2: No comprendo por qué no se ha realizado el estudio económico en nuestro país, me parece un elemento clave, considerando el aumento de supervivencia sin deterioro de calidad de vida de los pacientes. Me parece adecuado incluir también para aportar contexto los estudios de coste-efectividad del protocolo Stupp (Temodal y radioterapia), ya que es el estándar actual para contextualizar la diferencia de costes. No queda clara la inclusión/exclusión de los pacientes con GBM recurrente en este punto y bajo que circunstancias se incluyen o no. RSC3: Globalmente adecuada excepto que, dentro de la evaluación de coste-efectividad, se debería realizar el análisis para España porque se tienen todas las variables para hacerlo. No se puede entender por qué no lo han realizado. Recomendando realizarlo. -Es también grave que no se haga un análisis de coste-efectividad comparado con otros tratamientos disponibles en esta enfermedad como temozolomida o incluso la propia radioterapia. También sería importante el análisis comparado en otras patologías de tan mal pronóstico.	RSC2-RSC3: Finalmente se ha incluido y valorado una evaluación económica en España realizada y aportada por la industria. RSC2: Ya se señala que el GBM recurrente se excluye de la evaluación.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	-Para el análisis de la aceptabilidad se echa en falta que no haya una encuesta sobre el tema a los médicos y pacientes españoles que han utilizado el dispositivo. Hubo varios centros españoles que participaron en el EC EF-14 e incluso hay pacientes que, con el tratamiento con TTFields, aún continúan tratamiento después de más de 10 años. En el momento actual hay hospitales públicos que lo ofrecen y podría preguntarse a dichos médicos cuál es la tasa de rechazo del dispositivo y las causas.	
Resultados	RSC1: Nada que añadir. RSC2: -IDH: en el momento del estudio no existía la clasificación 21 de la WHO que indica que un GBM tiene que ser IDHwt, en cualquier caso la inclusión de estos pacientes, no afecta el valor del estudio. El Temodal también se aprobó en su día sin realizar esta distinción y es un estándar actual que se sigue utilizando. -Respecto al cruce de pacientes del brazo control una vez realizado el análisis intermedio, esto no genera riesgos inciertos. Cuando un ensayo tiene resultados tan positivos es habitual que una vez pasado el periodo del ensayo se les ofrezca esta posibilidad a los pacientes y se puedan analizar los datos. Presentarlo así genera confusión y una predisposición negativa al dispositivo, cuando en este apartado debe haber máxima objetividad. -Respecto a la posibilidad de hacer un ciego con el dispositivo, no me parece que pueda ser una crítica real, es imposible hacer un ciego con una tecnología de estas características. RSC3: Es importante realizar numerosos cambios que marco en negrita: 1.-Respecto a inclusión de pacientes con mutación de IDH: En el momento de realización del EC EF-14 no era importante para la clasificación y la aleatorización minimizó el sesgo. En todo caso, las conclusiones del ensayo no pierden interés pues podría ocurrir que TTFields fueran beneficiosos tanto en IDH mutados como no mutados, lo cual no consta en el informe. Tampoco han descrito que en el EC pivotal de Temozolomida también se incluyeron pacientes con mutación de IDH, con lo que la comparativa entre los dos estudios no sufre ningún sesgo a favor de EF14. Hay que explicar en el informe que el impacto de la potencial inclusión de pacientes con mutación de IDH en el EC EF1-14 fue bajo al analizar los resultados.	RSC2: Respecto a los pacientes con mutación IDH, en el informe se señala que “Esto podría resultar en la inclusión de tumores distintos al GBM según la definición actual de la OMS, que podrían inflar las cifras de supervivencia globalmente, pero en principio no debería afectar al efecto intergrupos”. Sobre posibles desviaciones de la intervención, tras las alegaciones realizadas por expertos clínicos, sociedades científicas e industria, se reconsideró como riesgo de sesgo bajo. Aunque se mantuvo el riesgo incierto en el apartado de pérdidas, el riesgo de sesgo global se reconsideró también como bajo para las variables de supervivencia. La imposibilidad de realizar cegamiento no legitima obviar la posibilidad de que exista un sesgo debido a dicha imposibilidad (no para el caso de la supervivencia, como se establece en el informe, pero sí para calidad de vida y efectos adversos). RSC3:

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	2.-Se llega a decir en el informe que hay desviaciones en el protocolo porque el grupo de pacientes del brazo control pasó a tratarse con TTFields tras el análisis intermedio y que estas “desviaciones” generaron un riesgo incierto en cuanto a los resultados del estudio. Esto, técnicamente, NO FUERON DESVIACIONES, pues los pacientes continuaron con TTFields ya fuera del ensayo, igual que si recibiesen ensayos clínicos después o antiangiogénicos o lo que su oncólogo decidiese. Además, era éticamente necesario que, al ser positivo el ensayo, los pacientes en rama control recibiesen el tratamiento experimental. Pero, de cualquier forma, en caso de que fuesen desviaciones, estas irían EN CONTRA DE TTFields, no a favor de su eficacia. Si TTFields son activos y los pacientes de la rama control los recibieron, estos pacientes en rama control habrían tenido una supervivencia más prolongada, lo que reduciría, artificialmente, el diferencial en supervivencia entre TTFields y el brazo control. Por lo tanto, hay que cambiar el texto y decir que, tras el análisis intermedio positivo, por cuestiones éticas, algunos pacientes en rama control fueron tratados con TTFields, y que esto no tuvo riesgo de afectar a los resultados del estudio. 3.-Se critica que no haya información sobre los tratamientos de segunda línea. Actualmente ningún tratamiento de segunda línea es eficaz en glioblastoma por lo que habría que eliminar este párrafo. Por otro lado, ningún ensayo clínico de primera línea en Oncología describe los tratamientos de segunda línea de forma sistemática y como parte del protocolo, sería inviable, retrasaría la publicación y no tendría impacto científico semejante tarea. 4.-Se critica la falta de cegamiento, pero no es técnicamente posible hacer un estudio ciego con esta tecnología. Es necesario puntualizar esto, que en esta tecnología no es posible, ni técnica ni éticamente, realizar un ensayo clínico ciego. 5.-En la crítica de los estudios de la vida real, debería indicarse que los resultados están todos alineados con los resultados del ensayo clínico EF-14, fortaleciendo los resultados del mismo. 6.-EN BASE A LO ANTERIOR, DEBERÍA MODIFICAR LA CALIFICACIÓN DE RIESGO INCIERTO A RIESGO BAJO DE SESGOS. 7.-Es incorrecto que el dispositivo requiera una media de 18 horas diarias para ser clínicamente útil. El efecto es gradual y se aprecia ya desde el 50% del tiempo. Habría que eliminar esta frase.	1.Respecto a los pacientes con mutación IDH, en el informe se señala que “Esto podría resultar en la inclusión de tumores distintos al GBM según la definición actual de la OMS, que podrían inflar las cifras de supervivencia globalmente, pero en principio no debería afectar al efecto intergrupos”. No consideramos necesario mencionar el ECA pivotal de TMZ en la evaluación del riesgo de sesgo del EF-14. 2. Los pacientes que pasaron del control a TTFields sí fueron analizados dentro del ensayo. En el informe se comenta que “Dado que se realizó un análisis por intención de tratar y el resultado de esta desviación sería favorable al comparador (es decir, subestimaría el efecto), se ha calificado como riesgo incierto en lugar de alto, según el algoritmo de la herramienta RoB-2.” Tras las alegaciones de expertos clínicos, representantes de sociedades científicas e industria, se ha reconsiderado esta decisión y se ha valorado como bajo riesgo de sesgo en la dimensión de desviaciones de la intervención, y globalmente para el estudio en las variables de supervivencia. 3. A partir de un estudio referenciado por la industria en la fase de alegaciones, que muestra que no hubo diferencias en los tratamientos de segunda línea, se ha eliminado este párrafo.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	8.-El cambio de transductores cada 2 ó 3 días no es doloroso. Entre los pacientes que he tratado con el dispositivo en el EC EF14, ninguno de ellos me ha dicho nunca que el cambio de los transductores le haya causado dolor. He hablado, en convenciones de pacientes en España y fuera de España, con más de 15 pacientes con este dispositivo y ninguno me habló nunca de dolor. Tampoco lo he visto en los resultados del estudio. 9.-En el análisis de calidad de vida y aceptabilidad se comentan fundamentalmente estudios negativos al respecto y no los positivos del EF14 entre otros. En mi práctica clínica real no he encontrado valoraciones subjetivas negativas del dispositivo en la mayoría de los enfermos. Recomiendo ampliar el análisis de calidad de vida, especialmente con los datos publicados del estudio pivotal. 10. La aceptabilidad no creo que sea pobre entre los pacientes ni entre los clínicos con formación extensa en neuro-oncología. De hecho, hay estudios de la vida real con más de 26.000 pacientes (esta cifra ya indica amplísima aceptabilidad). Además, en el estudio TIGER, con datos de práctica clínica en Alemania, el 80% de los pacientes a los que se ofrecía el tratamiento con TTFields lo aceptaba. Por otro lado, a fecha actual, el gran problema es que TODOS los enfermos que conocen este dispositivo lo demandan en la consulta, y es un problema decirles que no está disponible en el SNS. Por otro lado, no se ha realizado una encuesta en España sobre la aceptabilidad de los TTFields a los clínicos y pacientes que lo han usado o lo están utilizando. Entre los neuro-oncólogos que lo han utilizado en nuestro país, no he encontrado quejas respecto a la aceptabilidad. En mi caso, como investigador del EC EF-14, puedo decir que la aceptabilidad de los TTFields fue muy similar a la de otros tratamientos oncológicos y que no tuve apenas negativas cuando ofrecí el estudio a los candidatos. En mis encuentros con colegas alemanes y franceses, confirman que en solo 2 ó 3 años, el uso de TTFields en glioblastomas ha pasado de un porcentaje pequeño, menor del 10%, al 40-60%, a medida que más hospitales tienen experiencia con el dispositivo. Adicionalmente, les comento un dato muy significativo de la elevadísima aceptabilidad: Los TTFields se consideran el tratamiento estándar en todo el mundo occidental y la prueba es que se exige que los nuevos ensayos clínicos en glioblastoma utilicen los TTFields con TMZ como	4. No se ha considerado necesario señalar las causas de la ausencia de cegamiento, pues dicha ausencia introduce riesgo de sesgo independientemente de cuáles sean sus causas. En cualquier caso, se señala en el informe que esto aplica solo a las variables de calidad de vida y efectos adversos, y no a la supervivencia. 5. Esto se comentó en la discusión. 6. Finalmente se ha valorado el riesgo de sesgo como bajo para las variables de supervivencia. 7. Se ha modificado el dato en el sentido sugerido. 9. En el informe se comentan los resultados de calidad de vida obtenidos en el EF-14. 10-13. Se realizaron modificaciones en el apartado de aspectos ELOSA (resultados y discusión), contextualizando mejor los resultados obtenidos. Se mencionan los datos de adherencia obtenidos en los estudios de efectividad como evidencia de buena aceptabilidad. Se eliminaron las menciones a incertidumbre sobre aceptabilidad y equidad. Se desvincularon los resultados de ELOSA de la recomendación, aclarando que el balance riesgo/beneficio aconseja una recomendación favorable.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	la rama control. Ya no es válido un estudio en el que la rama control sea exclusivamente temozolomida, diversos comités éticos de centros europeos y americanos están manifestando esta idea. Recomiendo, por tanto, que se elimine la aceptabilidad como un motivo para impedir la incorporación de los TTfields en la cartera de servicios del SNS. Hay numerosa evidencia de la altísima aceptabilidad del tratamiento, no de lo contrario. Además, no se ha preguntado a los españoles, médicos y pacientes, que tienen experiencia con el dispositivo. 11.-La primera frase del punto IV.4.2.3 sigue una lógica errónea y tendenciosa. Dice que los pacientes del ensayo clínico EF14 eran hombres y jóvenes para concluir que hay una falta de representatividad en los participantes del ensayo. Eso no es cierto, los pacientes del EC EF-14 reflejan la realidad de los pacientes de nuestra práctica clínica: mayoría de varones, mayoría de blancos y con una mediana de edad igual a la del EC EF14. Por supuesto que existen pacientes más mayores y de otras etnias, pero también fueron representados en el EC EF-14. Muchos ensayos clínicos, INCLUYENDO EL DE STUPP DE 2005, impiden la inclusión de pacientes mayores de 65 años, lo cual no fue el caso del EC EF-14. Respecto a mejor Karnofsky que otros estudios, esto tiene una explicación lógica: los pacientes que toleran bien el tratamiento con radioterapia y temozolomida, los candidatos a recibir TTFields, son los que tienen mejor KPS, como es lógico. Si toleran bien el tratamiento y no progresan, tendrán mejor situación funcional. A favor de que el EC EF14 fue especialmente abierto a todo tipo de pacientes con glioblastoma está el hecho de que se permitió la inclusión de pacientes sin resecciones tumorales, sólo con biopsia. Esto es algo prácticamente excepcional en ensayos en glioblastoma de reciente diagnóstico. Aparte de los datos del EC EF-14, que como todo ensayo clínico restringe parcialmente la población de estudio, tenemos múltiples análisis de práctica clínica habitual (cerca de 6.000 enfermos, como recoge este mismo informe) donde se han reproducido los resultados en una población totalmente real. En este sentido destaca el estudio prospectivo TIGER (Bähr O, Tabatabai G, Fietkau R, Goldbrunner R, Glas M. Tumor Treating Fields Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: Long-Term Survival Results From TTFields in Germany in Routine Clinical Care (TIGER) Study. JCO 42, 2036-2036(2024) que fue presentado en ASCO 2024 y donde se analizaron los pacientes tratados entre agosto 2017 y noviembre 2023 en 80	16. Finalmente se ha incluido y valorado una evaluación económica en España aportada por la industria.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	hospitales alemanes. De 710 pacientes en que se ofreció TTFields, 583 aceptaron el tratamiento. Las tasas de SG a 1,2,3,4 años fueron incluso mejores que los del EC EF14 y las edades de los pacientes son más amplias que las del estudio, igual que otras características epidemiológicas. Por lo tanto, debería levantarse la duda respecto a la equidad en el acceso al tratamiento con los TTFields. Realmente, en base a mi propia experiencia y a los datos publicados, y que en este informe se han reflejado, el ensayo clínico de registro y los datos de la vida real muestran bien la población con glioblastoma que nos encontramos en la consulta y a los que ofreceríamos TTFields. Debería cambiarse el texto del apartado IV.4.2.3 y modificarse la conclusión respecto a equidad pues el tratamiento es viable para la gran mayoría de los pacientes con glioblastoma. 12.-Los determinantes sociales, la situación económica y geográfica, así como el idioma y la cultura, influyen en todos los aspectos de la medicina y este tratamiento no es ajeno a este fenómeno. Sin embargo, no se han descrito interferencias ni económicas ni geográficas ni lingüísticas que afecten a la eficacia o seguridad de los TTFields. Las frases de la página 94 son imprecisas y no basadas en hechos, eliminaría los dos últimos párrafos de esta página. Por otro lado, en España no hay problemas lingüísticos generales y parece muy forzado este argumento. 13.-El apoyo de los cuidadores impacta en cualquier tratamiento médico de las enfermedades graves, incluso la eficacia de los corticoides para el alivio de los síntomas depende de si el paciente tiene un buen soporte en casa o no. La carencia de cuidados es una barrera importante para estos pacientes EN CUALQUIER ASPECTO DEL TRATAMIENTO Y NO SÓLO EN EL USO DE OPTUNE. La quimioterapia con temozolomida puede producir graves efectos secundarios si se administra mal por falta de cuidadores atentos. Este primer párrafo de la página 95 parece muy forzado, y nada basado en datos. El aumento de la carga que supone Optune es asumible por la gran mayoría de los pacientes con glioblastoma que acuden a los hospitales para recibir los ya de si complejos tratamientos con radioterapia o quimioterapia. Siempre estaría bien “garantizar el acceso a pacientes con recursos limitados o sin redes de apoyo...” pero esto aplica a todo tratamiento oncológico, incluido el uso de quimioterapia, corticoides o anticoagulantes. Recomiendo retirar este primer párrafo de la página 95. La necesidad de más cuidados a domicilio de los pacientes con Glioblastoma es algo que tiene que resolver el SNS, no la empresa comercializadora de los TTFields.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Por otro lado, en base a la extensa evidencia que existe en la práctica clínica real en pacientes con distinta edad, sexo, raza, nivel económico y nivel cultural, recomiendo que la conclusión sea que el tratamiento con TTfields es equitativo desde la perspectiva de los pacientes. 14.-En el punto IV.6.1 se enumeran necesidades de investigación. Algunas de ellas no son ciertas: Existen datos suficientes para conocer los cambios en la calidad de vida de los pacientes y también sobre su aceptabilidad. Y de lo que falta, una encuesta a médicos y pacientes españoles, se podrían haber encargado los responsables de este informe. Borraría el primer párrafo de este apartado: "Evaluar con más profundidad..." y lo sustituiría por los resultados de una encuesta fácil de realizar. 15.-Novocure es espónsor de varios ensayos clínicos prospectivos donde se está investigando la optimización de dosimetría, buscar predictores moleculares de respuesta o para evaluar la eficacia de TTfields desde el inicio de la quimiorradioterapia. Aquí tienen un listado de estos ensayos, que todavía no ha dado tiempo a que se presenten todos los datos: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Glioblastoma&intr=Optune Por tanto, deberían eliminarse varios párrafos de la pagina 97 16.-En la página 97 consta que "sería necesario un análisis de coste-efectividad de los TTfields desde la perspectiva del SNS con datos de coste locales. Lo que les digo es lo mismo que en la metodología, háganlo. Tienen todos los datos: precio unitario, tiempo de uso, tasa de abandono, SLP y SG de los pacientes. No se entiende que no se haya hecho.	
Discusión	RSC1: Nada que añadir. RSC2: No comprendo la manifiesta tendencia negativa al uso del dispositivo. -No estoy de acuerdo en que la ganancia de calidad de vida sea modesta, insisto falta perspectiva y contexto, a estos pacientes se les administra temodal 6 meses que les aporta solo 2 meses más de supervivencia, pero un dispositivo que la aumenta 5 meses nos parece modesto, y este dato se mejora utilizando el dispositivo más del 90% y en los largos	RSC2: Los adjetivos "pequeño" o "modesto" se refieren al valor absoluto de la ganancia obtenida. Consideramos que 3 meses de SLP y 5 meses de SG son, en términos absolutos y objetivos, ganancias pequeñas. Esto no quiere decir que no sean clínicamente relevantes (como se estableció en la metodología, un efecto

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	supervivientes. Esto hecho se debería presentar si no de manera positiva, objetiva ya que para pacientes con una supervivencia tan escasa me parece muy relevante. -Insistiría además en la misma en la utilización por el sistema público de otros países de la Unión Europea y que esta incluido en las recomendaciones de la NCCN y del GEINO RSC3: Existen numerosos aspectos tendenciosos y no fieles a los datos, sólo me referiré a los que no son muy redundantes respecto a lo que dije en resultados, pues si el capítulo de resultados es muy imperfecto, la discusión es poco válida. En negrita pongo los cambios a realizar que son más evidentes: 1.-En la página 102, se indica que hay gran evidencia de que los TTFields son eficaces, pues funciona en todos los subgrupos, lo sesgos se compensan por ser aleatorizado, pero luego, en el primer párrafo de la página 103 se dice que la confianza es moderada en cuanto al balance riesgo-beneficio. Son contradictorias y debería constar que la confianza en este punto es alta. En efecto, el nivel de evidencia del ensayo EF14 es elevado y el beneficio clínico del tratamiento es alto en base al diseño de dicho ensayo, pero también por todos los estudios de la vida real, que refuerzan los resultados de EF-14 en muchos países y diferentes situaciones epidemiológicas y clínicas. 2.-En la página 107, decir que el beneficio en supervivencia es modesto es algo arbitrario y que no tiene en cuenta la enfermedad que estamos tratando. La diferencia en la mediana es muy significativa, pero es más importante considerar toda la extensión de las curvas de Kaplan Meier, donde veremos que la probabilidad de ser un largo superviviente se triplica. En efecto, el ensayo clínico de Stupp et al, que estableció a TMZ como parte del estándar, mostró que este fármaco sólo incrementaba, en mediana, la SLP en 1.9 meses y sólo en 2.5 meses la SG, resultados francamente inferiores a los de TTFields. En la evaluación de la eficacia de TMZ se tuvo en cuenta no sólo la mediana de las curvas sino también la evolución de la curva de Kaplan-Meier a más largo plazo, consiguiendo que un 26% de los enfermos estuviesen vivos a 2 años. TTFields aumenta la SG de 16 a 21 meses, pero lo más relevante es la parte derecha de la curva, pues el porcentaje de pacientes vivos a dos años aumentó del 31 al 43% y a 5 años triplica la posibilidad de seguir vivo, pasa del 5% al 13%.	estadísticamente significativo se consideró clínicamente relevante), por lo que se ha modificado el texto para señalar más claramente que, en términos relativos, se trata de ganancias clínicamente relevantes dada la baja supervivencia obtenida con el tratamiento estándar. RSC3: 1. Tras las alegaciones realizadas, se ha reconsiderado la calidad de la evidencia como alta para las variables de supervivencia. 2. Consideramos que, en términos absolutos, 5 meses de supervivencia es una ganancia modesta o pequeña. Esto no quiere decir que no sea clínicamente significativa en términos relativos, lo cual se ha tratado de explicitar mejor en la discusión y conclusiones con los cambios realizados tras las alegaciones. 4. Se ha incluido en la introducción la mención de la recomendación de las sociedades científicas internacionales. 6. Se ha modificado el texto sobre el umbral mínimo de uso para conseguir un efecto terapéutico. 7-10. Se realizaron modificaciones en el apartado de aspectos ELOSA (resultados y discusión), contextualizando mejor los resultados obtenidos. Se mencionan los

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Por tanto, En dicha página hay que cambiar "... ganancia en supervivencia modesta..." por "...ganancia en supervivencia clínicamente significativa...". 3.-No estoy de acuerdo con la discusión sobre calidad de vida y, sobre todo sobre la aceptabilidad del último párrafo, que lo eliminaría. 4.-Añadiría que la calidad de la evidencia aportada por el ensayo pivotal está ampliamente reconocida por las guías clínicas relevantes en esta enfermedad: - A nivel nacional: Guías SEOM GEINO Segura PP, Quintela NV, García MM, Del Barco Berrón S, Sarrió RG, Gómez JG, Castaño AG, Martín LMN, Rubio OG, Losada EP. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). Clin Transl Oncol. 2023 Sep;25(9):2634-2646) le otorgan a los TTFields una recomendación de uso positiva (grado I) en base al máximo nivel de evidencia (nivel A) utilizando la Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines - A nivel europeo: La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) le ha otorgado una puntuación de 3 en la escala de magnitud de beneficio clínico, indicando que incorporar TTFields a la terapia de mantenimiento con TMZ en base al ensayo clínico EF-14 proporciona un beneficio clínico significativo en términos de SG (ESMO-MCBS Scorecards: TTFields (NovoTTF-100A) EF-14 Disponible: (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-460-1) - A nivel norteamericano: Guías NCCN recomiendan Optune Gio para GBM con categoría 1 que es la máxima categoría de recomendación. Para obtener esta categoría es necesario el máximo nivel de evidencia y el máximo nivel de recomendación de los expertos. - A nivel internacional, guías SNO-EANO, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7594557/ 5.-Añadiría también que, a la hora de evaluar una tecnología sanitaria, pocas veces se ha dispuesto de tanta evidencia práctica como la que tenemos con los TTFields. 6.-Se comenta también que la capacidad de los pacientes para utilizar el dispositivo por encima del umbral "no está claro" y puede poner en duda la eficacia al usarse a veces por debajo del 75%. En este sentido, el artículo de Toms SA, et al. Del J Neurooncol 2019 Jan;141(2):467, muestra que ya existe un beneficio estadísticamente significativo en la SG cuando el uso del	datos de adherencia obtenidos en los estudios de efectividad como evidencia de buena aceptabilidad. Se eliminaron las menciones a incertidumbre sobre aceptabilidad y equidad. Se desvincularon los resultados de ELOSA de la recomendación, aclarando que el balance riesgo/beneficio aconseja una recomendación favorable.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	dispositivo supera el 50%, lo cual es muy fácil de conseguir según mi experiencia clínica. Además, el EC EF-14 mostró que un 75% de los pacientes usaron el dispositivo más del 75% del tiempo. Por tanto, hay que eliminar esta parte de la página 103. 7.-Se comenta en la discusión que la aplicabilidad en la vida real es incierta. Por lo comentado en resultados, no puede concluirse esto. Como se ha comentado antes, los TTFields tienen una evidencia de la vida real abundante y un metaanálisis que confirma los resultados del ensayo pivotal, por lo que debería retirarse este comentario sobre aplicabilidad en la vida real y hacer constar lo siguiente: basado en los datos de práctica clínica real, los resultados del ensayo clínico son claramente reproducibles en la vida real. Pueden usar esta referencia: American Association for Cancer Research Annual Meeting 2023; Part 1 (Regular and Invited Abstracts); 2023 Apr 14-19; Orlando, FL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2023;83(7_Suppl):Abstract nr 3221. / Bähr O, Tabatabai G, Fietkau R, Goldbrunner R, Glas M. Tumor Treating Fields Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: Long-Term Survival Results From TTFields in Germany in Routine Clinical Care (TIGER) Study. JCO 42, 2036-2036(2024). Por otro lado, el dispositivo ha mejorado significativamente desde 2015 hasta ahora y es mucho más fácil de utilizar ahora. Ha pasado de pesar 4 Kg a poco más de 1 Kg y los transductores que eran de cerámica ahora son de un polímero flexible y que, en mi experiencia ha reducido la toxicidad cutánea. Propongo, por tanto, añadir este texto en la discusión: "Los datos sobre facilidad de uso del EC EF-14 han quedado obsoletos a favor del dispositivo pues ahora pesa 1 Kg y cuando se realizó el ensayo clínico pesaba 4 Kg, por otro lado, los transductores cerámicos se han sustituidos por polímeros flexibles. Los animo a que pregunten a los médicos y a los pacientes que han utilizado varias generaciones distintas del dispositivo y les dirán que la mejora es enorme. También les dirán que los resultados de calidad de vida del EF-14 mejorarían ahora. 8.-La aceptabilidad del dispositivo se pone en cuestión a partir de los datos que demostramos incorrectos en Resultados. La aceptabilidad de los TTFields no es una razón para retrasar su aprobación por los siguientes motivos: -Existen más de 25.000 pacientes que han participado en estudios de práctica clínica real; EL estudio TIGER demostró que el 80% de los pacientes a los que se les ofreció el tratamiento, lo aceptaron; mi experiencia es similar pues apenas ningún paciente al que ofrecí el tratamiento en ensayo clínico dijo que no; mis colegas alemanes y	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	franceses no encuentran obstáculos en la prescripción; el tratamiento está recomendado por instituciones independientes como NCCN, SNO, EANO, ESMO, SEOM y GEINO. Por lo tanto, eliminaría los comentarios sobre aceptabilidad como un aspecto negativo. 9.-Sobre la equidad también se extraen conclusiones falsas a partir de los resultados expuestos de forma incompleta y tendenciosa. No voy a repetir los argumentos que expuse en resultados, pero debería eliminarse que la equidad sería un problema para la aprobación del dispositivo. La mayor inequidad es que sólo tengan acceso a este dispositivo aquellos ciudadanos que puedan costearlo y no el ciudadano medio. 10.-Se pone en duda la aplicabilidad en la práctica clínica por las complicaciones logísticas y organizativas, pero este tratamiento es mucho más fácil de implementar que cualquier fármaco hospitalario: Un fármaco tiene que prescribirse por el médico responsable, llegar a farmacia, Farmacia Hospitalaria tiene que tener stock, a veces el stock es excesivo y el fármaco caduca, otras veces el stock es escaso y hay que pedirlo urgente, con aumento de los costes. Después la Farmacia Hospitalaria tiene que pedirlo al laboratorio y este tiene que repartirlo a cada hospital en las condiciones de temperatura y luz adecuadas. Una vez que el fármaco ha llegado a llegado a la Farmacia, tiene que almacenarse. Cuando ya tenemos la prescripción, el fármaco tiene que prepararse, diluirse y, en poco tiempo, tiene que llegar al hospital de día de Oncología Médica, donde una enfermera ha tenido que canalizar una vía al paciente y este ha sido asignado a un puesto de tratamiento después de horas de espera. Sin contar con que el oncólogo habrá pedido antes una analítica, imprescindible para pautar una quimioterapia cualquiera, y habrá pedido una analítica. A diferencia de esto, la prescripción de Optune es muy sencilla: Después de aceptar el tratamiento y firmar el consentimiento informado, el oncólogo lo prescribe, sus supervisores revisan que la indicación es correcta, el oncólogo hace la prescripción, la envía a Novocure y esta empresa va al domicilio del paciente, donde ayuda al paciente a colocar el dispositivo. Con mi experiencia como oncólogo les aseguro que la complejidad logística de TTFIELDS es mínima comparada con la administración de carboplatino. Por favor, retiren la parte de complejidades logísticas y organizativas de la página 107.	
Conclusiones	RSC1: Dentro de las conclusiones:	RSC1: Se ha modificado la redacción para señalar más claramente la relevancia clínica de los resultados de supervivencia.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	-volver a señalar que el aumento de supervivencia no es tan pequeño para la patología de la que se trata -que la equidad se conseguiría si se financiara para todas las Comunidades de España porque aunque desconozco el precio, imagino que será alto -las dudas en cuanto al uso por parte del paciente de manera continuada y también las comparto. -necesidad de ensayos en nuestro medio para confirmar el uso y efectos adversos RSC2: 1.La calidad es alta, no moderada. No me parece que se necesite más investigación sobre ello, hay un ensayo internacional, esta recomendado por las principales sociedades oncológicas y en uso por el sistema público de salud de múltiples países de la Unión Europea. 2. El aumento de la supervivencia de estos pacientes es el mayor que se ha conseguido nunca en pacientes con GBM, por lo que me parece relevante considerarlo. 3. No me parece que sea necesarios más estudios de calidad de vida, se ha demostrado que no empeora la calidad de vida de estos pacientes, con esto es suficiente, de lo contrario se dilataría un proceso de manera espúrea. Cambiando esta conclusión se enlazaría con la 5, ya que si no daría información opuesta. 4. La confianza es alta no moderada. Qué un % de pacientes no acepte el tratamiento no anula el beneficio de los que lo aceptan y lo utilizan, no me parece un argumento adecuado. Es una herramienta que debemos tener en España igual que en el resto de países de la UE para ofrecer a nuestros pacientes con GBM. 5. No comprendo porqué el dispositivo genera inequidad, su no aprobación sí, respecto a otros ciudadanos de la UE. RSC3: Conclusión 1 “Existe Evidencia de calidad moderada, representada por el ECA EF14....” -La calidad no es moderada, es alta. Cambiar esto por todo lo discutido anteriormente. -Las diferencias en SG y SLP no son sólo estadísticamente significativas, sino que son clínicamente significativas. Añadir esto, por favor.	RSC2: 1. Tras las alegaciones de expertos clínicos e industria se reconsideró la calidad de la evidencia como alta para las variables de supervivencia, baja para calidad de vida y moderada para seguridad. 2. Se ha modificado el texto en discusión y conclusiones para señalar más claramente la relevancia clínica de los resultados de supervivencia. RSC3: 1. Tras las alegaciones de expertos clínicos e industria se reconsideró la calidad de la evidencia como alta para las variables de supervivencia, baja para calidad de vida y moderada para seguridad. En la conclusión 2, se ha hecho más explícita la relevancia clínica de los resultados en el contexto de la pobre supervivencia obtenida con el tratamiento habitual. 2. La frase sobre que se necesita más investigación se refiere claramente a los análisis de moderadores del efecto, no al efecto global sobre la supervivencia, pero se ha eliminado de la conclusión. 4. La evidencia sobre calidad de vida en los estudios observacionales identificados en el informe es prácticamente anecdótica, y el EF-14 es un estudio no cegado con un alto número de pérdidas en esta variable. En

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	-No entiendo el porqué de la frase "... se necesita más investigación sobre ello" cuando el ensayo EF-14 es controlado, internacional, sin sesgos importantes y, además, el propio informe reconoce decenas de estudios en la práctica real que ratifican los resultados. Por favor, retirar dicha frase. Conclusión 2 "La evidencia de carácter observacional..." es contradictoria con la frase que puse más arriba, "se necesita más investigación sobre ello". Les doy otro motivo para que retiren dicha frase. Conclusión 3 "El incremento promedio..." debería añadir que los datos de SG y SLP son los mayores que se han logrado nunca en un ensayo de glioblastoma. Conclusión 4 "La evidencia sobre el impacto de TTFields en la calidad de vida..." -Los resultados de calidad de vida no son de muy baja calidad porque luego, los estudios en la vida real, y la experiencia de pacientes y clínicos, atestiguan que el dispositivo tiene un impacto pequeño en la calidad de vida de la mayoría de los enfermos. -No entiendo por qué se piden más estudios al respecto cuando se dice que el dispositivo aumenta el tiempo hasta el deterioro. Podemos hacer estudios ad infinitum pero está muy claro para cualquier clínico y cualquier paciente que, cuando aumenta la SLP de forma clara, los síntomas que añade la enfermedad aparecerán más tarde. Habría que retirar esta coletilla de que hacen falta más estudios aquí. Conclusión 5 "Los resultados de seguridad son buenos..." está bien pero es contradictorio con la conclusión 4, piensen que la conclusión 4 tiene que modificarse. Conclusión 6: "Por tanto, puede afirmarse con moderada confianza..." -La confianza de que los TTFields tienen un balance riesgo-beneficio favorable es alta, no moderada, por la calidad de los estudios con lo apoyan, por el reconocimiento de las instituciones científicas implicadas (ESMO, SEOM, GEINO, NCCN entre otras) y por la experiencia de uso por parte de los pacientes y los clínicos que lo han utilizado.	cualquier caso, tras el cambio realizado en la dimensión de riesgo de sesgo "desviaciones de la intervención" de incierto a bajo, la calidad de la evidencia para calidad de vida se ha aumentado de muy baja a baja. No es necesario hacer estudios ad infinitum, bastaría con un nuevo estudio observacional de buena calidad, como el identificado en los estudios en marcha (NCT04717739), que evalúa función cognitiva, calidad del sueño y actividades de la vida diaria como determinantes importantes de la calidad de vida en pacientes tratados con TTFields. 5. La conclusión 4 se refiere a calidad de vida y la cinco a seguridad. Aunque los efectos adversos obviamente influyen en la calidad de vida, no puede asegurarse que su ausencia implique ausencia de cambios en la calidad de vida. 6. Véase respuestas anteriores sobre esta cuestión. 7. La evaluación económica aportada por la industria en la fase de alegaciones ha sido incluida como estudio en la revisión sistemática del coste-efectividad. La interpretación del coste-efectividad es clara cuando la nueva tecnología es menos costosa y más efectiva que la habitual. En este caso no es así y requiere de un umbral para su interpretación.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	-No hay dudas sobre el porcentaje de personas en la práctica real, los datos indican que la aceptabilidad es del 80% aproximadamente. Además, que un 20% no lo aceptan no es ningún argumento para privar de un beneficio al 80 que sí lo acepta. Conclusión 7:" Otros aspectos a tener en cuenta..." -No está justificado decir que la aprobación de este dispositivo genere inequidad, cuando el acceso es sencillo y el soporte familiar y de cuidadores no es muy elevado por causa del dispositivo, sino de la propia enfermedad. La inequidad sería justo lo contrario, que sólo lo puedan utilizar aquellos ciudadanos con alta capacidad económica y no el ciudadano medio. -La necesidad de soporte técnico continuado no es ningún problema especial del tratamiento y la propia compañía lo ha gestionado bien. Por mi experiencia, el soporte a domicilio es de alta calidad y muy apreciado por los pacientes y su familia. Conclusión 8: No se identificaron EE realizadas en España...." -Sería muy fácil de realizar por cualquier agente estatal pero no se ha hecho. -En todos los países de nuestro entorno, los TTFields son costeados por el sistema sanitario de cada uno de ellos a pesar de que las RECI fueron elevadas. -Si en España se hiciese el estudio de coste-efectividad y fuera desfavorable, este sería el único argumento para retrasar la aprobación del uso de los TTFields en el SNS. Sin embargo, habría que explicar muy bien a los pacientes que la causa de que no puedan usar el único tratamiento que aumenta realmente la supervivencia, es económica. Recomendaciones -Debería cambiarse completamente en base a los resultados que hemos enmendado y recomendar la inclusión de los TTFields en la cartera básica del SNS por los siguientes motivos: 1.-Existe evidencia suficiente para demostrar que añadir TTFields a TMZ tiene un beneficio clínico, y estadísticamente, significativa y con mayor efecto que cualquier tratamiento utilizado hasta el momento en glioblastoma.	Tras las alegaciones, se ha explicitado en la discusión que no corresponde al equipo elaborador del informe decidir el peso que debe dar al coste-efectividad en la toma de decisiones, ni cuál es el umbral que debe utilizar la autoridad sanitaria para dicha toma de decisiones, pero sí debe interpretar los resultados, por eso aludimos al único umbral estimado con metodología robusta para España. En la discusión se han realizado modificaciones para aclarar estos aspectos, y mencionamos la existencia de mayores umbrales para enfermedades raras, por ejemplo, defendidos por algunos autores. 8. Se ha eliminado la recomendación de actualización.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	2.-Los datos de práctica clínica real (Real World Data) respaldan los resultados del EC pivotal en cuanto a eficacia, seguridad y calidad de vida. 3.-El tratamiento es seguro y tiene un impacto pequeño en la calidad de vida. 4.-TTfields son altamente aceptados por médicos y pacientes. 5.-TTfields está disponible en el SNS de todos los países desarrollados excepto España. 6.-El acceso al tratamiento es equitativo porque el ensayo clínico es muy parecido a los paciente con glioblastoma que atendemos en nuestras consulta. 7.-El balance beneficio-coste es claramente favorable al primero, incluso si tomamos como equivalentes, los estudios económicos realizados en otros países de nuestro entorno. 8.-Los pacientes con glioblastoma llevan 20 años sin ningún avance significativo, en concreto desde la aprobación de temozolomida en 2005, que añadía un aumento en la supervivencia global menor que TTfields, ante una población más restringida (en el estudio de Stupp et al. no se incluyeron mayores de 65 años por ej). El avance que suponen los TTfields es muy esperado por los pacientes. -Tampoco estoy de acuerdo con retrasar la decisión de aprobación a la realización de unos estudios que van a dar resultados muy similares a los de otros países de nuestro entorno. Este retraso parece más bien una excusa para no financiarlo. Sin embargo, la inercia de su utilización en Alemania, RU, Francia, Italia, Suiza, Suecia, EEUU... generará una presión enorme en los Hospitales además de una frustración enorme en los pacientes y familiares, que se verán privados de un tratamiento útil.	
Anexos	RSC1: Sin comentarios. RSC2: Correctos. RSC3: Adecuados.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Otros comentarios	RSC1: Sin comentarios. RSC2: No comprendo la falta de rigor en la valoración respecto a los datos actuales, si el problema es el coste debería aclararse que es un dispositivo que ha demostrado eficacia pero nuestro sistema nacional de salud no lo puede costear, en vez de distorsionar la información existente para generar confusión. RSC3: Como pueden apreciar, no comparto muchos aspectos del análisis realizado aquí. Puedo entender que la Red Española de Acción de Evaluación considere que el dispositivo es caro, y que el SNS no lo puede asumir, pues España es un país pobre comparado con nuestros vecinos que ya lo aceptan como estándar. Sin embargo, si la premisa es no aprobarlo por el precio, no puedo aceptar que, con dicha premisa, se hayan tergiversado los resultados, se haya realizado una discusión tendenciosa y se genere una conclusión arbitraria, que estaba preconcebida. -Les recomiendo que, por favor, hagan las modificaciones para que el documento sea más objetivo, aunque la conclusión sea que no se aprueben los TTfields por cuestiones económicas. Pero por favor, no vayan en contra de la evidencia científica y los hechos. Entiendo que el Sistema no pueda financiarlo porque España es un país francamente pobre a pesar de una presión fiscal enorme.	RSC2-RSC3: Los autores del informe no tienen ningún conflicto de interés respecto a la adopción o no de TTFields por el SNS en España, y las conclusiones no estaban preconcebidas sino que se han basado en los estudios identificados. Por supuesto, las críticas sobre los aspectos técnicos y la interpretación de los resultados son legítimas y bienvenidas, y de hecho se han realizado cambios relevantes en el documento tras la fase de alegaciones de expertos clínicos, sociedades científicas e industria, entre ellos los referidos a aceptabilidad y equidad. En cuanto al coste-efectividad como se ha explicado en la versión final de la discusión, no corresponde al equipo elaborador del informe decidir el peso que debe darse al coste-efectividad en la toma de decisiones, ni cuál es el umbral que debe utilizar la autoridad sanitaria para dicha toma de decisiones.
RSC1: Inmaculada Fortes de la Torre. Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). RSC2: Sara García Duque. Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). RSC3: Juan Manuel Sepúlveda Sánchez. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)		

Revisiones de representantes de asociaciones de pacientes (RAP)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	Desde la asociación de pacientes ASTUCE queremos dejar claros dos puntos cruciales: 1. Es fundamental que el tratamiento con TTFields sea parte de la cartera básica del SNS. 2. Este informe no refleja adecuadamente la realidad de algunos aspectos importantes de la terapia (facilidad de uso, beneficio terapéutico, coste-efectividad, equidad total en el acceso, adherencia esperada...) y omite otros aspectos fundamentales (enorme demanda de los pacientes españoles, falta de equidad actualmente en España entre comunidades autónomas, falta de equidad con respecto a la UE,...), haciendo que la evaluación de este informe infravalore los beneficios conocidos de esta terapia y exagere, muchas veces de forma especulativa, potenciales aspectos negativos. ¿Por qué es fundamental que el tratamiento con TTFields sea parte de la cartera básica? • El glioblastoma es una de las peores enfermedades a las que se puede enfrentar una persona tanto por la corta expectativa de vida como por el impacto que tiene en la calidad de vida de pacientes y familiares. • En los últimos 20 años no ha habido nada nuevo que aporte una mejora en la supervivencia salvo los TTFields. • Los TTFields ofrecen una esperanza importante para nosotros de poder alargar la vida mucho. El uso casi continuado de la terapia (>90% o incluso >95%) es muy fácil para la mayoría de los usuarios, según nos trasladan los pacientes que lo usan, y con ese nivel de uso se puede multiplicar hasta por 6 (o más dada la fuerte relación dosis-respuesta) la probabilidad de estar vivos a los 5 años, sin efecto adverso notable alguno. Eso es un avance espectacular.	Tras las revisiones de la versión preliminar del informe realizadas por expertos clínicos, representantes de sociedades científicas, industria y la realizada por ASTUCE, se incluyeron los siguientes cambios (que responden a las alegaciones realizadas en este y demás apartados): - Se han comentado las recomendaciones favorables a TTFields por otras sociedades científicas europeas e internacionales, además de la ya incluida de la SEOM. - Se consideró como bajo, en lugar de incierto, el riesgo de sesgo por desviaciones de la intervención en el ensayo EF-14, lo que llevó a incrementar un nivel la calidad de la evidencia para supervivencia (de moderada a alta), calidad de vida (de muy baja a baja) y seguridad (de baja a moderada). - Se modificó la redacción en discusión y conclusiones para hacer más explícito que el efecto del dispositivo sobre la supervivencia es clínicamente importante en el contexto de los pobres resultados obtenidos con el mejor tratamiento disponible actualmente, pero se ha mantenido la valoración de efecto "pequeño", en términos absolutos (salvo en el resumen en lenguaje sencillo, donde se ha eliminado).

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	•Desde ASTUCE, recibimos muchas demandas para que Optune se incorpore al SNS. La demanda de los pacientes españoles es abrumadora. ¿Qué aspectos no refleja, o refleja inadecuadamente, este informe? •No se incide lo suficiente en los beneficios del uso alto de los TTFields. Lo que nos trasladan los pacientes españoles que ya lo usan que hemos podido contactar, y lo que nos comentan desde asociaciones de pacientes extranjeras, es que muchos usuarios consiguen un uso muy alto del dispositivo, por encima en muchos casos del 95% del tiempo. Con esos niveles de uso los beneficios en términos de supervivencia y retraso en la progresión son muy altos. No hay impedimentos relevantes a su uso casi continuado y además los médicos pueden medir el uso por los pacientes y limitar su uso a aquellos que lo usen adecuadamente. •Se exageran en el informe los efectos secundarios negativos. Estamos en contacto con varios pacientes en tratamiento y su opinión es que es un tratamiento que no produce efectos adversos y los pacientes que lo están utilizando no se quejan de que su calidad de vida empeore. Es fundamental mencionar que, en España, Novocure proporciona una versión de los TTFields que es notablemente mejor que la que se uso para los estudios clínicos principales. Con los nuevos transductores que ya se usan en España, los efectos cutáneos son mínimos. El estudio debería reflejar esto. Además, en España los pacientes han podido comparar ambas versiones de los transductores porque en septiembre de 2023 se introdujeron los antiguos, y mas adelante se reemplazaron por los nuevos. Los pacientes notaron una mejora sustancial. El informe debe reflejar esto. •El informe no refleja adecuadamente que es un tratamiento muy fácil de llevar y los pacientes se adaptan fácilmente al mismo. Además, señalan que el personal de Novocure les facilita mucho todo al enviarles a casa todo el material y atenderles en su domicilio. Los pacientes necesitamos soporte, pero no por los TTFields sino por la enfermedad en si con lo que no se debe rechazar el tratamiento o retrasar su aprobación por este motivo. No hay necesidad de un soporte presencial regular de la empresa. •El informe debe corregir el punto, totalmente especulativo y teórico, sobre la incertidumbre en cuanto a la equidad en el acceso del tratamiento. No se ofrecen	- En la versión preliminar ya se concluía que el dispositivo muestra un buen perfil de seguridad y que por su mecanismo funcional no es esperable que se produzcan efectos adversos relevantes. No se exageran los efectos adversos locales cutáneos, simplemente se describen los resultados de los estudios identificados, reportando que en su mayoría eran leves. En cualquier caso, tras las alegaciones se ha comentado en introducción, discusión y conclusiones el desarrollo de los nuevos transductores, y que con ellos es esperable que disminuyan los efectos cutáneos (no podemos concluir cuánto si no hay estudios publicados). - Se ha incluido una evaluación económica no publicada, realizada y aportada por la industria, que obtuvo una RCEI de 152 273 €/AVAC, resultado alejado de los umbrales habitualmente aceptados, como en el resto (salvo uno) de análisis de coste-efectividad identificados en otros países. En la discusión, se ha hecho explícito que no corresponde al equipo elaborador del informe decidir el peso que debe darse al coste-efectividad en la toma de decisiones, ni cuál es el umbral que debe utilizar la autoridad sanitaria para dicha toma de decisiones. - Se realizaron modificaciones en el apartado de aspectos ELOSA (resultados y discusión), contextualizando mejor los resultados

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	argumentos de peso ni que estén basados en ningún hecho observado. Los pacientes que hemos consultado nos indican que la poca asistencia que han necesitado la proporciona la compañía con un gran servicio y que el tratamiento en si no requiere ningún tipo de necesidades ni medios especiales, por parte del paciente o sus familiares o cuidadores, que implique que el acceso no sea totalmente equitativo en términos geográficos o de renta. Otros tratamientos del GBM (como la radioterapia que requiere viajes continuos a un centro hospitalario con acompañante) plantean muchísimos más problemas de equidad de acceso. •Hay muchas razones para esperar que la adherencia será muy alta, como ya nos trasladan pacientes que ya lo usan. Es un dispositivo de uso fácil, sin efectos adversos, y cuyos beneficios dependen del tiempo de uso y son muy grandes si se usa de forma casi continua. Los médicos pueden medir a diario el uso y retirar el tratamiento a los pacientes que no lo usen adecuadamente, que por lo que nos trasladan los pacientes, son los menos. ¿Por qué va a dejar de usar un paciente un dispositivo sin efectos secundarios que le puede dar años de vida y que ha demostrado una relación dosis-respuesta tan grande? No tiene ningún sentido y este informe no debería especular sobre eso. Sería una irresponsabilidad destacar este tipo de especulaciones sin base alguna. •En cuanto al coste, por un lado, somos una enfermedad minoritaria y por otro desde la asociación de pacientes miramos con envidia otros pacientes con cáncer (mama, pulmón,...) por la abundancia de opciones que tienen estos pacientes. En nuestro caso después de la radioterapia y la cirugía (que también tienen en los otros tipos de cáncer) solo nos queda lo que ya fue aprobado hace 20 años (otras quimioterapias, etc...) y que es genérico y no demuestra un beneficio importante. Es decir que la inversión que el sistema sanitario está haciendo en nuestra salud es infinitamente inferior a pacientes con otros tipos de cánceres y ahora que tenemos una opción no nos la pueden denegar. Retrasar la inclusión en el SNS: 1.Generaría inequidad porque los pacientes de algunas regiones de España tendrían acceso al mismo y otras no.	obtenidos. Se mencionan los datos de adherencia obtenidos en los estudios de efectividad como evidencia de buena aceptabilidad. Se eliminaron las menciones a incertidumbre sobre aceptabilidad y equidad.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	2.Supondría una pérdida inmensa de años de vida para más de 2.000 pacientes en España, con consecuencias devastadoras para las decenas de miles de personas de su entorno. 3.Implicaría que muchos pacientes tendrían que utilizar sus propios recursos para pagarse este tratamiento que es altamente costoso a nivel individual	
Resúmenes	Desde el punto de vista de los pacientes, no podemos entender que se considere que el beneficio de Optune es "bajo". Primero, se incide demasiado en los beneficios asociados con un uso muy bajo del dispositivo (>75% del tiempo). Como ya hemos comentado anteriormente, los pacientes españoles que hemos consultado, así como lo que nos comentan desde grupos de pacientes extranjeros, es que muchos usuarios consiguen un uso muy alto del dispositivo, por encima en muchos casos del 95% del tiempo. Con esos niveles de uso los beneficios en términos de supervivencia y retraso en la progresión son muy altos. No hay impedimentos relevantes a su uso casi continuado. Llevar Optune resulta práctico gracias a su diseño portátil. El dispositivo puede transportarse cómodamente en una bolsa, y las baterías recargables permiten una autonomía que facilita su uso incluso para pacientes frágiles o con movilidad limitada. Esta facilidad técnica, combinada con el alto nivel de motivación de los pacientes, hace que alcanzar un tiempo de uso elevado sea completamente factible, y así lo observamos. Los pacientes que conocemos a través de la asociación a menudo comparten que el deseo de aprovechar al máximo esta oportunidad terapéutica los impulsa a utilizar el dispositivo la mayor parte del día. Además, el uso del dispositivo se puede medir por los médicos y se puede restringir el uso a los pacientes que no lo usen un mínimo de tiempo, así garantizando un elevado grado de efectividad en los usuarios y un nivel de coste-efectividad muy satisfactorio. Para alguien que vive con un diagnóstico de glioblastoma, la posibilidad de multiplicar por 6 la probabilidad de estar vivo al de 5 años es algo de una magnitud enorme. Incluso para los pacientes que, por la razón que sea, utilicen el dispositivo un tiempo más modesto (>75%), poder vivir 5 meses más (<i>de promedio</i>) no es solo más tiempo, es la oportunidad de conocer a un hijo, de poder asistir a la boda de una hija, de	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	celebrar un cumpleaños más, y de poder crear experiencias vitales importantes para sí mismo y los que les rodean. El incremento en la esperanza de vida que nos da Optune es un mundo para nosotros. Cada día que se gana es una victoria, una oportunidad de estar presente para esos pequeños momentos que lo son todo. No estamos hablando de un simple número; estamos hablando de vidas que tienen la oportunidad de seguir adelante. Lo que más nos ilusiona es que, si se usa Optune de forma constante, las probabilidades de estar vivos a largo plazo pueden ser seis veces mayores. Esto es enorme para cualquiera que enfrente una enfermedad tan dura. Es una opción que puede cambiar por completo el panorama para muchas familias. Por tanto, la calificación del beneficio debería ser alta.	
Introducción	Ver por favor nuestros comentarios en otros apartados, ya que los puntos abordados en la introducción se describen y discuten en otras partes del documento.	
Metodología	Desde ASTUCE nos sorprenden tres puntos sobre la metodología: 1. Que no se incorpore más información sobre los argumentos médicos y de coste-efectividad que ya han hecho que prácticamente todos los países con los que nos comparamos en España (Francia, Alemania, Italia, Austria,...) y muchos otros países (Estados Unidos, Japón, etc...) hayan adaptado esta terapia como parte estándar del tratamiento contra el GBM y sea reembolsable por los servicios públicos de salud en esos países (incluido en EEUU, donde es reembolsable por Medicare, el servicio público de salud para mayores de 65). 2. Que no se haya hecho el esfuerzo para recabar más datos del uso real de los TTFields en años recientes en los países de nuestro entorno (sobre todo Francia y Alemania) y en otros países con un uso muy dilatado y masivo de Optune (EE. UU.). Según nos trasladan los profesionales y pacientes que consultamos, el uso de los TTFields es totalmente estándar y mayoritario en Francia y Alemania y esa información es importante para evaluar el uso probable en España. En cambio, se incide demasiado en consideraciones puramente teóricas de un estudio en Canadá, un país cuyas características geográficas, sociológicas, políticas, y culturales no tienen nada que ver con las de España. En el caso de EE. UU., los TTFields se llevan usando más de 10 años de forma masiva con decenas de miles de casos y una riqueza de	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	experiencias reales enorme (y no consideraciones teóricas de un informe canadiense lleno de especulación). 3. No nos parece correcto que se incorpore sin algún tipo de clarificación información de dudosa relevancia, como es la que se refiere a efectos cutáneos de versiones antiguas de los transductores que no es relevante para el caso que nos ocupa (esto se debería especificar) y la que se refiere a contextos geográficos y socioeconómicos que son irrelevantes para España (la discusión extensa sobre el caso de Canadá, por ejemplo).	
Resultados	La evidencia sobre seguridad y calidad de vida es consistente con lo que nos transmite los pacientes de España y lo que conocemos de otros países. 1. Los datos presentados en esta evaluación muestran un tratamiento que provoca muy pocos efectos adversos adicionales y que no empeora de vida de los pacientes a pesar de tener que llevar el tratamiento todo el día. Esta es exactamente la perspectiva que nos transmiten los pacientes. 2. Algunos pacientes dicen que el tratamiento les ha generado en alguna ocasión un pequeño picor en la piel pero que con pomadas esto se resuelve fácilmente. Es fundamental que el estudio refleje que, en España, Novocure proporciona una versión de los TTFields que es notablemente mejor que la que se usó para los estudios clínicos principales y que es mejor que la que todavía se usa en algunos países como EE. UU. Con los nuevos transductores que ya se usan en España, los efectos cutáneos son mínimos. 3. Además, nos transmiten que es fácil de manejar y que no les supone una gran limitación en sus vidas el usarlo. La máquina es muy ligera y no da problemas. Lo único que tienen que hacer es cambiar las baterías, afeitarse la cabeza y cambiar los parches cuando toca. 4. Por tanto, parece que los datos de los estudios muestran lo que pasa en la realidad y no deberían ponerse en duda y que su calidad es moderada o alta. 5. Dadas las mejoras en los transductores y en la máquina, los resultados de los estudios en todo caso exageran cualquier pequeña dificultad o efecto. Elementos para considerar en el análisis de coste-efectividad.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	5. El coste en España de este dispositivo será seguramente menor que en otros países porque la compañía ya cobra menos a los pacientes que lo usan en clínicas privadas en España. Algunos de los pacientes que hemos consultado pagan como un 40% menos del precio que se paga en otros países en clínicas privadas. 6. A través del informe se mencionan precios de uso (como 21.000 euros al mes) que no son relevantes para el SNS por otra razón importante: ese precio es el precio final para el paciente e incluye un sobrecargo muy grande que imponen las clínicas privadas. Ese precio no sería en ningún caso el que pagaría el SNS a la compañía que fabrica Optune. Cambien por favor esa discusión. 7. Los TTFields no tienen un coste fijo a nivel nacional, si no un coste variable por paciente-mes. Si algunos pacientes deciden no usarlo, aunque no sea una decisión óptima, entonces esos pacientes no se benefician y punto, y no generan un gasto. Es por esto que se debería ajustar el coste-efectividad para reflejar que se puede limitar el uso del dispositivo solo a aquellos pacientes que demuestren la adherencia adecuada. Se pone en duda la equidad en el acceso al tratamiento por distintas razones con las que no estamos de acuerdo. Una parte importante de las consideraciones en el apartado de equidad y aceptabilidad se derivan de un estudio canadiense (referencia número 58). Lo primero, es problemático centrar gran parte de las conclusiones de este apartado en ese estudio, cuyo contexto y rigor científico son cuestionables (gran parte de las conclusiones están basadas en comentarios que les han trasladado a los autores de forma informal personas afectadas). Pero lo más importante es que las incertidumbres sobre equidad canadienses no se aplican en España. Canadá es un país de un tamaño inmenso con enormes problemas geográficos de acceso a tratamientos especializados. Eso no ocurre en España. La situación sociológica y los niveles de riqueza varían mucho en ese país, mucho más que en España. Canadá incluye, por ejemplo, una población indígena muy grande con una problemática muy particular que es totalmente irrelevante para España. 8. Desde nuestra experiencia, podemos afirmar que Optune es un tratamiento viable para la gran mayoría de las personas diagnosticadas con glioblastoma, independientemente de su contexto social, cultural o geográfico.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	9. Primero, los pacientes incluidos en el ensayo EF-14 reflejan fielmente la realidad de la práctica clínica. Este ensayo no puso límites de edad, incluyó pacientes con distintos tipos de resección (incluyendo biopsias) y seleccionó a aquellos que habían completado la radioterapia, que suelen ser los pacientes en mejor estado de salud. Estas características representan precisamente a quienes suelen recibir este tratamiento. 10. En cuanto al apoyo necesario, Optune no genera barreras insalvables. La empresa que lo distribuye ofrece un servicio de apoyo que da cobertura completa en España, incluyendo visitas a domicilio para resolver cualquier problema técnico. La necesidad de un cuidador no es exclusiva de Optune, sino una realidad de convivir con el glioblastoma. 11. Por último, el tratamiento no discrimina por situación económica, cultural o geográfica, ya que no requiere inversión por parte del paciente y se adapta a diversas circunstancias. Si bien hay retos logísticos propios del sistema sanitario, estos no deberían afectar la disponibilidad de Optune para los pacientes. 12. Por todo esto, proponemos que la conclusión del informe refleje que Optune es un tratamiento equitativo, viable y accesible para una amplia variedad de pacientes, ofreciendo una esperanza real en el contexto de esta enfermedad devastadora. 13. La inequidad importante es la que ya existe en España entre unas zonas donde ya se financia Optune y otras donde no se hace. Esa es la verdadera inequidad y este informe no lo tiene en cuenta y, tal y como está redactado, pretende perpetuar esa inequidad. Relacionado con esto, exista ya una inequidad inmensa también con otros países de la Unión Europea. Sobre la FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN 14. Denegar a los pacientes que quieren aumentar su esperanza de vida y estén dispuestos a usar los TTFs adecuadamente la posibilidad de hacerlo porque hay otros pacientes que igual no quieren usarlo por razones como “la necesidad de raparse la cabeza cada 3 días” no tiene ningún sentido y pedimos por favor que estas consideraciones poco serias se eliminen del informe porque son absolutamente irrelevantes. Que algunos pacientes no quieran mejorar su salud no debería impedir que la mayoría de los pacientes tengan acceso a esta terapia que salva vidas.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	15. De la misma forma, se habla de oncólogos escépticos con la terapia. En ASTUCE estamos en contacto con prácticamente todos los neuro-oncólogos líderes en España. Todos tienen una opinión muy favorable de Optune. Las únicas reticencias las hemos detectado en oncólogos que no están especializados en cerebro pero que nos tratan igualmente por la carencia importante de neuro-oncólogos en España y la carencia de centros de referencia a los que se nos pueda derivar. Denegar los TTFields porque algunos oncólogos no expertos no se han leído la literatura científica y no participan activamente en el panorama investigador no es serio y pedimos por favor que revisen esta parte. No nos parece serio desde ASTUCE. 16. Otros “problemas” que se destacan en el apartado de Consideraciones de Implementación son totalmente especulativos y no tienen sentido. Se menciona como un problema que el uso de los TTFields requiere que enfermos que no conocen la prognosis de su enfermedad la “conozcan para una toma de decisiones informada sobre los TTFields”. ¡Esto se aplica a cualquier tipo de medicamento o tratamiento! Que sentido tiene mencionar este punto como un aspecto negativo de los TTFields frente a cualquier otro tratamiento. Pedimos por favor que se eliminen consideraciones un tanto irrelevantes y, hasta cierto punto, incorrectas de este apartado. 17. La aceptabilidad del tratamiento con Optune no es una barrera, sino una demanda clara y urgente de los pacientes. Como asociación, hemos sido testigos de cómo las personas diagnosticadas con glioblastoma y sus familias buscan activamente opciones que ofrezcan esperanza y una posibilidad de prolongar su tiempo de vida con calidad. En los foros y encuentros que organizamos, el entusiasmo por tener acceso a esta tecnología es palpable. 18. Los pacientes no solo aceptan Optune; están ansiosos por que se les ofrezca. Constantemente recibimos preguntas sobre cuándo podrá estar disponible en nuestro sistema sanitario y cómo pueden acceder a él. Estas no son inquietudes menores, son expresiones de necesidad real de quienes ven en este tratamiento una posibilidad de desafiar las limitaciones de su enfermedad. 19. Optune representa una oportunidad tangible y bienvenida para los pacientes y sus familias. Por eso, desde nuestra experiencia directa, afirmamos con convicción que el tratamiento es altamente aceptado y deseado. Las conclusiones del informe deben	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	reconsiderarse para reflejar esta realidad, que no es una proyección, sino una voz colectiva que exige ser escuchada.	
Discusión	La discusión sobre la efectividad y la seguridad debe corregir dos puntos. 1. Pedimos por favor que se cambie la conclusión de que el beneficio de Optune para los pacientes es bajo en términos de supervivencia, porque no es así. Incluso en el caso de un uso moderado del dispositivo (que no nos parece el caso relevante), el incremento en la supervivencia es significativo. Nos remitimos a la argumentación anterior para más detalles. Esta conclusión es especialmente incorrecta dado que, desde nuestra experiencia en ASTUCE, podemos afirmar que utilizar Optune durante más del 90% del tiempo al día no representa una dificultad para la gran mayoría de los pacientes, por no hablar de usos más moderados como el 75%. 2. En España se ofrece la última versión de los transductores y nos trasladan los pacientes que prácticamente eliminan los problemas cutáneos. Pedimos por favor que en todo el informe se reduzca la importancia desproporcionada dada a estos problemas cutáneos (basados todos en versiones antiguas de los transductores) que no son relevantes en nuestro caso. La ausencia de problemas cutáneos elimina ese factor como una de las razones fundamentales que limitaba su uso continuo. Con respecto al coste-efectividad, pedimos que se ajuste la discusión a varios hechos: 1. El coste en España de este dispositivo será seguramente menor que en otros países porque la compañía ya cobra menos a los pacientes que lo usan en clínicas privadas en España. Algunos de los pacientes que hemos consultado pagan como un 40% menos del precio que se paga en otros países en clínicas privadas. 2. A través del informe se mencionan precios de uso (como 21.000 euros al mes) que no son relevantes para el SNS por otra razón importante: ese precio es el precio final para el paciente e incluye un sobrecargo muy grande que imponen las clínicas privadas. Ese precio no sería en ningún caso el que pagaría el SNS a la compañía que fabrica Optune. Cambien por favor esa discusión.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	3. Sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales - El servicio de ayuda ofrecido por la compañía distribuidora hace que integrar Optune en la vida diaria sea aún más sencillo. Este servicio proporciona consejos prácticos sobre cómo adaptar el uso del dispositivo a las rutinas individuales de los pacientes y resuelve cualquier tipo de duda o problema técnico que puedan enfrentar. Este nivel de apoyo asegura que los pacientes se sientan acompañados y capacitados para maximizar los beneficios del tratamiento. - Se vuelve a reflejar las dudas sobre aceptabilidad Optune para los pacientes. Nos remitimos a la argumentación anterior para solicitar la corrección de este aspecto en el informe - Igualmente se vuelve a poner en duda la equidad sobre el acceso a Optune Nos remitimos a la argumentación anterior para solicitar la corrección de este aspecto en el informe - Ausencia de evaluaciones económicas en España para justificar un retraso de 2 años en la decisión no nos parece aceptable. El glioblastoma es una enfermedad minoritaria. Son pocos los pacientes diagnosticados cada año y muy pocos los que viven más de 2 o 3 años. La inversión que el SNS realiza en nosotros es ínfima: cirugía, radioterapia y tratamientos de quimioterapia de hace 20 años. Si miramos a otras enfermedades como el cáncer de mama o de pulmón vemos como se aprueban tratamiento con costes similares y beneficios parecidos. Para nosotros este tratamiento es la cuarta opción de tratamiento disponible frente a las decenas que tienen en otras enfermedades que afectan a muchos más pacientes. La decisión de retrasar la inclusión en la cartera no tiene en cuenta el coste que para los pacientes y familiares supone el no disponer de opciones terapéuticas y buscar soluciones desesperadas al coste que sea. En conclusión, los beneficios en supervivencia que ofrece Optune son mucho mayores de lo que refleja el informe, y la capacidad de los pacientes para adherirse al tratamiento	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	no es ningún obstáculo. Lo que Optune aporta en términos de esperanza y calidad de vida es incuestionable, y cualquier conclusión que minimice su impacto no hace justicia a la realidad que vivimos cada día con las personas afectadas.	
Conclusiones	ASTUCE, dando voz a los pacientes que representa, insiste en la necesidad urgente de incluir Optune en la cartera básica de servicios sin retrasos adicionales. A continuación, se resumen los puntos principales que justifican esta decisión: Impacto Significativo del Glioblastoma: - Es una de las enfermedades más devastadoras, con una corta expectativa de vida y un impacto severo en la calidad de vida de pacientes y familias. - Durante los últimos 20 años, no se han desarrollado tratamientos nuevos que mejoren significativamente la supervivencia, salvo Optune. Beneficios Claros de Optune: - Triplifica la probabilidad de estar vivo a los 5 años y, con un uso alto, esta probabilidad puede multiplicarse hasta por seis. - Los pacientes que ya utilizan Optune reportan que no empeora su calidad de vida y que, al contrario, les aporta seguridad y tranquilidad al sentir que están luchando activamente contra su enfermedad. - Es fácil de integrar en la vida diaria gracias a su diseño práctico y el soporte técnico y humano de la compañía distribuidora. Inaceptabilidad de Retrasar la Inclusión: - Generaría inequidad, ya que algunos pacientes podrían acceder al tratamiento dependiendo de su lugar de residencia y/o nivel de riqueza, mientras que otros quedarían excluidos. - Perderían la oportunidad de beneficiarse más de 2,000 pacientes en los próximos dos años. - Forzaría a muchas familias a asumir costos excesivos para acceder a un tratamiento que debería estar cubierto por el sistema sanitario. Desigualdad Frente a Otros Tipos de Cáncer:	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	○ En comparación con otros tipos de cáncer como el de mama o pulmón, los pacientes con glioblastoma tienen muy pocas opciones terapéuticas disponibles, y la inversión en su tratamiento es mínima. Recomendación Final: Optune debe incluirse de manera inmediata en la cartera básica de servicios del Sistema Nacional de Salud. Retrasar su implementación perpetúa una situación de inequidad y priva a los pacientes de una oportunidad vital para extender y mejorar su calidad de vida. Es una solución probada, viable y deseada por los pacientes, y su inclusión es un paso esencial hacia un tratamiento más justo y equitativo para esta devastadora enfermedad.	
Anexos		
Otros comentarios	Desde ASTUCE, nos parece que la recomendación final que se da (<i>"no es posible establecer una recomendación a favor o en contra de la inclusión de TTFields en la cartera de servicios del SNS"</i>) es totalmente inadecuada, por todos los argumentos esgrimidos arriba. Hay información suficiente (y mucha más de la que han tenido casi todos los países de nuestro entorno que ya financian Optune) para dar una recomendación a favor y atender la necesidad imperiosa de alargar la supervivencia de los enfermos de esta terrible enfermedad a un coste moderado y sin efectos adversos.	
RAP: Ander Pérez Orive. Asociación de Tumores Cerebrales (ASTUCE).		

