

Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma

Actualización

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS
Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE LA INDUSTRIA NACIONAL DE SALUD



Junta de Andalucía



Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma

Actualización

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS
Y EMERGENTES

AETSA

Llanos-Méndez, Aurora

Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma. Actualización. Aurora Llanos Méndez.— Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.

70 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 835-2020;

1. Glioblastoma 2. Terapia por Estimulación Eléctica 3. Cáncer
I. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias II. España.
Ministerio de Sanidad.

Autores: Aurora Llanos-Méndez.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 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 de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019)

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org



Depósito legal: SE 835-2020

NIPO: en trámite

Cita sugerida:

Llanos Méndez A. Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma. Actualización. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2020.

Terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma

Actualización

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS
Y EMERGENTES

AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD



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



Junta de Andalucía



Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Conflicto de interés

La autora declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Documentación: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Obtención de los datos: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Aurora Llanos Méndez.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Juan Solivera Vela, Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y el Dr. Javier Márquez Rivas, Facultativo Especialista de Área de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y la autora agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de la autora, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Índice de tablas y figuras | 9 |
| Datos generales | 11 |
| Nombre de la tecnología | 11 |
| Compañía comercial elaboradora del producto | 11 |
| Breve descripción de la tecnología..... | 11 |
| Población diana | 13 |
| Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología | 13 |
| Área de especialización/abordaje | 14 |
| Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias..... | 15 |
| Desarrollo y uso de la tecnología | 16 |
| Grado de desarrollo de la tecnología | 16 |
| Tipo y uso de la tecnología..... | 16 |
| Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología | 16 |
| Relación con tecnologías previas | 16 |
| Tecnología alternativa en uso actual | 16 |
| Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual | 19 |
| Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones..... | 19 |
| Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica | 20 |
| Incidencia/prevalencia | 20 |
| Carga de enfermedad..... | 20 |
| Requerimientos para usar la tecnología | 21 |
| Requerimiento de infraestructura y formación..... | 21 |
| Coste y precio unitario | 21 |
| Riesgos y seguridad | 23 |
| Eficacia/efectividad | 25 |
| Resultado de la búsqueda | 25 |
| Descripción y calidad de los artículos | 25 |
| Principales resultados..... | 36 |
| Evaluación económica | 43 |
| Datos clínicos..... | 43 |
| Costes..... | 44 |
| Utilidad..... | 45 |
| Resultados | 45 |

| | |
|--|-----------|
| Impactos | 49 |
| Impacto en salud | 49 |
| Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología | 49 |
| Impacto económico de la tecnología..... | 49 |
| Impacto en la organización..... | 50 |
| Difusión e introducción esperada de la tecnología | 51 |
| Recomendaciones e investigación en curso | 53 |
| Investigación en curso | 53 |
| Guías y directrices | 53 |
| Puntos clave | 55 |
| Bibliografía | 57 |
| Anexos | 61 |
| Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica | 61 |
| Anexo 2. Estrategias de búsqueda | 62 |
| Anexo 3. Diagrama de flujo..... | 64 |
| Anexo 4. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo..... | 65 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Efectos adversos registrados en el ensayo clínico..... | 23 |
| Tabla 2. Descripción de la población del ensayo clínico ¹ | 28 |
| Tabla 3. Descripción de la intervención y medidas de resultado del ensayo clínico..... | 29 |
| Tabla 4. Descripción de la población, intervención y medidas de resultado de las series de casos | 34 |
| Tabla 5. Resultados del ensayo clínico como primera línea de tratamiento | 36 |
| Tabla 6. Resultados de las series de casos | 37 |
| Tabla 7. Resultados del análisis de regresión de Cox en la series de casos PRiDe para la supervivencia global | 38 |
| Tabla 8. Resultados de calidad de vida..... | 39 |
| Tabla 9. Evaluación coste efectividad de la terapia de campo de tumores más temozolomida con respecto al mantenimiento sólo con temozolomida para glioblastoma de nuevo diagnóstico | 47 |
| Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane..... | 31 |

Datos generales

Nombre de la tecnología

Terapia de campo de tumores, en inglés *Tumor treating fields* (TTF o TTFields).

Compañía comercial elaboradora del producto

Comercialmente disponible con el nombre de Optune™ Treatment Kit (anteriormente llamado Novo TTF-100A™ System, Novocure, Ltd., Jersey, United Kingdom).

Breve descripción de la tecnología

Se trata de un dispositivo portátil de tratamiento no invasivo basado en la generación de campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia (200 kHz) y baja intensidad (1 a 3 V/cm). El mecanismo de acción se sustenta en que los campos eléctricos generados inhiben la replicación de las células cancerosas, impidiendo la formación adecuada del huso mitótico durante la anafase y causando dislocación intracelular de macromoléculas y orgánulos durante la telofase tardía. Ambos procesos son específicos para las células en división y conducen a la apoptosis. Debido a que la mayoría de las células normales cerebrales proliferan muy lentamente, se ven teóricamente poco afectadas por este proceso¹. Además, los campos se alternan rápidamente, por lo que no tienen efecto sobre las células inactivas normales, ni estimulan los nervios y los músculos. Se observa que, debido a que los TTF solo se aplican en el cerebro, no tienen ningún efecto sobre las células que proliferan rápidamente en el resto del cuerpo. Las intensidades de los campos eléctricos dentro de los tejidos son muy pequeñas y no producen un aumento significativo de la temperatura del tejido. Por lo tanto, la aplicación TTF tendría la ventaja de ser selectiva y no se espera que esté asociada con toxicidad significativa².

El dispositivo Optune™ consta de dos componentes principales²:

- **Generador de campo eléctrico (dispositivo Optune™):** dispositivo que genera campos eléctricos de frecuencia intermedia (200 KHz) y baja intensidad (1 V/cm). Está conectado a dos conjuntos de electrodos que operan de forma secuencial.
- **Conjunto de transductores (arrays):** 4 parches adhesivos estériles, de un solo uso que se conectan al generador de campo eléctrico. Cada conjunto incluye dos matrices, cada una con 9 electrodos individuales y 8 termistores (sensores de temperatura de un material semiconductor, que presentan un gran cambio en la resistencia ante pequeños cambios de temperatura). Cada electrodo entrega una corriente máxima de 50 mA RMS/cm² por área de superficie de electrodo. El área de superficie total de electrodos es 28,3 cm por *array*. El funcionamiento en estas condiciones dificulta que se produzca un calentamiento significativo. Como control de seguridad adicional, la temperatura de los electrodos se controla mediante los termistores, de forma que cuando supera los 41°C apagan el dispositivo automáticamente. Para asegurar el contacto eléctrico entre electrodo y piel se utiliza un gel conductor³.
- **Componentes adicionales:** además, el kit incluye lo siguiente:
 - Fuente de alimentación.
 - Batería portátil.
 - Estante de baterías.
 - Cargador de batería.
 - Cable de conexión.
 - Funda para el transporte.

El dispositivo Optune™ se utiliza de forma continua por el paciente, por lo que debe transportarlo en un bolso o mochila durante sus actividades diarias. Así puede recibir esta terapia de forma ambulatoria (entre 18 y 24 horas al día según recomendaciones de la empresa) mientras dure el tratamiento, que se prolonga desde cuatro semanas hasta varios meses. Para su aplicación, se colocan 4 parches adhesivos en el cuero cabelludo del paciente, previamente rasurado, de acuerdo con la ubicación del tumor. Estos conjuntos de transductores quedan conectados al dispositivo y a la batería². El paciente (o su cuidador) debe rasurar el cuero cabelludo y sustituir los *arrays* una o dos veces por semana (cada 4 a 7 días), además de aprender cómo cambiar y recargar las baterías agotadas y conectarse a una fuente de alimentación externa. La capacitación del paciente en el manejo del sistema la realiza personal sanitario que previamente ha completado un curso de formación impartido por el fabricante del dispositivo (NovoCure).

La primera generación del sistema Optune™ (NovoTTF-100-A, aprobado en 2007) fue rediseñada en 2014 para facilitar la manejabilidad del dispositivo y así mejorar la satisfacción del paciente. De esta forma, Optune™ pesa aproximadamente 1,7 kg (reducción del 50 % con respecto a la primera generación). Los cambios realizados se han limitado al sistema utilizado para administrar TTF sin afectar al conjunto de transductores. Los mecanismos de seguridad y monitorización del tratamiento son funcionalmente los mismos que en la primera generación. Sin embargo, se inserta una batería más pequeña en el dispositivo de segunda generación para formar un paquete único en lugar de los componentes separados conectados por un cable como ocurría en el sistema de primera generación⁴.

Población diana

En Europa la indicación aprobada es en adultos, con glioblastoma multiforme (GBM) confirmado histológicamente en las siguientes situaciones:

- Optune™ más temozolomida (TMZ) está indicado para el tratamiento de pacientes con GBM supratentorial de nuevo diagnóstico después de someterse a cirugía de citorreducción máxima y una vez finalizada la radioterapia junto con la quimioterapia estándar.
- Optune™ en monoterapia en GBM recurrente cuya enfermedad primaria ha progresado después del tratamiento quirúrgico, de radioterapia y quimioterapia con TMZ.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

Los GBM constituyen la forma más común de tumor cerebral maligno primario en adultos, suponiendo aproximadamente el 14,6 % de todos los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC)⁵. Dentro de la clasificación de los gliomas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el GBM se ubica en el grado IV de los astrocitomas, siendo el tipo más letal de estos tumores⁶. La mayoría de los casos se clasifican como primarios, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida⁷.

Aunque existe dificultad en la propia consideración de “recurrencia” debido a la falta de una definición uniforme y la naturaleza heterogénea de la enfermedad, el GBM es una lesión que, efectivamente, se caracteriza por la recurrencia, entendida como la progresión de la enfermedad pese al tratamiento. Salvo excepciones, prácticamente todos los pacientes con

diagnóstico de GBM recurrirán después de una mediana de supervivencia de 32 a 36 semanas⁸.

Hasta el momento, y debido a las dificultades para evaluar la respuesta, los ensayos clínicos de tumores cerebrales generalmente tienen como objetivo principal valorar la supervivencia libre de progresión (su mediana, o la supervivencia libre de progresión a los 6 meses) en vez de la tasa de respuestas. Por ello, la definición de progresión es la parte más importante de cualquier tipo de criterio de evaluación de la respuesta en tumores cerebrales⁹.

A la hora de definir la progresión de la enfermedad, los criterios más utilizados en neuro-oncología han sido los propuestos por McDonald¹⁰, si bien en los últimos años, tras la introducción de fármacos antiangiogénicos y el desarrollo de nuevas técnicas radiológicas, se está generalizado el uso de nuevos criterios propuestos por el *Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group* (Criterios RANO). En ambas escalas se clasifica la respuesta al tratamiento del paciente en 4 posibles categorías (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión), especificándose los criterios que deben cumplirse en cada una de ellas. Los criterios de *MacDonald* se basan en el cálculo del producto de dos diámetros perpendiculares en cada una de las lesiones captadoras y la suma posterior de estos valores. Sobre la base de la reducción o incremento de estas sumas se establecen las distintas categorías, en combinación con criterios clínicos que se basan en la mejoría, estabilidad o deterioro clínico y las dosis de esteroides administradas. Los criterios RANO utilizan el mismo método de cálculo de diámetro en las lesiones captadoras, pero consideran también la progresión de lesiones que no captan contraste. Los criterios clínicos incorporados (basados también en la mejoría/estabilidad/deterioro clínico y dosis de corticoides), se dejan a criterio del médico responsable del paciente, pero consideran el deterioro clínico en base a reducciones de la puntuación obtenida en la escala de Karnofsky (KPS) o la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)⁹.

Área de especialización/abordaje

Oncología, Neurocirugía.

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

- **Optune™ treatment kit (Novocure, Ltd.) for treating newly diagnosed glioblastoma. ECRI. 2019:** los autores se basaron en un ensayo clínico¹ de alta calidad metodológica que indicó que el tratamiento con TTF más TMZ aumentó la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico comparado con TMZ sola. La calidad de vida y los efectos adversos no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. Estos resultados deberían ser confirmados por un mayor número de ensayos clínicos.
- **Alternating electric fields (“Tumour treating fields”) for the treatment of glioblastoma. CADTH 2018:** informe de tecnologías emergentes¹¹ no basado en una revisión sistemática que sugiere que algunos pacientes con GBM de nuevo diagnóstico tratados con Optune™ podrían vivir más, aunque no está bien establecido qué pacientes tienen mayor probabilidad de beneficiarse.
- **Tumor Treating Fields Therapy. Blue Cross Blue Shield Association. 2018:** el ensayo EF-14, único ECA publicado¹, indicó que los pacientes con GBM de nuevo diagnóstico tuvieron un aumento significativo de 2,7 meses en la supervivencia libre de enfermedad y un aumento de 4,9 meses en la supervivencia global cuando se añadió el tratamiento con TTF a la terapia estándar de mantenimiento. Para los GBM recurrentes, el ECA recuperado no mostró superioridad en la supervivencia global con respecto al tratamiento estándar. Los autores concluyeron que en esta indicación, la evidencia fue insuficiente para determinar los efectos de la tecnología en los resultados en salud¹².

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Producto comercialmente disponible en Europa¹³.

Tipo y uso de la tecnología

Tratamiento.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Está indicado para su uso en el ámbito domiciliario.

Relación con tecnologías previas

Terapia complementaria a las actualmente disponibles.

Tecnología alternativa en uso actual

Terapias estándar

Las principales terapias utilizadas en el tratamiento del GBM incluyen:

1. **Cirugía:** representa la primera línea terapéutica, reduce el efecto masa y proporciona tejido para el diagnóstico. La resección máxima posible segura, sin compromiso de la función neurológica, mejora la supervivencia, sin embargo, no se ha establecido el umbral de extensión mínima y de volumen máximo residual postoperatorio que condiciona beneficio clínico⁷.
2. **Radioterapia:** es el tratamiento complementario que ha mostrado una mejora en el control local y en la supervivencia administrada con posterioridad a la cirugía comparado con la cirugía o la quimioterapia como tratamiento aislado¹⁴.

3. Quimioterapia:

- **Sistémica:** la selección apropiada de la terapia sistémica depende de una adecuada caracterización molecular¹⁴. Mientras que la presencia de la mutación IDH (isocitrato de dehidrogenasa) no confiere una mejora significativa por sí misma en el pronóstico, el estado de metilación del gen que codifica la metilguanidina-ADN metiltransferasa (MGMT) podría predecir el beneficio de los agentes alquilantes empleados en la quimioterapia. Se recomienda TMZ administrada diariamente (75 mg/m² día) durante las 6 semanas de duración de la radioterapia y aproximadamente 1 mes después de la finalización de la combinación radioterapia-TMZ, se continúa con TMZ 5 días consecutivos cada 28 días durante 6 ciclos^{7,14}. Otras terapias incluyen lomustina, bevacizumab e iridotecan¹⁴.
 - **Local:** el empleo de quimioterapia intratumoral, a través de implantes de carmustina (Gliadel®) se recomienda como apropiado en pacientes con resección quirúrgica tumoral cercana al total (categoría 2B) o con indicación de craneotomía (nivel II)¹⁵. Estos implantes son discos de copolímero biodegradables de carmustina que se colocan en el lecho tumoral durante la resección, de modo que la liberación del agente quimioterápico interactúa con el ADN evitando la proliferación celular^{16,17}.
4. **Glucocorticoides:** tratamiento para la reducción del edema peritumoral que puede producir una mejoría transitoria en los síntomas neurológicos⁷.

Perspectivas futuras en el tratamiento del GBM

Ninguna de las modalidades de tratamiento descritas anteriormente se consideran curativas, siendo su objetivo mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Dado el pronóstico ominoso de la enfermedad, con una supervivencia en los mejores casos no más allá de los 24 meses, es lógico que se desarrollen distintas líneas de investigación que traten de identificar nuevos tratamientos que permitan una mejora en los resultados. Entre ellas, podemos citar las siguientes¹⁸:

1. **Tratamiento antiviral:** se han encontrado proteínas y ácidos nucleicos de citomegalovirus en las células tumorales de GBM pero no en las del tejido normal adyacente, lo cual ha hecho que se plantee como hipótesis que la presencia de este virus favorece la desdiferenciación y

progresión tumoral. Basado en esta hipótesis, se ha planteado el uso de valganciclovir como tratamiento añadido al estándar.

2. **Tratamiento antiproliferativo:** en más del 80 % de los casos de GBM, se encuentra alteración de la función de al menos una de las vías que regulan la entrada al ciclo celular, su progresión y su detención, principalmente las vías Rb y p53. El resultado es una proliferación celular descontrolada. Estos tratamientos se dirigen a inhibir esta sobre-estimulación de señales proliferativas a diferentes niveles, principalmente mediante inhibidores de tirosina kinasas asociadas a receptor. Sin embargo, este enfoque se ha probado sin éxito en el GBM.
3. **Inmunoterapia activa (vacuna terapéutica):** su objetivo es inducir una respuesta inmunitaria específica frente a las células cancerígenas. Para ello es necesario encontrar una partícula (antígeno) que sólo aparezca en las células tumorales o bien que aparezca en mayor cantidad en comparación a las células normales (sobreexpresión). El receptor del factor de crecimiento epidérmico variante III (EGFRvIII) es un marcador específico de la superficie celular tumoral, que no se encuentra en el tejido normal y que se expresa aproximadamente en un 20 % de los pacientes con GBM. El estudio fase III de la vacuna Rindopepimut (CDX-110) (Celldex Therapeutics), suspendió el reclutamiento de pacientes por no poder demostrar un aumento de la supervivencia global. Otro tipo de vacunas consiste en la utilización de células presentadoras de antígenos (células dendríticas autólogas). Un ejemplo es la vacuna DCVax-L, actualmente en fase III de investigación. Otras dianas estudiadas son la vacunación con el complejo de proteína heat-shock Gp 96 y la vacuna de células dendríticas presentadoras del antígeno pp65 de citomegalovirus.
4. **Modulación inmune a través de inhibición de “checkpoints”:** una de las formas de supervivencia y crecimiento del GBM es mediante su capacidad de evadir el sistema inmune. La inmunodepresión está mediada por factores como TGF- β y la expresión y activación de moléculas inmuno-reguladoras o **checkpoints** que actúan inhibiendo una excesiva proliferación de células T. Los **checkpoints** más estudiados en cáncer corresponden a la activación en la célula T de los receptores PD-1, susceptibles a la inhibición con nivolumab o pembrolizumab, y los de los receptores CTLA-4, susceptibles a inhibición con ipilimumab. Sin embargo, combinaciones como nivolumab e ipilimumab han mostrado alta toxicidad obligando a suspender su estudio en el ensayo clínico.

5. **Virus oncolíticos:** los virus utilizados para este fin están modificados genéticamente para mantener su capacidad de replicación e infección selectiva para las células tumorales. Entre ellos se encuentran el virus polio modificado PVSRIPO, virus tipo herpes simple, parvovirus y adenovirus. Otras estrategias en estudio incluyen el uso de Toca 511 y Toca FC¹⁹.
6. **Terapia génica:** se identifican diferentes estrategias como la introducción de genes suicidas (timidina kinasa de herpes simple administrado junto a ganciclovir, citosina deaminasa), de genes que potencien la respuesta inmune antitumoral (genes para interferón beta y para interleuquina 2) y la introducción de genes supresores de tumores (p53 y p16) que restauren el control de la multiplicación celular y la apoptosis. La introducción de estos genes se realiza mediante cirugía.
7. **Hipertermia:** consiste en conseguir que el tejido tumoral alcance temperaturas entre 41°– 46° C, de modo que se inducen cambios en la célula que conducen a la apoptosis. El uso de nanopartículas en combinación con la hipertermina es un método que se propone para controlar el calentamiento de los tejidos diana¹⁹.
8. **Nanopartículas:** se están estudiando diferentes tipos de nanopartículas para su utilización en el tratamiento del GBM con diferentes estrategias de aplicación¹⁹.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Este tratamiento podría aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Está autorizada por la FDA desde 2011 para el tratamiento, en régimen de monoterapia, del GBM. En 2015 se expande la indicación para incluir Optune™ más TMZ en el GBM de nuevo diagnóstico. En Europa, el sistema NovoTTF-100A recibió la marca CE para el tratamiento del GBM tanto recurrente como de nuevo diagnóstico, estando disponible comercialmente desde el último trimestre de 2009¹³.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

La incidencia de GBM en Estados Unidos y la mayor parte de los países europeos se sitúa en 2–3 casos nuevos anuales/100.000 habitantes, lo que supone un 15 % de los tumores cerebrales primarios. En España, la incidencia de tumores cerebrales primarios se sitúa en torno a 5,6 por 100.000 habitantes/año²⁰. Se diagnostican en nuestro país alrededor de 4000 nuevos casos de gliomas malignos cada año, de los que más de una tercera parte son GBM⁷.

El pico de aparición del GBM se sitúa desde la quinta hasta la séptima década de la vida, siendo más frecuente en el sexo masculino²¹, en una proporción 3:1.

Carga de enfermedad

La supervivencia esperada en pacientes de nuevo diagnóstico es de 12 a 16 meses, con una supervivencia a los 5 años inferior al 5 %¹³.

En la supervivencia y morbilidad debe tenerse en cuenta que además de la agresividad biológica de estos tumores, las estrategias terapéuticas también se relacionan con la aparición de eventos adversos. La radioterapia puede asociarse con efectos agudos (somnia, náuseas, vómitos y empeoramiento de signos focales), subagudos (encefalopatía) y tardíos (necrosis focal). De la misma forma, el uso de TMZ, se relaciona con la aparición de reacciones adversas que incluyen trastornos de la sangre y sistema linfático, alteraciones del metabolismo y trastornos psiquiátricos, entre otras²².

El estado de metilación MGMT es un marcador molecular muy estudiado por la asociación entre la hipermetilación del promotor MGMT y la respuesta a los agentes alquilantes²³. La metilación MGMT aumenta la sensibilidad a la TMZ, por lo que podría ser considerado como un factor pronóstico para los pacientes con GBM como predictor de la respuesta al tratamiento quimioterápico. Aunque la media de supervivencia es de 14,6 meses con el tratamiento estándar, esta puede variar de 12,7 a 21,7 meses, dependiendo del estado de metilación del promotor de MGMT²⁴.

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Esta tecnología es de uso fuera del ámbito hospitalario, por lo que la infraestructura existente en los centros hospitalarios probablemente sea suficiente. No se prevé que el uso del dispositivo de tratamiento genere un cambio en los requisitos de personal sanitario. El personal sanitario entrenado puede enseñar a los pacientes cómo usar el dispositivo, fundamentalmente cómo conectarlo a la fuente de alimentación externa y recambio de baterías, no siendo necesario el ajuste en la configuración del tratamiento que está ya preestablecido¹³. No obstante, la introducción de esta tecnología en nuestro sistema podría incrementar el número de citas para la revisión o control de su utilización por parte del personal sanitario.

Coste y precio unitario

Se estima en 21.000€ por mes de tratamiento y paciente²⁵.

Riesgos y seguridad

Como primera línea de tratamiento

La terapia con TTF añadida a la TMZ no estuvo asociada a un aumento de la aparición de eventos adversos sistémicos comparado con la terapia TMZ administrada de forma única (48 % vs. 44 %, respectivamente; $p = 0,58$), así como tampoco la incidencia global, la distribución y la severidad entre grupos. La única excepción fue una mayor incidencia de reacciones adversas dermatológicas localizadas en el lugar de colocación de los transductores; en el 52 % de los pacientes fueron irritación en la piel leve-moderada, mientras que en un 2 % sufrió problemas severos^a (grado 3 según los criterios de toxicidad comunes del *National Cancer Institute* (CTCAE)¹.

Tabla 1. Efectos adversos registrados en el ensayo clínico

| | Eventos grado 3-4 N (%) de pacientes | |
|--|---|---------------|
| | TTF+TMZ (n = 456) | TMZ (n = 229) |
| ≥ 1 efecto adverso | 218 (48) | 94 (44) |
| Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático | 59 (13) | 23 (11) |
| - Trombocitopenia | 39 (9) | 11 (5) |
| Gastrointestinal | 23 (5) | 8 (4) |
| Astenia, fatiga y trastornos de la marcha | 42 (9) | 13 (6) |
| Infecciones | 32 (7) | 10 (5) |
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento | 24 (5) | 7 (3) |
| Anorexia, deshidratación, hiperglucemia | 16 (4) | 10 (5) |
| Alteraciones de tejido conectivo y musculo- esquelético | 21 (5) | 9 (4) |
| Alteraciones del sistema nervioso | 109 (24) | 43 (20) |
| - Convulsiones | 26 (6) | 13 (6) |
| Alteraciones del sistema respiratorio, torácico y mediastínico (embolismo pulmonar, disnea, neumonía por aspiración) | 24 (5) | 11 (5) |

TMZ: temozolomida; TTF: terapia de campo de tumores.

^a Efectos adversos leves (grado 1): síntomas transitorios o mínimos, sin cambios en la actividad o necesidad de medicación.

Efectos adversos moderados (grado 2): cambios sintomáticos que interfieren en diferente medida con la función normal del paciente.

Efectos adversos severos (grado 3): incapacitante, interfiere de forma significativa con la función normal del paciente.

Como segunda línea de tratamiento

El 49 % de los pacientes tratados con TTF después de la primera recurrencia experimentaron algún efecto adverso de grado 3-4 comparado con el 33 % en el grupo tratado sólo con quimioterapia de segunda línea. La frecuencia de trombocitopenia, convulsión, hemiparesia, cefalea y cambios en el estado mental fueron numéricamente mayores en el grupo tratado con TTF, aunque podría deberse al aumento de la supervivencia²⁶.

La serie de casos PRiDe registró como reacción adversa más frecuente asociada al dispositivo la irritación de la piel (24,3 % de los pacientes) y sensación de calor (11,3 %) en el lugar de colocación de los transductores. Estas reacciones fueron leves o moderadas y se trataron con corticoides tópicos o antibióticos sin que se asociaran con daños importantes en cuero cabelludo y no requirieron la interrupción del tratamiento. Otros trastornos menos frecuentes fueron los neurológicos (10,4 %), convulsiones (8,9 %) y sensación eléctrica (7,7 %). Efectos adversos sistémicos asociados frecuentemente con la quimioterapia (gastrointestinales, hematológicos e infecciosos) fueron raros en estos pacientes²⁷. En otra serie de casos con carácter retrospectivo²⁸, los efectos adversos grado 3 más frecuentes fueron la hipertensión (22,9 %) y la pérdida de peso (18,75 %). La terapia TTF se asoció a eritema de cuero cabelludo, erosión o ulceración (datos no mostrados), aunque ninguno fue grado 3 o 4 (criterios CTCAE).

Eficacia/efectividad

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales Medline, Embase y *Web of Science* (Anexo 2), se recuperaron 490 referencias bibliográficas. Después de eliminar las 125 referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 36 artículos a texto completo, 26 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis 10 artículos originales (Anexo 3).

Descripción y calidad de los artículos

De los 10 estudios seleccionados, hubo una revisión sistemática²⁹, un ensayo clínico (estudio EF-14) descrito en 4 publicaciones^{1,26,30,31}, 3 series de casos^{27,28,32} y 2 estudios económicos^{25,33}.

Revisión sistemática

La revisión sistemática²⁹ con metanálisis tuvo como objetivo resumir la evidencia disponible sobre la efectividad del tratamiento con TTF en el GBM. Para ello se incluyeron 2 ensayos clínicos, un estudio cuasi experimental y 2 series de casos. De ellos, sólo uno de los ensayos clínicos y una serie de casos prospectiva²⁷ procedentes del registro PRiDe fueron posteriores a 2012, fecha de partida para la actualización del presente informe e incluidos en el mismo.

La evaluación de la calidad de los trabajos originales se realizó siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados y la herramienta Newcastle-Ottawa para los estudios no aleatorizados. Para el metanálisis, calcularon como resultados principales:

- **Supervivencia global:**
 - *Mediana de supervivencia global* (diferencia media ponderada): en este análisis se incluyeron 5 estudios que mostraron una supervivencia global significativamente mayor en el grupo tratado con TTF frente al control (3,29 meses; IC 95 %: 2,37 a

4,21; $p < 0,00001$). Estas diferencias fueron mayores para los pacientes con nuevo diagnóstico (estudio cuasi experimental y ECA¹)(7,48 meses; IC 95 %: 5,11 a 9,86; $p < 0,00001$) que en los pacientes con GBM recurrente (2,55 meses; IC 95 %: 1,56 a 3,55; $p < 0,00001$).

- *Supervivencia al año desde la intervención quirúrgica* (OR): el metanálisis de los 3 estudios (2 ECA y estudio PRiDe) que incluyeron este resultado mostraron una OR de 1,81 (IC 95 %: 1,41 a 2,32; $p < 0,00001$).
- *Supervivencia a los 2 años* (OR): fue también mayor en el grupo tratado con TTF (OR = 2,33; IC 95 %: 1,73 a 3,14; $p < 0,00001$).
- **Mediana de la supervivencia libre de enfermedad** (diferencia media ponderada): sólo recogido en los ECAS (2 estudios). Mostró mayor supervivencia libre de enfermedad en el grupo tratado con TTF (2,35 meses, IC 95 %: 1,76 a 2,93; $p < 0,00001$).
- **Seguridad:** según el metanálisis realizado a partir de 3 estudios, la incidencia de reacciones dermatológicas (OR = 2,12; IC 95 %: 0,97 a 4,64; $p = 0,06$), trastornos neurológicos (OR = 0,81; IC 95 %: 0,62 a 1,07; $p = 0,15$), cefalea (OR = 0,93; IC 95 %: 0,46 a 1,89; $p = 0,85$) y trastornos psiquiátricos (OR = 0,77; IC 95 %: 0,32 a 1,87; $p = 0,57$) fueron similares entre los grupos. Del mismo modo, fueron similares la incidencia de trastornos vasculares, infecciones y trastornos nutricionales. Sin embargo, los trastornos gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo control (OR = 0,38; IC 95 %: 0,24 a 0,59; $p < 0,0001$).

Según la herramienta de calidad AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas, se trató de un artículo con una calidad moderada-alta (Anexo 4). Se realizó sobre un tema claramente definido, con especificación de objetivo, criterios de inclusión y resultados. La búsqueda se realizó en bases de datos adecuadas. La selección de artículos y extracción de la información se hizo por pares independientes. Se ofrecieron datos sobre los artículos seleccionados (adecuados para responder a los objetivos previstos). Se incluyó una valoración de calidad de los mismos y se señaló la posibilidad de sesgo de publicación. Sin embargo, no se discutieron los resultados en función del riesgo de sesgo de los artículos y tampoco se llevó a cabo un estudio de sensibilidad para evaluar la heterogeneidad encontrada, ni se proporcionó explicación sobre la misma. El número de estudios incluidos en el metanálisis de algunos de los resultados ofrecidos fue pequeño (3 estudios), lo que obliga a la cautela en la interpretación y generalización de los resultados. Además, cuando se incluyó el estudio PRiDe en el metanálisis junto a los ECAs, los controles fueron los estudiados en el estudio Stupp *et al.* 2012.

Ensayo clínico

El estudio de Stupp *et al.*¹ fue un ensayo clínico fase III en el que se comparó el tratamiento con TTF más TMZ de mantenimiento frente a la terapia con TMZ de mantenimiento sola en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico.

Población e intervención

Se incluyeron 695 pacientes adultos de nuevo diagnóstico de GBM supratentorial histológicamente confirmado (astrocitoma grado IV según la clasificación de la OMS de 2007) y con buen estado funcional (≥ 70 puntos en la escala de KPS). El tiempo desde el diagnóstico en el momento de la aleatorización estuvo entre 3,7 y 3,8 meses de mediana. A todos los pacientes se les sometió a cirugía citorreductora máxima cuando fue posible (53 % en el grupo tratado con TTF más TMZ y 54 % en el control), resección parcial (34 % y 33 %, respectivamente) o biopsia (13 %) y completaron el ciclo de radioterapia estándar más TMZ al inicio del estudio. Se excluyeron pacientes con enfermedad progresiva, localización infratentorial o comorbilidades severas¹.

Los pacientes fueron aleatorizados una vez finalizada la radioquimioterapia. El tiempo transcurrido desde el último día de tratamiento con radioterapia hasta la aleatorización fue 37 días (rango 15–128) y 36 días (rango 15–70) en el grupo intervención y control, respectivamente¹.

Las características basales fueron similares entre los grupos (Tabla 2)¹.

Todos los pacientes completaron los ciclos de radioterapia y TMZ según las prácticas de cada centro sanitario. La mediana de ciclos administrados hasta la primera progresión fue de 6 para el grupo tratado con TTF y 5 para el grupo control, con una mediana de duración de la terapia TTF de 8,2 meses¹.

Tabla 2. Descripción de la población del ensayo clínico¹

| Características | Localización | Norte América, Europa, Korea, Israel | |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|-------------|
| | Periodo de tiempo | Julio 2009 – diciembre 2014 | |
| N (%) de pacientes | | TTF + TMZ | TMZ |
| Población | n | 466 | 229 |
| | Edad mediana (RIQ) | 56 (196-83) | 57 (19-80) |
| | Hombres | 316 (68) | 157 (69) |
| | Etnia blanca | 416 (89) | 201 (88) |
| | Mediana de puntuación escala Karnofsky* (RIQ) | 90 (60-100) | 90 (70-100) |
| | Puntuación Mini-Mental [†] : | | |
| | 27 – 30 | 356 (76) | 160 (70) |
| | ≤ 26 | 88 (19) | 48 (21) |
| | Resección tumoral: | | |
| | - Biopsia | 60 (13) | 29 (13) |
| | - Parcial | 157 (34) | 77 (33) |
| | - Total | 249 (53) | 123 (54) |
| | Estado IDH1-R132H: | | |
| | - Mutado | 19 (7) | 6 (5) |
| | - Nativo | 240 (92) | 113 (95) |
| | - Inválido | 1 (<1) | |
| | Estado EGFR: | | |
| | - Amplificado | 102 (41) | 43 (38) |
| | - No amplificado | 147 (58) | 68 (61) |
| | Cromosoma 1p y 19q: | | |
| - Tejido disponible | 259 (56) | 112 (49) | |
| - Codelección | 2 (1) | - | |
| - Delección 1p | 4 (2) | 1 (1) | |
| - Delección 19q | 3 (1) | 3 (3) | |
| - No delección | 239 (92) | 102 (91) | |
| - Inválido | 11 (4) | 6 (5) | |
| Posición del tumor: | | | |
| - Cuerpo caloso | 25 (5) | 12 (5) | |
| - Lóbulo frontal | 190 (41) | 84 (37) | |
| - Lóbulo occipital | 58 (12) | 27 (12) | |
| - Lóbulo parietal | 146 (31) | 89 (39) | |
| - Lóbulo temporal | 191 (41) | 90 (40) | |
| Localización del tumor: | | | |
| - Hemisferio izquierdo | 214 (46) | 99 (43) | |
| - Hemisferio derecho | 249 (53) | 127 (55) | |
| - Ambos hemisferios | 4 (1) | 2 (1) | |
| - Cuerpo caloso | 15 (3) | 9 (4) | |

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EORTC QLQ-C30: escala de medición de la calidad de vida de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; IDH1-R132H: mutación del gen que elabora la proteína isocitato deshidrogenasa 1; MGMT: metilguanidina-ADN metiltransferasa; NA: no aplicable; NCI-CTC: criterios para terminología común del *National Cancer Institute*; RIQ: rango intercuartílico; RM: resonancia magnética; RT: radioterapia; TTF: terapia de campo de tumores; TMZ: temozolomida.

* Escala Karnofsky de 0 a 100, a mayor puntuación mejor estado funcional

† Puntuación de 1 a 30, a mayor puntuación mejor función cognitiva.

Tabla 3. Descripción de la intervención y medidas de resultado del ensayo clínico¹

| Características | Localización | Norte América, Europa, Korea, Israel | | |
|-----------------------|---|---|----------|----------|
| | Periodo de tiempo | Julio 2009 – diciembre 2014 | | |
| | N (%) de pacientes | TTF+TMZ | TMZ | |
| Intervención | TTF domiciliario | - Inicio entre 4 y 7 semanas desde el último día de RT - ≥ 18 horas/día - 4 semanas de duración | NA | |
| | TMZ de mantenimiento según protocolos establecidos* | - 150 – 200mg/m ² /día - 5 días - Cada 28 días - 6 ciclos | | |
| | Radioterapia completa | 57 – 63 Gy | 422 (91) | 212 (93) |
| | | < 57 Gy | 21 (5) | 11 (5) |
| | | > 63 Gy | 18 (4) | 3 (1) |
| No datos | | 5 (1) | 3 (1) | |
| RT y TMZ concomitante | Sí | 433 (93) | 212 (93) | |
| | No datos | 33 (7) | 17 (7) | |
| Seguimiento | 1ª semana | - Examen físico y laboratorio - Mini-Mental - Calidad de vida: EORTC QLQ-C30 | | |
| | Mensual | - Examen físico y laboratorio | | |
| | Trimestral | - Calidad de vida | | |
| | Bimensual | - Efectos adversos NCI-CTC - RM hasta la 2ª progresión | | |
| Medidas de resultado | Supervivencia global anual | Mediana de seguimiento 40 meses (mínimo 24 meses) | | |
| | Supervivencia global después de la primera recidiva | Mediana de seguimiento 12,6 meses | | |
| | Supervivencia libre de progresión a los 6 meses | - Evaluado por RM por 2 investigadores independientes y cegados: criterios Macdonald [†] - Análisis multivariante de Cox (ajusta por grupo de tratamiento, edad, sexo, estado de metilación MGMT, localización tumoral, país) | | |
| | Calidad de vida | - Porcentaje de pacientes sin cambios/mejoras - Supervivencia libre de deterioro: tiempo hasta el deterioro (≥ 10 puntos) - Tiempo hasta el deterioro | | |
| | Seguridad | - Número y porcentaje de eventos adversos en cada grupo | | |

EORTC QLQ-C30: escala de medición de la calidad de vida de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; NA: no aplicable; NCI-CTC: criterios para terminología común del *National Cancer Institute*; RM: resonancia magnética; RT: radioterapia; TTF: terapia de campo de tumores; TMZ: temozolomida.

* *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor and Radiotherapy Groups* y el *National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group*.

[†] Criterios de Macdonald:

- Crecimiento de tumor > 25 % del producto de 2 diámetros perpendiculares comparado con el área tumor más pequeño.
- Aparición de uno o más tumores cerebrales (diagnosticado radiológicamente como GBM).

Medidas de resultado

Las medidas de resultado evaluadas fueron las siguientes (Tabla 3):

- **Supervivencia global:** mediana de supervivencia en meses desde la aleatorización.
- **Supervivencia global después de la primera recidiva:** otros análisis derivados de este estudio midieron la eficacia y seguridad del tratamiento a partir de la primera recidiva. Así, 144 pacientes fueron tratados con TTF más quimioterapia de segunda línea y 60 sólo con quimioterapia después de la primera progresión de la enfermedad²⁶.
- **Supervivencia libre de enfermedad o de progresión:** tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva.
- **Calidad de vida:** se evaluó la calidad de vida con el cuestionario QLQ-C30 de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) realizado previamente a la aleatorización y posteriormente cada 3 meses hasta el año de seguimiento. Se identificaron 9 escalas e ítems preseleccionados como importantes basados en la relevancia para los pacientes: estado de salud general, (físico, cognitivo, papel social, factores emocionales y sociales), prurito en la piel, dolor, debilidad en las piernas³⁰. Se midió como:
 - Porcentaje de pacientes sin cambios o mejorías en la puntuación QLQ-C30 desde la basal.
 - Supervivencia libre de deterioro: definido como el tiempo hasta un deterioro de más de 10 puntos en la escala desde la basal sin una mejoría posterior en la puntuación, recidiva o muerte en ausencia de un deterioro definitivo previo antes de la próxima evaluación. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier y *log-rank* para evaluar las diferencias entre grupos. Además se realizó un modelo de regresión de Cox ajustado por la extensión de la resección y el estado MGMT.
 - Tiempo hasta el deterioro: similar a la supervivencia libre de deterioro excluyendo la recidiva como evento.
- **Seguridad:** medido como el número y porcentaje de eventos adversos según los criterios de toxicidad comunes CTCAE.

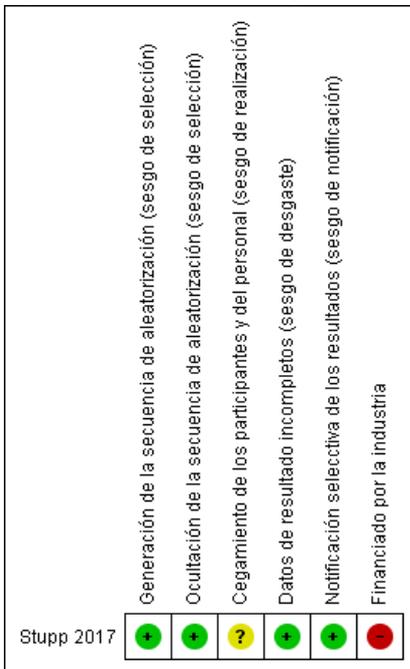
Se realizó un análisis multivariante de Cox para analizar los factores predictores de una mayor supervivencia ajustado por el grupo de tratamiento, sexo, el estado de metilación MGMT, el grado de resección, la escala funcional KPS y el lugar de residencia. En un segundo análisis se añadió la adherencia al tratamiento (≥ 75 %) como factor predictor³¹.

El seguimiento mínimo fue 24 meses, con una mediana de 40 meses (RIQ: 34 – 66 meses)¹.

Riesgo de sesgos

En general, el riesgo de sesgo del estudio analizado fue bajo. Su mayor limitación fue la falta de cegamiento de los pacientes sobre el grupo al que pertenecían, aunque el efecto placebo sobre la supervivencia o la supervivencia libre de progresión sería mínimo. Por otro lado, sí podría haber influido en parámetros subjetivos como la calidad de vida. Los investigadores lo consideraron prácticamente inviable y éticamente inaceptable someter a los pacientes control al afeitado repetido de la cabeza y uso continuo de un dispositivo simulado durante el tratamiento. Sin embargo, los investigadores que evaluaron los resultados desconocían el grupo al que pertenecían los pacientes, por lo que el riesgo de sesgo se consideró bajo.

Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane



Los autores declararon tener conflicto de interés en el ensayo clínico (Anexo 4. Figura 1).

Los criterios de selección estrictos, excluyendo a población con comorbilidades y progresión de la enfermedad, y la clasificación de los pacientes según los criterios de la OMS anteriores a los que se utilizan actualmente podrían afectar a la validez externa de los resultados.

Series de casos

Se localizaron 3 series de casos^{27,28,32}, que evaluaron la supervivencia y seguridad del tratamiento en pacientes con recidiva tumoral. Las series de casos representan el tipo más básico de estudios descriptivos y su utilidad queda limitada a la generación de hipótesis y estudios analíticos posteriores (nivel de evidencia 3)³³. Además, los autores declararon tener conflicto de interés^{27,28,32}.

En el estudio de Mrugala *et al.*²⁷, se analizaron los datos procedentes del registro prospectivo PRiDe de pacientes con GBM supratentorial recurrente (años 2011-2013) tratados con NovoTTF®. Las otras series de casos fueron retrospectivas, donde se estudiaron 48 y 34 pacientes, respectivamente^{28,32}.

Población e intervención

En el estudio PRiDe se incluyeron 457 pacientes con una mediana de edad de 55 años, donde el 67,6 % fueron hombres. En el 77,5 % de los pacientes, el estado funcional fue alto, (mayor a 70 en la escala KPS), siendo 80 la puntuación mediana. En el 33 % tuvieron su primera recurrencia, mientras que el 54,3 % tuvo 2 o más recurrencias. Los tratamientos previos administrados fueron fundamentalmente RT más TMZ (77,9 %), cirugía citorreductora (63,9 %) y bevacizumab (55,1 %). La mediana de duración del tratamiento TTF en monoterapia fue de 4,1 meses (IC95 %: 3,5–4,8). Aproximadamente un 10 % continuaban con el tratamiento después de 2 años. La mediana de adherencia diaria al tratamiento fue de 70 % (RIQ: 12 % – 99 %)²⁷ (Tabla 4).

En las series retrospectivas se incluyeron pacientes con una media de edad de entre 52 y 57 años, entre el 61,8 % y el 66,7 % de ellos hombres, tratados con bevacizumab más TTF en el trabajo de Wong *et al.*³² y con diferentes pautas de quimioterapia en el estudio de Lu *et al.*²⁸. La mediana del estado funcional de KPS fue 70, aunque el 35 % tuvo una puntuación inferior a 60³². En la mayoría de los pacientes se trató de la segunda o posteriores recurrencias (82,3 %). En el 70,6 % de los casos los pacientes ya habían estado en tratamiento con bevacizumab. La adherencia al tratamiento con TTF fue de 83,5 % (Tabla 4).

Medidas de resultado

- **Supervivencia global**^{27,32}: mediana de supervivencia y porcentaje de supervivientes al año y a los 2 años. También se usó la prueba *log-rank* para comparar la relación entre la supervivencia global y la adherencia diaria al tratamiento con TTF (< 75 % vs. ≥ 75 %), cirugía citorreductora previa, puntuación KPS (90–100, 70–80, 10–60), número de recurrencias y uso previo de bevacizumab.
- **Supervivencia libre de progresión**³²: mediana en meses.
- **Seguridad**: se registraron los efectos adversos prospectivamente según los criterios de toxicidad comunes CTCAE^{27,28}.

| Tabla 4. Descripción de la población, intervención y medidas de resultado de las series de casos | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|---|
| Características | Mrugala et al. | | Wong et al. | | Lu et al. | |
| | Localización Periodo de tiempo Diseño | EE.UU. Octubre 2011 – noviembre 2013 Prospectivo | Israel Noviembre 2011 – diciembre 2013 Retrospectivo | EE.UU. Enero 2011 – marzo 2018 Retrospectivo | BBC | TBI |
| Población | n | 457 | 34 | | 30 | 18 |
| | Edad mediana (RIQ) | 55 (18 – 86) | 57 (30 – 77) | | 57 ± 11,6 | 52,3 ± 9,9 |
| | Hombres n (%) | 309 (67,6) | 21 (61,2) | | 19 (63,3) | 12 (66,7) |
| | Mediana de puntuación Karnofsky (RIQ) | 80 (10 – 100) | 70 | | ND | ND |
| | Nuevo diagnóstico 1ª recurrencia ≥ 2ª recurrencia | 0 33,3 % 54,3 % | 0 17,6 % 82,4 % | | 40 % 60 % ND | 44,4 % 55,6 % ND |
| | Tratamiento previo: - Bevacizumab - RT-TMZ | 55,1 % 77,9 % | ND | | NA | NA |
| Intervención | Duración TTF (días) | ND | ND | | 274 ± 309 | 534 ± 430 |
| | Adherencia a TTF (mediana) | 70 % | 83,5 % | | ND | ND |
| | Otros tratamientos | Ninguno | Bevacizumab | | - Bevacizumab - Bevacizumab+iridotecam - Bevacizumab+lomustine | - TMZ: 150 mg/m ² 5 días cada 28 días - Bevacizumab: 10 mg/Kg cada 2 semanas - Iridotecam: 125 mg/m ² cada 2 semanas |
| | Seguimiento | 2 años | 2 años | | ND | ND |

| Tabla 4. Descripción de la población, intervención y medidas de resultado de las series de casos. Continuación | | | |
|---|---|----------------------------|---|
| Medidas de resultado | Mrugala et al. | Wong et al. | Lu et al. |
| Supervivencia global | - Mediana de supervivencia al año y 2 años - Análisis multivariante de Cox (ajusta por adherencia, cirugía citorrreductora previa, puntuación Karnofsky, número de recurrencias y uso previo de bevacizumab) | - Mediana de supervivencia | - Media desde el diagnóstico hasta la muerte - Media desde la primera recidiva hasta la muerte |
| Supervivencia libre de progresión | ND | - Mediana en meses | - Mediana desde el diagnóstico hasta la 1ª progresión - Mediana desde la primera recidiva hasta la siguiente |
| Seguridad | Sí | No | Grado III-IV |
| Calidad de vida | - Supervivencia libre de deterioro: tiempo hasta el deterioro (≥ 10 puntos en la escala EORTC QLQ-C30) | No | No |

BBC: terapia basada en bevacizumab; EORTC QLQ-C30: escala de medición de la calidad de vida de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; NA: no aplicable; ND: datos no disponibles; RIQ: rango intercuartilico; RT: radioterapia; TBI: temozolomida más bevacizumab más iridotecam; TTF: terapia de campo de tumores; TMZ: temozolomida.
* Escala Karnofsky de 0 a 100, a mayor puntuación mejor estado funcional.

Principales resultados

Supervivencia global

Como primera línea de tratamiento

La supervivencia global fue superior en el grupo tratado con TTF más TMZ (20,9 meses) frente al grupo tratado sólo con TMZ (16 meses; $p < 0,001$). Estas diferencias se hallaron también en el porcentaje de pacientes vivos a los 2, 3 y 5 años (Tabla 5). Además, pertenecer a este grupo de tratamiento se asoció de forma independiente a una mayor supervivencia (HR = 0,63; IC 95 %: 0,53-0,76; $p < 0,001$). Otras de las variables que de forma independiente se asociaron con una mayor supervivencia en el análisis multivariante de Cox, fueron¹:

- Sexo femenino: HR = 0,76 (IC 95 %: 0,63-0,92; $p = 0,005$)
- Metilación del promotor MGMT: HR = 0,50 (IC 95 %: 0,4 – 0,62; $p < 0,001$)
- Ser joven: HR = 0,978 por año (IC 95 %: 0,969 – 0,985; $p < 0,001$)
- Mayor puntuación en la escala funcional KPS.

En el análisis posterior realizado por Toms *et al.*³¹, una adherencia ≥ 75 % de duración mensual del tratamiento fue un factor predictor independiente para una mayor supervivencia global ajustado por el resto de variables.

| Tabla 5. Resultados del ensayo clínico como primera línea de tratamiento | | | | | |
|--|------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|---------------|
| | TTF + TMF (IC 95 %) | TMF (IC 95 %) | Diferencia | HR (IC 95 %) | P |
| Supervivencia global | | | | | |
| Mediana de duración de la supervivencia global en meses | 20,9 (19,3 – 22,7) | 16 (14 – 18,4) | 4,9 (2,3 – 7,9) | 0,63 (0,53 – 0,76) | < 0,001 |
| Supervivencia anual (%): | 2 años | 43 (39 – 48) | 31 (25 – 38) | 12 (4 – 18) | NA < 0,001 |
| | 3 años | 26 (22 – 31) | 16 (12 – 23) | 10 (3 – 17) | NA 0,009 |
| | 5 años | 13 (9 – 18) | 5 (2 – 11) | 8 (2 – 14) | NA 0,004 |
| Supervivencia libre de progresión | | | | | |
| Mediana de supervivencia libre de progresión en meses | 6,7 (6,1 – 8,1) | 4 (3,81 – 4,4) | 2,7 (2,1 – 4,2) | 0,63 (0,52 – 0,76) | < 0,001 |
| Supervivencia libre de progresión a los 6 meses (%) | 56 (51 – 61) | 37 (30 – 44) | 19 (15 – 23) | NA | < 0,001 |

HR: hazard ratio; NA: no aplicable; TMF: temozolomida; TTF: terapia de campo de tumores.

Como segunda línea de tratamiento después de la recurrencia

Los pacientes tratados con TTF más quimioterapia posterior a la primera recurrencia tumoral tuvieron una supervivencia global de 11,8 meses frente a los 9,2 meses en el grupo control (HR = 0,70; IC 95 %: 0,48 – 1,00; $p = 0,049$)²⁶.

En los pacientes pertenecientes al registro PRiDe, la mediana de supervivencia fue 9,6 meses. Al año de seguimiento, el 44 % seguían con vida, mientras que a los 2 años la cifra de supervivencia global fue 30 % (Tabla 6). En el análisis de riesgos proporcionales de Cox, los factores que de forma independiente se asociaron a una mayor supervivencia en esta cohorte fueron²⁷ (Tabla 7):

- Un menor número de recurrencias previas: mediana de supervivencia 20 meses si fue la primera recurrencia vs. 8,5 y 4,9 meses para la segunda y tercera o sucesivas, respectivamente.
- Adherencia ≥ 75 %: mediana de supervivencia de 13,5 meses vs. 4 meses en los < 75 %.
- puntuación KPS ≥ 90 : mediana de supervivencia 14,8 meses vs. 7,7 si la puntuación fue 70 – 80 y 6,1 en pacientes con estado funcional entre 10 y 60.
- no haber sido tratado previamente con bevacizumab (13,4 vs. 7,2).

En las series retrospectivas, la mediana de supervivencia global estuvo entre 4,1 meses (RIQ: 0,3 – 22,7)³² en los pacientes tratados con TTF y bevacizumab y 32 meses (RIQ: 17 – 49)²⁸ en los tratados además con TMZ e iridotecam.

| Tabla 6. Resultados de las series de casos | | | | |
|---|-----------------------------|---------------------|---|--|
| | Mrugala <i>et al.</i> | Wong <i>et al.</i> | Lu <i>et al.</i> | |
| | | | BBC | TBI |
| Supervivencia global | | | | |
| Mediana de duración en meses | 9,6 | 4,1 (0,3 – 22,7) | 17,8 (13,3 – 19,9)* 11,8 (8,6 – 15,8)† | 32,5 (17 – 49)* 18,9 (10,7 – 25,3)† |
| Supervivencia anual (%) | 1 año: 44 % 2 años: 30 % | ND | ND | ND |
| Supervivencia libre de progresión | | | | |
| Mediana de duración en meses | No | 2,8 (0,1 – 20,7) | 5,1 (3,3 – 6,1)* 4,7 (3,6 – 6,3)† | 6,6 (3,7 – 9,2)* 10,7 (6,7 – 20,8)† |

BBC: terapia basada en bevacizumab; ND: datos no disponibles TBI: temozolomida más bevacizumab más iridotecam.
 * Calculado desde el diagnóstico de glioblastoma.
 † Calculado desde la primera recurrencia de glioblastoma.

Tabla 7. Resultados del análisis de regresión de Cox en la serie de casos PRiDe para la supervivencia global

| | Mediana de supervivencia global (meses) | HR (IC 95 %) | p |
|-----------------------------------|---|-----------------|----------|
| Número de recurrencias | | | |
| Primera | 20 | Ref | |
| Segunda | 8,5 | 0,6 (0,4 – 0,9) | 0,027 |
| Tercera-quinta | 4,9 | 0,3 (0,2 – 0,5) | < 0,0001 |
| Adherencia al tratamiento | | | |
| ≥ 75 % | 13,5 | Ref | |
| < 75 % | 4 | 0,4 (0,3 – 0,6) | < 0,0001 |
| Estado funcional Karnofsky | | | |
| 90-100 | 14,8 | Ref | |
| 70-80 | 7,7 | 0,6 (0,4 – 0,9) | 0,007 |
| 10-60 | 6,1 | 0,4 (0,2 – 0,6) | < 0,0001 |
| Uso previo de bevacizumab | | | |
| No | 13,4 | Ref | |
| Sí | 7,2 | 0,5 (0,4 – 0,7) | < 0,0001 |

Ref: valor de referencia.

Supervivencia libre de progresión

Se observó una mayor supervivencia libre de enfermedad en el grupo tratado con TTF más TMZ frente al grupo tratado sólo con TMZ (mediana de 6,7 meses vs. 4 meses, $p < 0,001$). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes libres de progresión a los 6 meses de seguimiento fue superior en el grupo intervención (56 % vs. 37 %; $p > 0,001$)¹.

En las series de pacientes con recurrencia tumoral, la mediana estuvo entre 2,8 meses (RIQ: 0,1 – 20,7) en los pacientes tratados con TTF y bevacizumab y 10,7 meses en los tratados además con TMZ e iridotecam³².

Calidad de vida

Un total de 639 pacientes del ensayo clínico (91,9 % del total) completaron al menos un cuestionario al inicio del estudio (medición basal). La adherencia a la evaluación de la calidad de vida disminuyó hasta 65,8 % (431 pacientes de 655 vivos) a los 3 meses y 41,7 % (197 de 473 vivos) a los 12 meses de seguimiento³⁰.

La media de cambios a los 12 meses de seguimiento fueron estables (< 10 puntos desde la basal) para los 9 ítems predefinidos en ambos grupos excepto para el prurito en la piel, con un deterioro clínicamente relevante a los 3 meses en el grupo tratado con TTF (media de incremento de 10,4 puntos desde la medición basal). Cuando se comparó entre los grupos, los pacientes tratados con TTF tuvieron un empeoramiento clínico y

significativamente relevante del prurito en cuero cabelludo a los 3, 6 y 9 meses con respecto al grupo tratado solo con TMZ³⁰. Los resultados se detallan en la Tabla 8.

Estabilidad o mejorías en la puntuación QLQ-C30 desde la puntuación basal

En el grupo tratado con TTF se observó un mayor porcentaje de pacientes, con respecto al grupo control, que no experimentó cambios o tuvo mejores puntuaciones desde la basal para el estado de salud general (53,5 % vs. 38 %, $p = 0,001$), el bienestar físico (54 % vs. 37 %, $p = 0,001$), dolor (56,8 % vs. 35,9 %, $p < 0,001$), la debilidad en las piernas (58,7 % vs. 42 %, $p = 0,001$). Sin embargo, la duración de esta mejoría fue menor, aunque no significativamente diferente, en el grupo intervención³⁰.

Supervivencia libre de deterioro

Se observó una mayor supervivencia libre de deterioro en el grupo tratado con TTF vs. los pacientes tratado sólo con TMZ, en el estado de salud global (4,8 vs. 3,3 meses, HR = 0,73), el bienestar físico (5,1 vs. 3,7 meses, HR = 0,73), cognitivo (4,4 vs. 3,6 meses, HR = 0,78) y emocional (5,3 vs. 3,9 meses, HR = 0,75), el dolor (5,6 vs. 3,7 meses, HR = 0,67) y la debilidad en piernas (5,6 vs. 3,9 meses, HR = 0,74)³⁰.

Tiempo hasta el deterioro

No hubo diferencias entre los grupos en los diferentes ítems excepto en el prurito en la piel, que fue peor en el grupo tratado con TTF (8,2 vs. 14,4 meses, HR = 1,85) y en el dolor, donde fue mejor (13,4 vs. 12,1 meses, HR = 0,65)³⁰.

Tabla 8. Resultados de calidad de vida

| | TTF + TMF (n = 437) | TMF (n = 202) | P | HR (IC 95 %) |
|--|------------------------|------------------|-------|-----------------------|
| Estado de salud general | | | | |
| n | 435 | 199 | ND | ND |
| Media basal (DE) | 69 (21,02) | 66,4 (21,97) | 0,16 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 53,5 | 37,6 | 0,001 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6,3 (5,9 – 7,4) | 7,9 (5,9-9,8) | 0,24 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 4,8 | 3,3 | ND | 0,73 (0,60 – 0,88) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 14,1 | 9,6 | ND | 0,81 (0,60 – 1,10) |

Tabla 8. Resultados de calidad de vida. Continuación

| Bienestar físico | | | | |
|--|--------------------|--------------------|-------|-----------------------|
| n | 437 | 202 | ND | ND |
| Media (DE) basal | 83,5 (20,09) | 82,3 (20,72) | 0,5 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 54 | 38 | 0,001 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6,2 (5,9 – 8,2) | 9,1 (5,9- 9,8) | 0,21 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 5,1 | 3,7 | ND | 0,73 (0,60 – 0,88) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 14,2 | 14 | ND | 0,90 (0,66 – 1,24) |
| Aspecto social | | | | |
| n | 435 | 202 | ND | ND |
| Media (DE) | 73,9 (27,56) | 72,4 (28,93) | 0,55 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 48,2 | 40,8 | 0,14 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6,2 (5,9 – 7,1) | 6,7 (5,9 – 9,6) | 0,40 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 4,5 | 3,9 | ND | 0,84 (0,70 – 1,06) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 10,6 | 14 | ND | 1,25 (0,91 – 1,72) |
| Papel social | | | | |
| n | 437 | 202 | ND | ND |
| Media (DE) | 74,5 (28,88) | 72,8 (31,56) | 0,49 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 47,9 | 41,1 | 0,17 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 5,9 (4,4 – 6,3) | 7,3 (5,7 – 9,3) | 0,27 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 4,3 | 3,8 | ND | 0,86 (0,71 – 1,02) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 9,2 | 14 | ND | 1,16 (0,86 – 1,56) |
| Aspecto emocional | | | | |
| n | 435 | 202 | ND | ND |
| Media (DE) | 77,4 (21,36) | 79,7 (18,58) | 0,17 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 54,6 | 43,7 | 0,03 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6,3 (6,0 – 8,3) | 7,7 (5,8 – 9,4) | 0,38 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 5,3 | 3,9 | ND | 0,75 (0,62 – 0,91) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 13,4 | 14 | ND | 0,88 (0,64 – 1,21) |

Tabla 8. Resultados de calidad de vida. Continuación

| Aspecto cognitivo | | | | |
|--|--------------------|--------------------|---------|-----------------------|
| n | 435 | 202 | ND | ND |
| Media (DE) | 76,7 (23,38) | 76,5 (23,95) | 0,89 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 50,4 | 38,7 | 0,02 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6 (4,9 – 6,5) | 6,2 (5,7 – 9,6) | 0,65 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 4,4 | 3,6 | ND | 0,78 (0,64 – 0,94) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 10,3 | 14 | ND | 0,95 (0,71 – 1,28) |
| Dolor | | | | |
| n | 437 | 202 | ND | ND |
| Media (DE) | 10 (16,76) | 11,2 (17,37) | 0,41 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 56,8 | 35,9 | < 0,001 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6,2 (5,9 – 7,0) | 6,3 (5,6-9,1) | 0,88 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 5,6 | 3,6 | ND | 0,67 (0,56 – 0,81) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 13,4 | 12,1 | ND | 0,65 (0,48 – 0,89) |
| Prurito en la piel | | | | |
| n | 427 | 196 | ND | ND |
| Media basal (DE) | 14,8 (24,78) | 16,7 (24,46) | 0,39 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 42,4 | 46,7 | 0,39 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6,0 (4,7-6,3) | 6,7 (5,6-9,4) | 0,37 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 3,9 | 4,0 | ND | 1,03 (0,85-1,25) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 8,2 | 14,4 | ND | 1,85 (1,33-2,57) |
| Debilidad en las piernas | | | | |
| n | 427 | 198 | ND | ND |
| Media (DE) | 15,8 (25,46) | 14,6 (25,66) | 0,61 | ND |
| Estabilidad o mejoría en la puntuación desde la basal (%) | 58,7 | 42 | 0,001 | ND |
| Mediana de duración de la estabilidad o mejoría en la puntuación (meses) | 6,3 (6,0 – 8,3) | 9,1 (5,9 – 9,8) | 0,08 | ND |
| Supervivencia libre de deterioro (mediana en meses) | 5,6 | 3,9 | ND | 0,74 (0,61 – 0,89) |
| Tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) | 14,2 | 14,0 | ND | 0,71 (0,51 – 0,99) |

DE: desviación estándar; HR: *hazard ratio*; ND: datos no disponibles; TMF: temozolomida; TTF: terapia de campo de tumores.

Evaluación económica

Se recuperaron dos estudios de coste efectividad de la terapia con TTF más TMZ frente al tratamiento sólo con TMZ en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico. Ambos realizados bajo la perspectiva del sistema sanitario, en Francia²⁵ y EE.UU³⁴, tomando sólo en cuenta los costes directos, aplicando una tasa de descuento de 4 % y 3 %, respectivamente, y un horizonte temporal del tiempo de vida.

El trabajo americano realizó un modelo de supervivencia fraccionado mientras que Bernard-Arnoux *et al.*²⁵ utilizó un modelo de Markov con una cohorte hipotética de 1000 personas de características similares a las del ensayo clínico de Stupp *et al.*¹. En ambos se usaron 3 estados:

- Enfermedad estable.
- Enfermedad progresiva.
- Muerte.

Se realizó un análisis de sensibilidad determinista univariante (análisis *one-way*) y probabilístico para evaluar el impacto de la incertidumbre en las estimaciones de los parámetros del modelo^{25,34}. En el análisis univariante, se modifican los valores de un parámetro cada vez manteniendo el resto constante. En el probabilístico, todos los parámetros fueron modificados de forma aleatoria y simultánea siguiendo una distribución de probabilidad asignada de más de 5.000 simulaciones en el estudio americano y usando un análisis de Monte Carlo con distribuciones simétricas triangular para cada parámetro con 10.000 interacciones, en el francés.

El trabajo de Guzauskas *et al.*³⁴ estuvo financiado por Novocure, Inc.

Datos clínicos

Los datos de eficacia para ambos estudios se basaron en el ensayo clínico de Stupp *et al.*¹ que recogió una mayor supervivencia global en los pacientes tratado con TTF más TMZ frente al tratamiento de mantenimiento con TMZ. Así mismo, el porcentaje de personas vivas a los 5 años fue mayor en el grupo intervención³⁴. Los efectos adversos grado III-IV ocurridos en al menos el 5 % de los pacientes también se extrajeron de este estudio.

Para determinar la supervivencia de los pacientes con GBM en el estudio americano, se tomaron los datos procedentes del estudio Porter *et al.*³⁵ que incluyó 5991 pacientes con GBM pre-TMZ. La probabilidad condicional de

sobrevivir 10 años después del diagnóstico en pacientes vivos a los 5 años fue 70,4 % (IC 95 %: 55,6–81,2). Los pacientes vivos a los 10 años después del diagnóstico tuvieron una probabilidad de sobrevivir 15 años del 84 % (IC 95 %: 38,9-96,8)³⁴.

El método en 3 fases utilizado para modelar el tiempo de supervivencia media integró³⁴:

- Los datos a 5 años del estudio EF-141.
- Las probabilidades de supervivencia a largo plazo condicionadas hasta 15 años de seguimiento.
- Los antecedentes de mortalidad en EE.UU. de los pacientes que sobreviven más de 15 años.

En el estudio de Bernard-Arnoux *et al.*²⁵, la probabilidad de transición entre los estados se calcularon mensualmente con el método “*Declining Exponential Approximation of Life Expectancy*” (DEALE), que asume una probabilidad constante de muerte a lo largo del tiempo y los pacientes que sobreviven describen una curva exponencial decreciente.

Costes

El coste por pacientes de la TMZ de mantenimiento se calculó en base a las características basales de la media de los pacientes y a la recomendación de administrar ciclos de 150 mg/m²/día durante 5 días cada 28 días³⁴. El estudio francés utilizó los costes publicados dentro del ámbito nacional usando valores de 2014. Para enfermedad estable se calcularon los costes de la TMZ mensualmente hasta un máximo de 6 ciclos²⁵. Las estancias hospitalarias por quimioterapia se incluyeron solo en la enfermedad progresiva. El total de costes se dividió entre la media de duración de la supervivencia (20,1 meses) para obtener los costes mensuales, excepto los costes de quimioterapia después de la recidiva, que se dividieron entre el tiempo desde la recidiva hasta la muerte (7,9 meses)²⁵.

Para el TTF, se utilizó el precio establecido por el proveedor en EE.UU. sin considerar los posibles descuentos negociados por los pagadores³⁴. El coste fue incluido en el estado de enfermedad estable durante un máximo de 24 meses. En la enfermedad progresiva se asumió que el dispositivo se usó una media de 2 meses. Así, se consideraron los gastos de TTF sólo durante los primeros 2 ciclos en el estado de enfermedad progresiva²⁵.

No se tuvieron en cuenta los costes quirúrgicos, radiológicos o de mantenimiento de quimioterapia por considerar que fueron similares en ambos grupos^{25,34}.

Los costes de los efectos adversos se basaron en los datos de la lista de grupos de pacientes relacionados por la severidad del diagnóstico (MS-SRGs) del *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) del año 2017³⁴.

Utilidad

En el estudio americano, la utilidad para los años de vida ajustados por calidad (AVAC) se basó en el estudio de Garside *et al.*³⁶ según los estados: para enfermedad estable fue 0,85, mientras que para el estado progresión de enfermedad fue 0,73 (tomada de Garside *et al.*³⁶). No se incluyeron los efectos adversos como pérdida de calidad de vida (desutilidad) debida a la baja frecuencia de aparición en el estudio de Stupp *et al.*¹ así como la no reducción de la calidad de vida en los pacientes tratados con TTF más TMZ comparado con el tratamiento con TMZ de mantenimiento³⁰.

En el trabajo francés, la efectividad se midió como la esperanza de vida después de cada ciclo.

Resultados

En el estudio de Guzauskas *et al.*³⁴, el análisis del caso base mostró una media de supervivencia ganada para los pacientes tratados con TTF más TMZ de 1,25 años, con un incremento de 0,96 AVAC con respecto al tratamiento sólo con TMZ. En el análisis realizado por Bernard-Arnoux *et al.*²⁵ la efectividad incremental fue de 0,34 años de vida ganados.

El coste incremental fue similar en ambos estudios: 188.637 \$ y 180.431 € en el estudio americano³⁴ y francés²⁵, respectivamente, fundamentalmente debidos al coste de adquisición del TTF y al manejo de la enfermedad progresiva. La ratio coste-efectividad incremental (ICER) fue 150.452 \$ por año de vida ganado y 197.336 \$ por AVAC en el trabajo de Guzauskas *et al.*³⁴, mientras que aumentó hasta 596.411€ por año de vida ganado en el de Bernard-Arnoux *et al.*²⁵. La diferencia en estas cifras radicaría en los años de vida ganados, 0,3 en el estudio francés frente a 1,25 en el americano. Según los autores, estas diferencias podrían deberse a la extrapolación exponencial de la mediana de la supervivencia realizada por el estudio francés, que asumiría que la supervivencia entre los grupos converge a los 5 años de seguimiento, hecho que no se observó en el ensayo clínico Stupp *et al.*¹.

En el análisis de sensibilidad se hallaron resultados diferentes entre los dos trabajos recuperados. En el trabajo americano³⁴ la cifra se mantuvo estable. En el análisis univariante, los resultados fueron más sensibles a la duración del tratamiento con TTF. En el análisis probabilístico, los resultados se presentaron como curva de aceptabilidad coste-efectividad, mostrando la probabilidad de que TTF sea coste-efectivo al aumentar el umbral de la disposición a pagar por AVAC. De esta forma, añadir TTF al tratamiento de mantenimiento con TMZ fue un 57 % y 98 % probablemente más coste-efectivo con umbrales de 200.000 \$ y 300.000 \$, respectivamente. Según los autores, de esta forma se sitúa como un tratamiento coste-efectivo considerando los actuales estándares de disposición a pagar en cáncer de los EE.UU., que se cifran entre 200.000 \$ y 400.000 \$.

En el francés²⁵, la variación de cada parámetro en cada caso excedió en límite umbral establecido por los autores en 100.000 €/año de vida ganado. El parámetro que más influyó fue el coste de la terapia TTF, seguido por la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

| | Gazauskas et al. 2019 (en \$ US) | | | Bernard-Arnoux et al. 2016 (en €) | | |
|---|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------|
| | TTF+TMZ Caso base (IC 95 %) | TMZ Caso base (IC 95 %) | Incremental | TTF+TMZ Caso base (IC 95 %) | TMZ Caso base (IC 95 %) | Incremental |
| Adquisición tratamiento | 194.485 (152.469 – 232.496) | 19.886 (14.193 – 28.512) | 174.599 (131.651 – 211.421) | ND | ND | ND |
| Eventos adversos y cuidados en enfermedad estable | 5.192 (4.605 – 5.872) | 4.115 (3.635 – 4538) | 1.077 (694 – 1.582) | ND | ND | ND |
| Cuidados en enfermedad progresiva | 31.943 (23.522 – 10.195) | 18.982 (14.033 – 23.615) | 12.961 (7.094 – 19.212) | ND | ND | ND |
| COSTE TOTAL \$ | 231.620 (188.250 – 270.180) | 42.983 (35.081 – 52.579) | 188.637 (145.324 – 225.330) | 243.141 | 57.665 | 180.431 |
| Años de vida ganado | 3,34 (2,96 – 3,69) | 2,09 (1,85 – 2,25) | 1,25 (0,89 – 1,67) | ND | ND | 0,3 |
| Coste/año de vida ganado | - | - | 150.452 (105.135 – 214.318) | ND | ND | 596.411 |
| AVAC | 2,57 (2,07 – 3) | 1,61 (1,3 – 1,84) | 0,96 (0,67 – 1,3) | ND | ND | ND |
| ICER (\$/AVAC) | - | - | 197.336 (134.839 – 287.249) | ND | ND | ND |

AVAC: años de vida ajustado por calidad; ICER: Ratio coste-efectividad incremental; ND: datos no disponibles; TMZ: temozolomida; TTF: terapia de campo de tumores.

Impactos

Impacto en salud

- La adición de la TTF al tratamiento de mantenimiento con TMZ prolongó la supervivencia global 4,9 meses y 2,7 meses el tiempo libre de progresión en los pacientes con GBM de nuevo diagnóstico participantes en un ensayo clínico publicado.
- El tratamiento no presentó empeoramiento en la calidad de vida ni mayor frecuencia de efectos adversos, excepto de reacciones dermatológicas en el lugar de colocación de los transductores.
- Representaría una opción clínica para estos pacientes que cuentan con un limitado manejo terapéutico.
- Sin embargo, las diferencias encontradas en la supervivencia están basados en un solo estudio.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

La administración continua del tratamiento (más de 18 horas diarias) durante 4 o más semanas podría ocasionar problemas en la adherencia. Para evitarlo, el soporte social cobraría especial importancia en estos pacientes.

Impacto económico de la tecnología

- Comparado con la práctica clínica habitual, el coste por año de vida ganado fue de 596.411€ en el contexto francés, mientras que en el estudio americano fue 150.452\$, ascendiendo a 197.336\$ el coste por año de vida ajustada por calidad. Estas diferencias se debieron a los años de vida ganados considerados en cada estudio.
- Su elevado coste de adquisición lo convierten en una práctica no coste-efectiva en el contexto europeo, aunque podría serlo en EE.UU. según los umbrales de disposición a pagar actuales.

Impacto en la organización

El uso de la terapia TTF se desarrolla en el ámbito domiciliario y se añade al tratamiento estándar indicado en cada caso, por lo que el paciente seguiría los controles establecidos. No obstante, sería necesaria la formación inicial del paciente y soporte que podría ocasionar un incremento de la duración y/o frecuencia de las visitas.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Se desconoce el grado de difusión de la tecnología en Europa. La compañía comercializa el dispositivo en Reino Unido, Alemania, Suiza, Japón y EE.UU.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

Se han recuperado 23 estudios en la base de datos clinicaltrial.gov que investigan la terapia TTF, así como diversas combinaciones terapéuticas que incluyen la terapia de campo.

Guías y directrices

- **NICE clinical guideline. Brain tumours (primary) and brain metastases in adults (NG99). 2018:** basado en la evidencia disponible, los autores recomiendan que el tratamiento con TTF no debe ser recomendado basado en estudios de evaluación económica que lo muestran como no eficiente en el NHS³⁷.
- **National Comprehensive Cancer Network guidelines:** para el tratamiento inicial de pacientes con GBM supratentorial y buen estado funcional los autores establecen como categoría de recomendación 1 la radioterapia estándar más TMZ más TTF. Para el GBM recurrente, la categoría de recomendación fue 2B³⁸.
- **SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2018:** el tratamiento con TTF como primera línea de tratamiento tiene una ratio coste beneficio baja, por lo que no ha sido aprobado en la mayoría de los países europeos⁷.

Puntos clave

- La terapia de campo de tumores (TTF) es un dispositivo portátil de tratamiento no invasivo que actúa inhibiendo la replicación de las células cancerosas y produciendo la apoptosis. En el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM) tendría la ventaja de ser selectivo y no asociarse a toxicidad significativa.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la efectividad y seguridad de la TTF en el tratamiento del GBM con el fin de actualizar un informe anterior con fecha de finalización de la búsqueda en 2012.
- Se buscó en las bases de datos referenciales MedLine, Embase y WOS, así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron los estudios de pacientes con GBM tratados con TTF, y cuyos resultados fueran seguridad y/o efectividad –en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, calidad de vida, satisfacción.
- Los documentos que dieron respuesta a la pregunta de investigación planteada fueron 10. Se trató de una revisión sistemática, un ensayo clínico descrito en 4 publicaciones, 3 series de casos y 2 estudios económicos.
- La terapia TTF no se asoció a un aumento de eventos adversos o su severidad. La única excepción fue una mayor incidencia de reacciones adversas dermatológicas de carácter leve-moderado localizadas en el lugar de colocación de los transductores
- El único ensayo clínico recuperado mostró que la supervivencia global fue superior en el grupo tratado con TTF más temozolamida (TMZ) como primera línea de tratamiento (20,9 meses) frente al grupo tratado sólo con TMZ (16 meses; $p < 0,001$). Estas diferencias se hallaron también en el porcentaje de pacientes vivos a los 2, 3 y 5 años. Además, pertenecer a este grupo de tratamiento se asoció de forma independiente a una mayor supervivencia (HR = 0,63; IC 95 %: 0,53 – 0,76; $p < 0,001$). Del mismo modo, se observó una mayor supervivencia libre de enfermedad en el grupo tratado con

TTF más TMZ frente al grupo tratado sólo con TMZ (mediana de 6,7 meses vs. 4 meses, $p < 0,001$).

- En cuanto a la calidad de vida, los pacientes tratados con TTF tuvieron un empeoramiento del prurito en cuero cabelludo con respecto al grupo control.
- El dispositivo no fue coste-efectivo en el entorno Europeo, con un ICER entre 150.000 \$ y 596.411 € por año de vida ganado.

Bibliografía

1. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(23):2306–16.
2. NovoCure Ltd. Qué es Optune®. Guía para pacientes y sus cuidadores [Internet]. Israel: NovoCure; 2017 [acceso 10-10-2019]. URL: https://www.optune.com/Content/pdfs/Optune_IFU_8.5x11.pdf
3. Novocure Ltd. Neurological Panel. Novo TTF-100A System. [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2011 [acceso 7/10/2019]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov › pdf10 › P100034c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/018434Orig1s01/P100034c.pdf)
4. Kinzel A, Ambrogi M, Varshaver M, Kirson E. Tumor treating fields for glioblastoma treatment: patient satisfaction and compliance with the second-generation Optune® system. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2019; 13:1–7.
5. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. Central Brain Tumor Registry of the United States. Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-Oncology*. 2019; 21 (Supl 5):v1-v100.
6. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007; 114:97–109.
7. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018; 20:22–8.
8. Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, Tse VC. Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options. *Neurosurg Focus*. 2006; 20(4):E5.
9. Grupo de neuroncología de la Sociedad Española de Neuroradiología. Criterios de respuesta de tumores cerebrales. [Internet]. Barcelona: Central Sociedad Española de Neuroradiología; 2011 [acceso 10-10-2019]. URL: http://www.senr.org/pdf/section_4/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf
10. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990; 8:1277–80.

11. CADTH. Alternating electric fields (“tumour-treating fields”) for the treatment of glioblastoma. Ottawa: CADTH; 2018 (CADTH issues in emerging health technologies; issue 165).
12. Blue Cross Blue Shield Association. Tumor treating fields therapy [Internet]. Chicago: Blue Cross Blue Shield Association; 2019 [acceso 11-11-2019]. URL:https://www.bcbsks.com/CustomService/Providers/MedicalPolicies/policies/policies/TumorTreatingFieldsTherapy_2019-08-28.pdf
13. ECRI Institute. Tumor treating fields therapy (Optune) for recurrent glioblastoma [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2015 [acceso 6-11-2019]. URL: https://www.ecri.org/Resources/AHCJ/2016_Resources/Tumor_Treating_Fields_Therapy_Optune_for_Recurrent_Glioblastoma.pdf
14. Batchelor T. Treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. Waltham MA: UpToDate; 2015 [acceso 4-11-2019]. URL: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults?search=Treatment%20and%20prognosis%20of%20newly%20diagnosed%20glioblastoma%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
15. Chowdhary SA, Ryken T, Newton HB. Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol.* 2015; 122:367–82.
16. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Obleas quimioterápicos para el glioma de alto grado (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. URL: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007294/pdf/full/es>
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma [Internet]. London: NICE; 2007 [acceso 30-10-2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta121>
18. Valenzuela R. Nuevas terapias en el manejo de los gliomas de alto grado. *Rev Med Clin Condes.* 2017; 28(3):401–8.
19. Paolillo M, Boselli C, Schinelli S. Glioblastoma under siege: an overview of current therapeutic strategies. *Brain Sci.* 2018; 8:1–13.
20. Globocan 2018. Global Cancer Observatory [internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2019 [acceso 13/05/2019]. URL: <http://gco.iarc.fr>
21. De Angelis LM. Brain Tumors. *NUJM.* 2001; 344:114.

22. European Medicines Agency. Ficha técnica temozolomida. [Internet]. London: European Medicines Agency; 2012 [acceso 13/05/2019]. URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-productinformation_es.pdf
23. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343: 1350–4.
24. Jiménez D, Matamala JM, Chiti A, Vergara C, Tissera C, Melo R, et al. Expresión de O6-metilguanina-ADNmetiltransferasa (MGMT) en pacientes chilenos con glioblastoma multiforme. *Rev Med Chile*. 2018; 146:7–14.
25. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016; 18(8):1129–36.
26. Kesari S, Ram Z. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial. *CNS Oncol*. 2017; 6(3):185-93.
27. Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, Kew Y, Cavaliere R, Villano JL, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncol*. 2014; 41 Suppl 6:S4-S13.
28. Lu G, Rao M, Zhu P, Liang B, El-Nazer RT, Fonkem E, et al. Triple-drug therapy with bevacizumab, irinotecan, and temozolomide plus tumor treating fields for recurrent glioblastoma: a retrospective study. *Front Neurol*. 2019; 10:42.
29. Magouliotis DE, Asproдини EK, Svokos KA, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Toms SA. Tumor-treating fields as a fourth treating modality for glioblastoma: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018; 160(6):1167–74.
30. 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; 4(4):495–504.

31. 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; 141(2):467–73.
32. Wong ET, Lok E, Swanson KD. Clinical benefit in recurrent glioblastoma from adjuvant NovoTTF-100A and TCCC after temozolomide and bevacizumab failure: a preliminary observation. *Cancer Med.* 2015; 4(3):383–91.
33. De Irala J, Martínez- González MA, Según-Gómez M. *Epidemiología aplicada.* 2ª ed. Actualizada. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2008
34. Guzauskas GF, Pollom EL, Stieber VW, Wang BCM, Garrison LP. Tumor treating fields and maintenance temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma: a cost-effectiveness study. *J Med Econ.* 2019; 22(10):1006–13.
35. Porter KR, McCarthy BJ, Berbaum ML, et al. Conditional survival of all primary brain tumor patients by age, behavior, and histology. *Neuroepidemiology.* 2011; 36:230–9.
36. Garside R, Pitt M, Anderson R, et al. The effectiveness and cost effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007; 11(47).
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Brain tumours (primary) and brain metastases in adults [Internet]. London: NICE; 2018 [acceso 11-11-2019]. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng99
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Central Nervous System Cancers [Internet]. Plymouth Meeting (EE.UU): NCCN; 2019 [acceso 11-11-2019]. URL: <https://www.nccn.org>

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

| | |
|--|--|
| Pregunta de investigación | ¿Es segura y/o efectiva la terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma multiforme? |
| Objetivos específicos | Se centraron en valorar la seguridad y/o la efectividad -en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, calidad de vida, satisfacción- de la terapia de campo de tumores en el tratamiento del glioblastoma multiforme |
| Tipo de estudio | Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a |
| Búsqueda bibliográfica | Fecha de búsqueda: desde noviembre de 2012 hasta septiembre de 2019 Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), EMBASE, WOS y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. Otras fuentes: <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> , <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)</i> , Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS ^b , Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> , <i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> , <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> , así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/) |
| Criterio de inclusión | Población: pacientes con glioblastoma multiforme Intervención: terapia de campo de tumores Resultados: seguridad, efectividad -en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, calidad de vida, satisfacción |
| Criterio de exclusión | Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro Estudios de descripción ≤ 10 pacientes Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes |
| Extracción de los datos | La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y efectividad. |
| Síntesis de la evidencia | La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa |
| Evaluación del riesgo de la calidad | Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane ^c . La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado |
| ^a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. <i>Med Clin (Barc)</i> . 2010;135(11):507-511. | |
| ^b http://www.redets.mssi.gob.es/ | |
| ^c Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [acceso enero 2018]. URL: www.cochrane-handbook.org | |

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Medline Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to september 23, 2019>

- #1 exp Neoplasms/th
- #2 (glioblastoma or ((malignant or grade IV or high grade) and glioma*)).mp.
- #3 exp Leukemia/ or exp Lymphatic Vessel Tumors/ or exp Lymphoma/
- #4 1 or 2
- #5 4 not 3
- #6 *Electric Stimulation/ or *Electric Stimulation Therapy/
- #7 (tffield* or novotff or novo-ttf or optune or novocure or (electr* adj2 field?) or (tumo?r? adj3 field?) or (tumor* adj5 (treat* adj5 field?)))m_titl.
- #8 6 or 7
- #9 5 and 8
- #10 (human? or patient?).mp.
- #11 9 and 10
- #12 limit 9 to humans
- #13 11 or 12
- #14 limit 13 to yr="2012 -Current"

EMBASE

- #1 'neoplasm'/exp OR 'neoplasm'
- #2 'glioblastoma'/de OR glioblastoma:ti,ab OR ((malignant:ti,ab OR 'grade iv':ti,ab OR 'high grade':ti,ab) AND glioma*:ti,ab)
- #3 #1 OR #2
- #4 'hematopoietic system tumor'/exp OR 'lymphatic leukemia'/exp OR 'lymphatic system tumor'/exp OR 'leukemia'/exp
- #5 #3 NOT #4
- #6 'electrostimulation'/mj OR 'electrostimulation therapy'/mj
- #7 (tffield*:ab,ti OR novotff:ab,ti OR 'novo ttf':ab,ti OR novocure:ab,ti OR optune*:ab,ti OR (electr*:ab,ti AND near2:ab,ti AND field?:ab,ti) OR (tumo?r?:ab,ti AND near3:ab,ti AND field?:ab,ti)

OR (tumor*:ab,ti AND treat*:ab,ti AND near5:ab,ti AND field?:ab,ti)) AND [embase]/lim

#8 #6 OR #7

#9 #5 AND #8

#10 #9 AND [2012-2019]/py

#11 #10 AND ([animal cell]/lim OR [animal experiment]/lim OR [animal model]/lim OR [animal tissue]/lim)

#12 #10 NOT #11

#13 #12 AND [embase]/lim

#14 #13 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim)

#15 #13 NOT #14

WOS

#1 TS=(glioblastom* or ((malignant or grade IV or high grade) and glioma*))

#2 TS=(leukem* or lymph*)

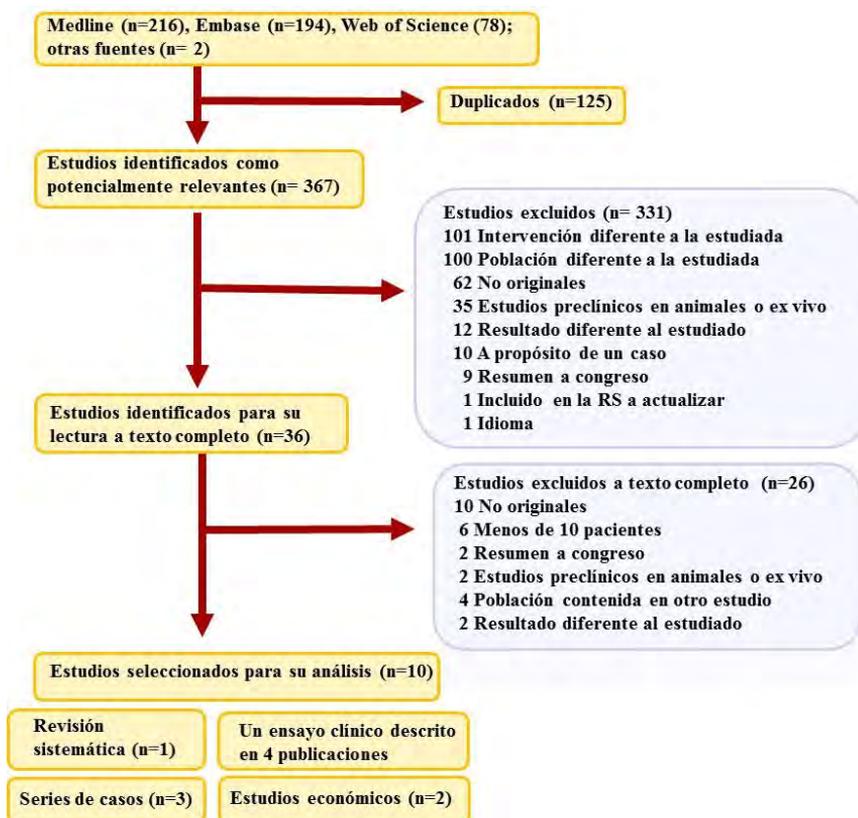
#3 #1 not #2

#4 TS= (electrostimulation or TTfield* of novottf or novo-ttf or optune* or (electr* near2field?) or (tumo?r? near3 field?) or (tumor* near5 (treat* near5 field?)))

#5 #3 and #4

#6 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=2012-2019

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas | |
|---|--|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO? | |
| Sí | |
| Opcional | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Población | <input checked="" type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento |
| <input checked="" type="checkbox"/> Intervención | <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Comparación | |
| <input type="checkbox"/> Resultados | |
| 2. ¿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 parcial | |
| Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente: | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Pregunta (s) de la revisión | <input type="checkbox"/> Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado: |
| <input checked="" type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda | <input type="checkbox"/> Un meta-análisis/plan de síntesis, si aplicara, y |
| <input checked="" type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión | <input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad |
| <input checked="" type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo | <input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del protocolo |
| 3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión? | |
| Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones: | |
| <input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo ECA, o | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo estudios no aleatorizados de intervención, o | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos | |

| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación | |
|---|---|
| 4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? | |
| Para sí parcial (TODO lo siguiente): | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación) | <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos |
| <input checked="" type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda | <input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios |
| <input checked="" type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma) | <input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio |
| | <input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese |
| | <input type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo |
| 5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado? | |
| Para sí, UNA de las siguientes: | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80 %), siendo el resto seleccionado por un solo revisor | <input type="checkbox"/> No |
| 6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado? | |
| Para sí, UNA de las siguientes: | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80 %), siendo el resto extraído por un solo revisor | <input type="checkbox"/> No |
| 7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? | |
| Para sí, (TODO lo siguiente): | |
| <input type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión | <input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante |
| | <input type="checkbox"/> Sí parcial |

| | |
|---|--|
| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación | |
| | <input checked="" type="checkbox"/> No |

| | |
|--|---|
| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación | |
| 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? | |
| Para sí, (TODO lo siguiente): | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Poblaciones | <input type="checkbox"/> Población en detalle |
| <input checked="" type="checkbox"/> Intervenciones | <input type="checkbox"/> Ámbito del estudio |
| <input type="checkbox"/> Comparadores | <input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento |
| <input checked="" type="checkbox"/> Resultados | <input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente) |
| <input type="checkbox"/> Diseños de investigación | |
| 9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión? | |
| Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) | |
| Para sí parcial debe haber valorado: | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input checked="" type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y | <input type="checkbox"/> Sí parcial |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas) | <input type="checkbox"/> No |
| Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA) | <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA |
| Para sí parcial debe haber valorado: | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y | <input type="checkbox"/> Sí parcial |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sesgo de selección | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA |
| 10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión? | |

| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación | |
|--|---|
| Para sí: | |
| <input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión | <input type="checkbox"/> Sí |
| Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue recogido por los autores del estudio, también califica | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación | |
| 11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? | |
| Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) | |
| Para sí: | |
| <input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Investigaron las causas de la heterogeneidad | <input type="checkbox"/> No meta-análisis |
| Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA) | |
| Para sí: | |
| <input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y | <input type="checkbox"/> No meta-análisis |
| <input type="checkbox"/> Recogieron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión | |
| 12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? | |
| Para sí: | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto | <input type="checkbox"/> No |

| | |
|---|---|
| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación | |
| | <input type="checkbox"/> No meta-análisis |
| 13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? | |
| Para sí: | |
| <input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| Herramienta AMSTAR-2 para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas. Continuación | |
| 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? | |
| Para sí: | |
| <input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión | <input checked="" type="checkbox"/> No |
| 15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores 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? | |
| Para sí: | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No meta-análisis |
| 16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión? | |
| Para sí: | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o | <input checked="" type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses | <input type="checkbox"/> No |

| Evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico según la herramienta Cochrane | | Riesgo de sesgo |
|--|---|------------------------|
| Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección) | Sistema de aleatorización central por internet y estratificado por extensión de la resección y estado de metilación MGMT | BAJO |
| Ocultación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección) | Aleatorización central por internet | BAJO |
| Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización) | No, aunque el resultado supervivencia es poco probable que se vea influido por el cegamiento El resultado calidad de vida puede verse influenciado por el no cegamiento de los participantes | INCIERTO |
| Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) | Sí | BAJO |
| Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) | Análisis por intención de tratar con < 10 % de pérdidas en el seguimiento | BAJO |
| Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación) | No | BAJO |
| Otros: financiación industria | Financiado por Novocure Ltd | ALTO |

