

## **INFORME DE POSICIONAMIENTO SOBRE EL DISPOSITIVO OPTUNE® PARA ADMINISTRAR TUMOR-TREATING FIELDS (TTFields) EN GLIOBLASTOMA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO**

El dispositivo Optune® permite la administración de campos eléctricos alternos (Tumor-Treating Fields en inglés, TTF) al cerebro, con lo que se consigue una reducción en la capacidad multiplicativa de las células tumorales. Es un dispositivo portátil compuesto por un generador de campo eléctrico, baterías portátiles y otros elementos para la carga eléctrica y el transporte.

En base a los resultados positivos del ensayo clínico EF-14, Optune®, en combinación con temozolomida, está indicado en glioblastomas de reciente diagnóstico tras completar el tratamiento con quimiorradioterapia. El tratamiento estaría indicado en todos los glioblastomas pues no hay biomarcador que seleccione una población concreta. En el ensayo clínico EF-14 Optune® mejoró la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global frente al grupo control de forma estadísticamente significativa.

La dosis consiste en la aplicación de campos eléctricos alternos con una frecuencia que se encuentra entre 100-300 kHz.

Optune tiene la aprobación de la FDA desde el año 2011 y recibió el marcado CE en 2015, con una última actualización en 2022, lo que prueba de que el dispositivo cumple plenamente con el nuevo Reglamento Europeo de Productos Sanitarios (MDR) en vigor desde 2021. Además, Optune® tiene la aprobación de financiación por el sistema sanitario público en los siguientes países: Alemania, Austria, Suiza, Italia, Francia, Suecia y Alemania. En otras regiones está aprobado en Israel, Japón y EEUU entre otros. Está en proceso de negociación para su financiación pública en Dinamarca y Reino Unido.

### **1. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME**

Diciembre de 2023

## 2. INTRODUCCIÓN

El glioblastoma es el tumor cerebral primario más frecuente (1), con una incidencia de 3-2-4.5 casos/100.000 habitantes/año (2), y que es un grado 4 histológico por definición (3). En España se diagnostican aproximadamente 1500 casos si tenemos en cuenta la población del país en 2022 (4).

Los gliomas son un tipo de tumor que se origina en las células gliales y su clasificación se ha modificado recientemente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de modo que los glioblastomas son todos de grado 4 y carecen, por definición, de la mutación IDH (2).

El tratamiento actual del glioblastoma consiste en resección tumoral máxima seguido de radioterapia concurrente con temozolomida (75 mg/m<sup>2</sup>/día), un agente alquilante oral, durante 6 semanas para después continuar con una fase secuencial de 6 ciclos de temolomida a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día X 5 días de cada 28 (5). Este tratamiento no ha evolucionado nada desde 2005, cuando se presentaron los resultados del ensayo clínico pivotal EORTC-NCIC 22981/26981 por R Stupp y colaboradores (6). En dicho estudio, el tratamiento con temozolomida (concurrente a la radioterapia y secuencial a la misma) mejoró la mediana de supervivencia global de 12 meses a 14 meses respecto a radioterapia sólo. En dicho ensayo, temozolomida también aumentó la supervivencia libre de progresión. Desde 2005 no se ha aprobado ningún nuevo tratamiento para glioblastoma y la supervivencia sigue siendo ahora muy pobre, de unos 14 meses de mediana, con una probabilidad de supervivencia los dos años de sólo el 26%. En caso de recidiva no hay ningún fármaco aprobado y los centros en España solicitan el uso compasivo con bevacizumab o bien prescriben lomustina, un agente alquilante que no se comercializa en el país. Ni bevacizumab ni lomustina consiguen una supervivencia libre de progresión mayor del 15% a los 6 meses (5).

Desde 2005 se han realizado múltiples ensayos clínicos en glioblastoma, con inmunoterapia, terapias dirigidas, nuevas quimioterapias y también antiangiogénicos, sin que ninguna estrategia haya conseguido mejorar los resultados del esquema Stupp con radioterapia y temozolomida (5). Excepto un porcentaje muy pequeño de glioblastomas con mutación en NTRK o BRAF, aproximadamente el 2% de estos tumores, no hay biomarcadores que permitan un tratamiento selectivo y más efectivo que temozolomida. Aquellos pacientes con mutaciones de NTRK y BRAF tienen un franco beneficio al recibir tratamiento con inhibidores selectivos de NTRK o BRAF respectivamente (5).

En el glioblastoma, además del mal pronóstico vital, los pacientes frecuentemente sufren problemas neurológicos graves que hacen que su calidad de vida sea pobre (7,8). La progresión de la enfermedad significa un mayor deterioro de su capacidad funcional y calidad de vida (8).

Debido al mal pronóstico de la enfermedad, se necesitan tratamientos que mejoren la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión tras la cirugía. En este sentido, Optune®, el tratamiento con campos eléctricos alternos (TTF), ha sido la primera intervención terapéutica que ha mejorado tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global en glioblastomas desde 2005.

### 3. EFICACIA

La eficacia de Optune®, en combinación con temozolomida en glioblastoma de reciente diagnóstico, quedó establecida en el ensayo clínico pivotal, de registro, EF-14 que fue un ensayo fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, internacional con dos ramas: temozolomida secuencial en monoterapia (150-200 mg/m<sup>2</sup>/día X 5 días de cada 28 días) Vs temozolomida secuencial a las mismas dosis junto al dispositivo (9). El resultado se publicó en 2015 por Stupp y colaboradores en la revista JAMA y desde entonces su uso se ha expandido en EEUU, Israel, Suiza, Japón y la UE.

En el ensayo EF-14 se incluyeron 695 pacientes en EEUU, Canadá, UE, Israel y Corea del Sur. En España participaron 9 centros en el reclutamiento. La aleatorización fue 2:1 hacia el brazo experimental. La población diana fueron pacientes con glioblastoma diagnosticados mediante biopsia o resección y que hubiesen completado el tratamiento de quimiorradioterapia concurrente (6 semanas, 60 Gy de radioterapia concurrente con temozolomida a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/día) sin progresión de la enfermedad. El tratamiento comenzaba entre 4 y 7 semanas después del fin de la radioterapia.

Los criterios de inclusión fueron bastante similares a los de otros ensayos de glioblastoma de primera línea y no se excluyeron a los pacientes ancianos. Se excluyeron los pacientes menores de edad, aquellos que habían progresado durante la radioterapia y los que tenían un KPS de 60 o menos, así como aquellos que no tuviesen parámetros analíticos adecuados para tolerar temozolomida. Estos criterios de inclusión y exclusión son bastante similares a otros ensayos en glioblastoma y representan bien a la población diana que se atiende en las consultas de Oncología.

Los pacientes en tratamiento con Optune® recibieron instrucciones del uso del dispositivo, no sólo del equipo médico, sino también del grupo de soporte que acudía a domicilio de cada paciente. La disposición en el cráneo de los arrays de Optune® se realizaban según las imágenes de RM remitidas al promotor. La colocación del array requería que el pelo estuviera completamente rasurado y el equipo de soporte de Optune facilitaba la colocación del dispositivo en domicilio. Se realizó un registro electrónico de la adherencia a Optune.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y las variables secundarias fueron: Supervivencia Global (SG), calidad de vida, cambios en el Minimental y en la escala de Karnofsky -KPS-).

Los pacientes incluidos en el ensayo representan bien la población de gliomas y estuvo bien balanceada entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 56 años en la rama experimental y 57 años en la control, en ambos grupos se incluyeron un 20% de pacientes con 65 años o más. El índice KPS basal fue de 90 y 100 en el 66% en ambos grupos de tratamiento. En cuanto al sexo, el 70% fueron hombres en ambos grupos.

MGMT es un factor predictivo de respuesta a temozolomida, con mejor pronóstico en aquellos pacientes con metilación del promotor del gen MGMT, y en el presente estudio se incluyeron un 36% de enfermos con metilación del promotor de dicho gen en el grupo experimental y un 42% de pacientes con metilación en los del grupo control. No existía un biomarcador que permitiese seleccionar a una

población con glioblastoma que pudiese tener mejor resultado, por lo que no se utilizó selección molecular de la población del estudio.

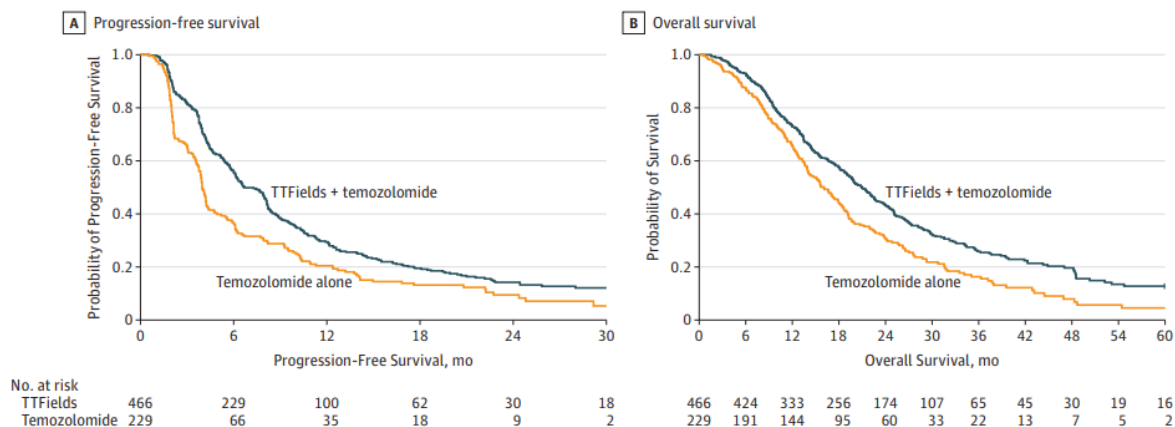
Tras una mediana de seguimiento adecuada para glioblastoma, 40 meses, y un seguimiento mínimo de 24 meses, se encontró que la supervivencia libre de progresión fue de 6.7 meses (IC al 95% entre 6.1 y 6.8) para los pacientes tratados con TMZ y TTF y de sólo 4 meses (IC al 95% entre 3.8 y 4.4 meses) para aquellos tratados sólo con TMZ, con un HR de 0.63 (IC 95% de 0.52 a 0.76;  $p < 0.0001$ ). En la **figura 1** se muestran las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) de ambos brazos de tratamiento.

La supervivencia global (SG) también mejoró de forma clínica y estadísticamente significativa. La mediana pasó de 16 meses (IC al 95%: 14-18) sólo con temozolomida a 20.9 meses con TMZ y TTF (IC 95%: 19,3-22,7) con un HR del 0.63 (IC 95%: 0.53-0.76;  $p < 0.001$ ). En la Figura 1 se muestran las curvas de Kaplan-Meier con la SG de ambos brazos de tratamiento.

La tasa de supervivencia a los 2 años y a los 5 años mejoró de forma significativa con TTF, pasó del 31% en el grupo de monoterapia al 43% en el grupo con TMZ + TTF a los 2 años ( $p < 0.001$ ). A los 5 años la mejor fue del 5% al 13%, también de forma estadísticamente significativa ( $p = 0.004$ ).

La tasa de supervivencia libre de progresión a 6 meses pasó del 37% con temozolomida al 56% con TMZ+TTF, también de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (izquierda) y supervivencia global (derecha) en el análisis final de la población por intención de tratar del ensayo clínico EF-14 (9)**



En un análisis *a posteriori* TMZ+TTF mejoró la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de su edad, sexo, KPS, estado de metilación del MGMT, región geográfica o extensión de la resección (10).

También *a posteriori* se ha analizado el efecto del tiempo de uso de Optune® en la SLP y en la SG a partir de la información del EC EF-14: Los pacientes con un

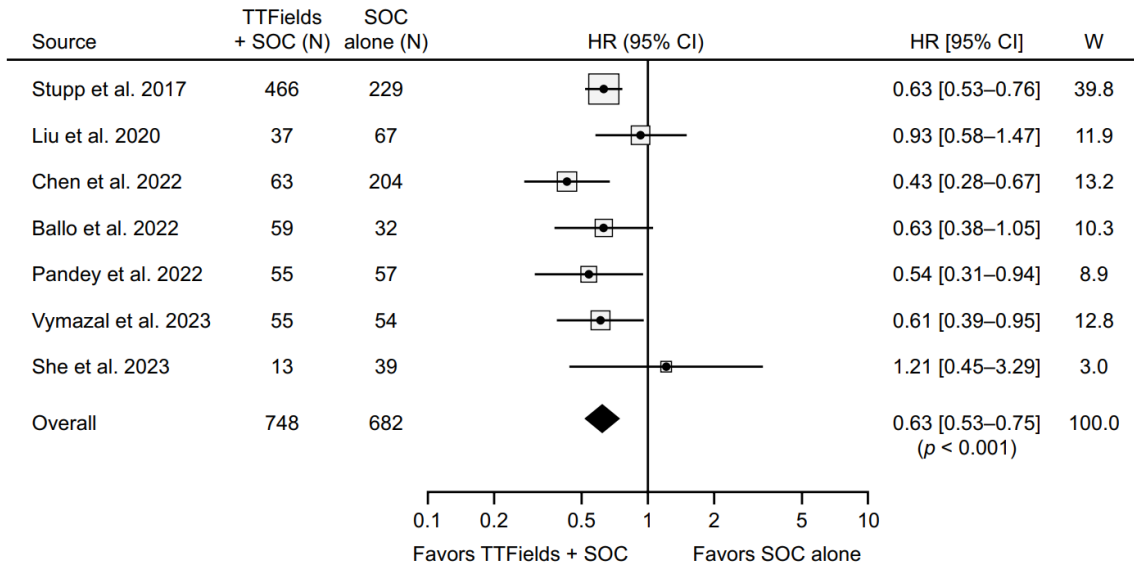
porcentaje de uso >90% mostraron beneficios máximos de supervivencia con una tasa de supervivencia a 5 años del 29%, una mediana de SLP de 8.9 meses y una SG de 24.9 meses, datos muy significativos clínicamente (11).

En cuanto a calidad de vida, los análisis realizados a partir de los datos recogidos en el EC EF-14 muestran que la calidad de vida se mantuvo en todas las áreas a pesar del uso de Optune excepto en la variable picor cutáneo. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al estudio cognitivo (Minimental) o el KPS a lo largo del tratamiento (9).

En una revisión sistemática de la literatura recientemente publicada se identificaron 11 estudios fase III en glioblastoma de reciente diagnóstico (12). Entre todos estos estudios sólo 2 ensayos clínicos fase III mostraron un beneficio en la supervivencia global en pacientes con glioblastoma: El ensayo de Stupp con temozolomida que ha marcado el estándar de tratamiento desde 2005 (6), y el ensayo clínico EF-14 con TTF (9).

Además del ensayo pivotal EF-14, se tienen datos significativos a partir de estudios en la vida real. Ballo MT y colaboradores publicaron una revisión sistemática de la literatura con estudios que evaluaron la supervivencia global en glioblastomas tratados con TTF (13). De las más de 1000 publicaciones identificadas, 9 estudios se realizaron en pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico y fueron tratados con el estándar, el esquema de Stupp, más TTF. Además del ensayo EF-14, identificaron 8 estudios de cohortes retrospectivas, 2 de ellos comparativos. El metaanálisis de los estudios comparativos mostró una mejora significativa en la SG cuando se utilizó TTF+Temozolomida frente a TMZ en monoterapia, con una HR 0,63 (IC 95%: 0.53-0.75;  $p < 0.001$ ). Entre los estudios de vida real posteriores a la aprobación de los TTF, la mediana de SG combinada fue de 22.6 meses (IC del 95%: 17.6-41.2) para los pacientes con dicho tratamiento y de 17.4 meses (IC del 95%: 14.4-21.6) para los que no recibieron TTF. Estas cifras de datos de la vida real son similares a las obtenidas en el ensayo clínico EF-14. En los estudios donde se pudieron obtener datos sobre el tiempo de uso del dispositivo (N = 1.015), un uso del dispositivo de más del 75% se asoció a una supervivencia más prolongada. En la **figura 2** se muestran los resultados de los estudios con TTF-TMZ en glioblastoma (tomada de 13). También existe una comunicación reciente sobre la seguridad de los TTF a partir de datos de la vida real que se comentará en siguiente apartado (14)

**Figura 2.** Metaanálisis de Ballo y colaboradores (13). Análisis de efectos combinados de la SG para pacientes con Glioblastoma de reciente diagnóstico tratados con TTF +RT-TMZ vs RT+TMZ.



Como resumen de la eficacia de los TTF en el tratamiento de los glioblastomas se puede asegurar que existen ensayos clínicos comparativos, fase III, que demuestran la superioridad de este tratamiento sobre el estándar en cuanto a dos objetivos relevantes en oncología, supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Los estudios muestran también capacidad para conservar la calidad de vida y las fuentes secundarias, con análisis del uso de los TTF en la vida real, muestran resultados cercanos a los del estudio de registro (EF-14). El diseño del estudio EF-14 es correcto para demostrar si el tratamiento con TTF aporta un beneficio y, además, en los estudios a posteriori se ha encontrado un claro efecto dosis-respuesta, que añade plausibilidad biológica al mecanismo de acción del dispositivo. Por otro lado, la mejora en la supervivencia se apreció en todos los subgrupos de pacientes. La crítica que se le puede hacer al estudio de registro es que no fue un ensayo doble ciego donde el grupo control no tenía colocado el dispositivo apagado. Sin embargo, técnicamente no era posible llevar a cabo un estudio donde 1/3 de los pacientes llevaran un dispositivo colocado sobre el cuero cabelludo que no generase los campos electromagnéticos. Otra crítica es que no se han realizado estudios de biomarcadores para encontrar un grupo con mayores posibilidades de respuesta pero, debido a lo novedoso de la tecnología TTF, no hay hipótesis aún sobre factores del tumor que lleven a una selección de los pacientes a tratar.

#### 4. SEGURIDAD

En el ensayo clínico EF-14 todos los pacientes incluidos tuvieron evaluación de seguridad durante el tiempo de tratamiento y en el periodo de observación posterior. Los efectos de los TTFIELDS son específicos de las células en mitosis y los datos disponibles sugieren que Optune® no afecta a las células que no se están dividiendo (15). Los TTFIELDS no parecen dañar las células no mitóticas, ya que las proteínas tubulina y septina altamente cargadas, a las que se dirigen los TTFIELDS, no se ensamblan cuando una célula no está en mitosis (16).

Los TTFIELDS se administran de manera localizada en la zona del tumor en lugar de administrarse sistémicamente por todo el cuerpo. Como resultado, las partes del cuerpo que no están cubiertas por los TTFIELDS no se afectan (17).

Las intensidades de los campos eléctricos dentro de los tejidos son muy pequeñas y no provocan ningún aumento significativo de la temperatura tisular. Además, se ha demostrado que el efecto antimitótico de Optune® es específico de las células con mitosis aceleradas, como las tumorales (15).

No se ha descrito ninguna toxicidad acumulativa que limite la dosis con los TTFIELDS y es improbable que, por su mecanismo de acción básico, provoque un efecto tóxico acumulativo (9,17,18).

En el ensayo clínico EF-14, la adición de TTFIELDS al tratamiento con TMZ en pacientes con GBM no se asoció a un aumento significativo de acontecimientos adversos (AAs) sistémicos en comparación con TMZ en monoterapia (48% frente a 44% respectivamente,  $p=0,58$ ), con una incidencia global, distribución y gravedad de los efectos secundarios similares entre los grupos (Tabla 1) (10).

**Tabla 1.** Acontecimientos adversos grados 3-4 con incidencia >5% en cualquier rama de tratamiento

AAs grado 3-4	N (%) de pacientes	
	TTFIELDS +TMZ (n=456)	TMZ (n=229)
≥1 AA	218 (48)	94 (44)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	59 (13)	23 (11)
Trombocitopenia	39 (9)	11 (5)
Trastornos gastrointestinales	23 (5)	8 (4)
Astenia, fatiga y trastornos de la marcha	42 (9)	13 (6)
Infecciones	32 (7)	10 (5)
Lesiones, intoxicaciones y otras complicaciones (caídas y reacción en el lugar del dispositivo médico)	24 (5)	7 (3)
Trastornos del metabolismo y la nutrición (anorexia, deshidratación e hiperglucemia)	16 (4)	10 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	21 (5)	9 (4)
Trastornos del sistema nervioso	109 (24)	43 (10)
Convulsiones	26 (6)	13 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (embolia pulmonar, disnea y neumonía por aspiración)	24 (5)	11 (5)

Debido al retraso en la progresión de la patología observada en el grupo de TTF+TMZ, los pacientes fueron tratados con TMZ durante más tiempo que los que

recibieron sólo TMZ, lo que condujo a una incidencia más alta, no significativa, de algunos AAs. Estas diferencias se anularon cuando la incidencia de AA se normalizó en función de la duración del tratamiento, excepto en el caso de los efectos cutáneos localizados. Se observó irritación cutánea de leve a moderada en el 52% de los pacientes y afectación cutánea de grado 3 en el 2% de los pacientes que recibieron TTFields más TMZ (10).

La evidencia a partir de estudios de la vida real son similares a los encontrados en el ensayo clínico EF-14. De esta manera, en otro estudio, presentado el año 2023 en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (14), se recopiló datos de seguridad no solicitados de actividades de rutina de post-comercialización para pacientes (N = 25.898) con neoplasias malignas del SNC tratados con terapia TTF en América del Norte, Europa, Medio Oriente y África y Japón, entre octubre de 2011 y marzo de 2022. Los AAs se estratificaron por diagnóstico, edad y sexo y categorizado usando MedDRA versión 25,1. Este análisis representa el mayor conjunto de datos de uso de la terapia TTFields hasta la fecha.

Los resultados del análisis de los datos de estos más de 25.000 pacientes (68% con GBM de reciente diagnóstico y 26% con GBM en situación de recidiva) arrojan que el AA más común relacionado con el dispositivo fue la reacción cutánea (43% de los pacientes en general). No hubo grandes diferencias en la aparición de este AA entre los grupos pediátricos, adultos y ancianos (39%, 42% y 45%, respectivamente), o entre hombres y mujeres (41% y 46%, respectivamente). La incidencia de las reacciones cutáneas relacionadas con el dispositivo fue mayor en GBM de reciente diagnóstico que en GBM recurrente (46% frente a 34%, respectivamente), en línea con informes anteriores y asociado también a mayor tiempo de uso del dispositivo en los glioblastomas de reciente diagnóstico. Sólo 405 (2%) de los pacientes en general informaron un AA relacionado con el tratamiento que disminuyera su calidad de vida. Al igual que en los estudios de fase 3, no hubo AAs sistémicos relacionados con el tratamiento.

Las conclusiones a la que llegaron los autores de este poster, es que la terapia TTFields demostró un perfil de seguridad tolerable en pacientes con neoplasias malignas del SNC, sin nuevos hallazgos de seguridad. En línea con la práctica clínica y los datos de los ensayos clínicos, la mayoría de los AAs fueron eventos cutáneos localizados y no graves, consistentes entre los grupos de edad. Por lo general, estos eventos se pueden controlar fácilmente mediante profilaxis y terapias tópicas, junto con la optimización de las técnicas del cuidador. Es importante destacar que no se detectaron AAs sistémicos relacionados con la terapia TTFields.

## **5. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO**

Optune® es el uno de los únicos desarrollos clínicos que ha demostrado mejorar los resultados en salud versus el actual estándar de tratamiento en pacientes con glioblastoma desde 2005. De este modo, las guías SEOM-GEINO publicadas en agosto del 2023 (5). Dichas guías reconocen el valor clínico de Optune®, otorgando a los TTF una recomendación positiva de uso (Grado I) en base al



máximo nivel de evidencia (Nivel A), como opción de tratamiento de primera línea para pacientes con GBM IDH-wildtype el algoritmo presentado en las guías.

Las asociaciones de pacientes relacionadas de manera directa con patologías oncológicas (Grupo Español de Pacientes Con Cáncer (GEPAC), la Asociación de Afectados por Tumores Cerebrales en España (ASATE) y la Asociación de liobTumores Cerebrales (ASTUCE), como la Academia Europea de Pacientes de España (EUPATI España)) han manifestado su interés en poder contar con Optune® para el tratamiento de los pacientes con GG4nd. Reconocen la innovación y la mejora en los resultados en salud que puede aportar Optune® a pacientes que actualmente cuentan con limitadas opciones terapéuticas.

De esta manera, Optune® es un nuevo tratamiento contra el cáncer, consistente en un dispositivo que aplica campos eléctricos alternantes, que mejora de manera significativa la supervivencia global de los enfermos con un tumor, el glioblastoma, cuyo tratamiento actual es muy poco eficaz. El tratamiento no añade toxicidad al tratamiento con temozolomida aunque requiere su utilización continua, lo que puede llevar a una modificación de la imagen corporal. El impacto psicológico del dispositivo es difícil de evaluar pero entre los pacientes que aceptaron participar en el ensayo EF-14 la calidad de vida (incluyendo parámetros de interacción social) no se vio afectada por el dispositivo.

Optune tiene la aprobación de la FDA desde el año 2011 y recibió el marcado CE en 2015, con una última actualización en 2022, lo que prueba de que el dispositivo cumple plenamente con el nuevo Reglamento Europeo de Productos Sanitarios (MDR) en vigor desde 2021. El tratamiento tiene financiación en el sistema sanitario público de la mayoría de los países de nuestro entorno (Alemania, Suiza, Francia, Austria, Suecia) y su uso se ha generalizado en el tratamiento del glioblastoma al estar los TTF en las guías clínicas del tratamiento de los glioblastomas.

## **6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**

Optune®, añadido a temozolomida, mejora la supervivencia global de los enfermos con glioblastoma de reciente diagnóstico al pasar la mediana de 16 a 20.9 meses de forma estadísticamente significativa, pero lo más importante es que la probabilidad de supervivencia a 2 años pasó del 31% al 43% y a los 5 años la probabilidad pasó del 5% al 13%. Este beneficio en supervivencia global es clínicamente relevante sin efectos adversos importantes.

También es importante reseñar que Optune® mejora la supervivencia, tanto global como libre de progresión, en todos los subtipos de paciente. El efecto es independiente de la edad, extensión de la cirugía, situación funcional, sexo, o grado de metilación del promotor del gen MGMT.

Se propone indicar Optune®, en combinación con temozolomida, en los pacientes con glioblastoma de reciente diagnóstico que han completado el tratamiento con quimiorradioterapia.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol.* 2023 Oct 4;25(Supplement\_4):iv1-iv99. doi: 10.1093/neuonc/noad149. PMID: 37793125; PMCID: PMC10550277.
- 2.- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-51
- 3.- Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncology.* 2017;18(8):1022-39
- 4.- Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras de Población (CP) a 1 de julio de 2022. Estadística de Migraciones (EM). Primer semestre de 2022 [Internet]. 2022. Available from: [https://www.ine.es/prensa/cp\\_j2022\\_p.pdf](https://www.ine.es/prensa/cp_j2022_p.pdf)
- 5.- Segura PP, Quintela NV, García MM, Del Barco Berrón S, Sarrió RG, Gómez JG, Castaño AG, Martín LMN, Rubio OG, Losada EP. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023 Sep;25(9):2634-46.
- 6.- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96. doi: 10.1056/NEJMoa043330. PMID: 15758009.
- 7.- Giovagnoli AR, Meneses RF, Silvani A, Milanese I, Fariselli L, Salmaggi A, et al. Quality of life and brain tumors: what beyond the clinical burden? *J Neurol.* 2014 May;261(5):894–904
- 8.- Dirven L, Aaronson NK, Heimans JJ, Taphoorn MJB. Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chin J Cancer.* 2014 Jan;33(1):40–5.
- 9.- Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Dec;314(23):2535–43
- 10.- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(23):2306–16
- 11.- 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 Jan;141(2):467–73.
- 12.- Oster C, Schmidt T, Agkatsev S, Lazaridis L, Kleinschnitz C, Sure U, Scheffler B, Kebir S, Glas M. Are we providing best available care to newly diagnosed glioblastoma patients? - Systematic review of phase III trials in newly diagnosed glioblastoma 2005-2022, *Neuro-Oncology Advances*, 2023; Disponible en: <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad105>
- 13.- Ballo MT, Conlon P, Lavy-Shahaf G, Kinzel A, Vymazal J, Rulseh AM. Association of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy with survival in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2023 Aug;164(1):1-9

**14.-** Mrugala M, Shi W, Iwamoto F, Lukas RV, Palmer JD, Suh JH, Glas M. Post-marketing surveillance safety analysis of patients with CNS malignancies treated with tumor treating fields (TTFields) therapy between 2011–2022. *J Clin Oncol* 2023 41:16\_suppl, 2049-2049

**15.-** Gutin PH, Wong ET. Noninvasive application of alternating electric fields in glioblastoma: a fourth cancer treatment modality. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2012;126–31.

**16.-** Novocure Inc. S-1 Securities Prospectus. 2015

**17.-** Voloshin T, Schneiderman RS, Volodin A, Shamir RR, Kaynan N, Zeevi E, et al. Tumor Treating Fields (TTFields) Hinder Cancer Cell Motility through Regulation of Microtubule and Actin Dynamics. *Cancers (Basel).* 2020 Oct;12(10):3016.

**18.-** Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, Kew Y, Cavaliere R, Villano JL, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100ATM system for glioblastoma: The patient registry dataset (PRiDe). *Semin Oncol [Internet].* 2014;41(S6):S4–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.09.010>

## **8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Consultoría de Novocure ® y Speakers Bureau de dicha compañía.