



ORIGINAL
ARTICLE

Analisi di costo-efficacia del trattamento con TTFields in combinazione con temozolomide rispetto alla sola terapia con temozolomide nei soggetti con glioma di grado 4 in Italia

Ippazio Cosimo Antonazzo^{1,2}, Paolo Angelo Cortesi^{1,2}, Antonio Silvani³,
Pietro Ferrara^{1,2}, Giorgia Gribaudo¹, Lorenzo Losa¹, Lorenzo Giovanni Mantovani^{1,2}

¹ Centro Studi Dipartimentale sulla Sanità Pubblica (CESP), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza, Italia

² Laboratorio di Sanità Pubblica, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

³ Struttura complessa di Neuro-oncologia Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Grade 4 glioma is among the most aggressive forms of central nervous system tumors, posing a substantial clinical, humanistic, and economic burden on patients, caregivers, and society. Recent clinical and observational studies have demonstrated the efficacy and safety of Tumor Treating Fields (TTFields), in combination with temozolomide (TMZ), as a treatment option for patients with grade 4 glioma (TTFields-TMZ). However, this therapeutic strategy is not currently reimbursed in Italy. This treatment is currently reimbursed by the Regional Health Services/Health local authorities on a case-by-case basis, leading to inconsistent access nationwide. Therefore, the objective of this study was to assess the cost-effectiveness of TTFields-TMZ compared to TMZ monotherapy.

METHODS: A partitioned survival model was developed from the perspective of the Italian National Healthcare Service (NHS), adopting a lifetime time horizon. The model estimated total costs, life years (LYs), quality-adjusted life years (QALYs), and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Demographic and clinical characteristics of the simulated cohort were primarily derived from the pivotal EF-14 trial. Other model parameters (e.g., adverse event rates, survival probabilities, utility values) were obtained from the EF-14 trial and supplemented by literature review. Treatment costs, as well as those related to adverse event management and disease progression, were calculated based on Italian national and regional reimbursement tariffs. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis (PSA) were performed to evaluate the impact of parameter uncertainty.

RESULTS: TTFields-TMZ was associated with an overall cost of €186,386, compared to €40,743 for TMZ monotherapy. TTFields-TMZ yielded 3.82 LYs and 2.99 QALYs, whereas TMZ monotherapy yielded 2.12 LYs and 1.65 QALYs. This resulted in an ICER of €83,221 per LY gained and €109,026 per QALY gained. Sensitivity analyses confirmed the robustness of the base-case findings.

CONCLUSIONS: The findings align with the QALY threshold typically applied by international Health Technology Assessment (HTA) bodies for rare disease treatment and offer robust evidence to inform healthcare decision-makers regarding the adoption of TTFields-TMZ for patients with grade 4 glioma, thereby supporting the efficient allocation of healthcare resources.

Keywords

Grade 4 glioma; TTFields; Temozolomide; Italy; Cost-efficacy

INTRODUZIONE

Il glioma di grado 4 rappresenta la neoplasia cerebrale primaria più aggressiva tra i diversi tipi di tumori cerebrali negli adulti. Pur essendo il tumore maligno primitivo più frequente del Sistema Nervoso Centrale, rappresentando circa il 58% di tutti i gliomi, il glioma di grado 4 è classificato come una patologia rara (malattia orfana), con un'incidenza stimata di circa 3-4 nuovi casi per 100.000 abitanti per anno. L'età mediana alla diagnosi è di 65 anni negli uomini

Corresponding author

Ippazio Cosimo Antonazzo
ippazio.antonazzo@unimib.it

Received 31 July 2025

Accepted 25 September 2025

Published 10 October 2025



e 67 nelle donne, con un picco di incidenza tra i 75 e i 79 anni (24,3 per 100.000 uomini e 18,4 per 100.000 donne) [1,2].

Il glioma di grado 4 presenta una prognosi fortemente sfavorevole, a causa dell'elevata aggressività locale, dell'elevato tasso di recidiva e della mortalità precoce: la maggior parte dei pazienti decede entro due anni dalla diagnosi. Il trattamento standard prevede una resezione chirurgica del tumore seguita da radio-chemioterapia [3]. Tale approccio consente una sopravvivenza mediana di circa 15 mesi e una sopravvivenza a 5 anni pari al 5% [3].

Diversi studi clinici hanno evidenziato che l'entità della resezione tumorale (volume rimosso rispetto al volume totale) è un fattore prognostico rilevante, correlato sia alla sopravvivenza globale sia al tempo alla recidiva. Inoltre, l'intervento chirurgico influenza significativamente la tollerabilità e l'efficacia delle terapie adiuvanti (radioterapia e chemioterapia) [2,4-6]. Attualmente, il trattamento standard include chirurgia seguita da radioterapia e somministrazione concomitante e adiuvante di temozolomide (TMZ), in quanto tale combinazione si è dimostrata in grado di migliorare l'outcome di sopravvivenza [3,7].

Oltre all'impatto clinico, il glioma di grado 4 determina conseguenze significative sul piano umanistico per i pazienti e le loro famiglie. I deficit neurologici, gli effetti collaterali delle terapie e lo stato psicologico (ansia, depressione) contribuiscono a compromettere la qualità di vita dei pazienti [8-10]. In questo contesto, l'81% dei pazienti considera la qualità di vita un elemento fondamentale nella scelta terapeutica, in alcuni casi anche più rilevante della sopravvivenza stessa [11]. La comparsa di recidive rappresenta un ulteriore fattore di deterioramento della qualità di vita [12].

Tale patologia non ha un impatto solo clinico e umanistico, ma anche economico. Il carico economico associato al glioma di grado 4 è elevato in quanto il percorso diagnostico-terapeutico è associato a costi ingenti. Si stima che il costo medio per la resezione chirurgica e le terapie successive ammonti a circa 62.000 dollari, a fronte di una sopravvivenza mediana di 16,3 mesi dalla diagnosi [13,14]. A questi si sommano i costi indiretti legati alla perdita di produttività di pazienti e caregiver [15]. In Europa, è stato stimato che, a causa della morte prematura dei pazienti, la perdita di produttività sia pari a circa €428.449 per paziente [16].

Alla luce di ciò, l'introduzione di nuove opzioni terapeutiche, sia farmacologiche che non farmacologiche, rappresenta un importante progresso nella gestione del glioma di grado 4 e nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Recenti evidenze hanno dimostrato che il trattamento mediante campi elettrici antimitotici (*Tumor Treating Fields*, TTFields) è associato a un miglioramento della prognosi nei pazienti con glioma di grado 4. I TTFields sono campi elettrici alternati a bassa intensità e frequenza intermedia che interferiscono con la divisione cellulare delle cellule neoplastiche lasciando inalterate le cellule sane dell'individuo. L'erogazione di TTFields avviene tramite il dispositivo Optune Gio® (Novocure GmbH, Baar, Switzerland), che utilizza quattro array di elettrodi posizionati sulla superficie cranica del paziente per fornire campi a 200 kHz con intensità di 1-3 V/cm [17,18].

Il trattamento con TTFields è indicato come terapia aggiuntiva a TMZ, con l'obiettivo di potenziarne l'efficacia nei pazienti affetti da glioma di grado 4 [19,20]. Il profilo beneficio-rischio di questo approccio è stato dimostrato nello studio randomizzato, multicentrico di fase III EF-14 [19,20]. In tale studio, l'aggiunta di TTFields a TMZ ha determinato un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS mediana: 6,7 mesi; IC95%: 6,1-8,1) rispetto al braccio con TMZ in monoterapia (4,0 mesi; IC95%: 3,8-4,4), con un hazard ratio (HR) pari a 0,63 (IC95%: 0,52-0,76). Anche la sopravvivenza globale (OS) è risultata significativamente superiore nel braccio TTFields-TMZ (20,9 mesi; IC95%: 19,3-22,7) rispetto al controllo (16,0 mesi; IC95%: 14,0-18,4), con HR pari a 0,63 (IC95%: 0,53-0,76) [19,20]. La sopravvivenza a 2 anni era pari al 43% nel braccio sperimentale rispetto al 31% nel gruppo di controllo, mentre quello a 5 anni è stato del 13% contro il 5%. Il beneficio clinico associato al dispositivo si è dimostrato indipendente dai fattori prognostici analizzati, come lo stato di metilazione delle cellule tumorali, l'età e il livello di resezione chirurgica post-intervento [19,20]. Tali evidenze sono state confermate anche da due studi post-marketing e da una recente meta-analisi [21-23].

Nonostante le evidenze a supporto dell'efficacia e della sicurezza del dispositivo Optune Gio®, a oggi il trattamento è rimborsato dai Servizi Sanitari Regionali (SSR)/Autorità Sanitarie Locali (es, ASL, ATS, etc) italiane previa richiesta per singolo caso. Ciò determina un accesso non uniforme sul territorio nazionale, con il rischio di generare disuguaglianze nell'utilizzo della tecnologia nella popolazione italiana. Per ottenere una valutazione e rimborsabilità non più su base locale ma a livello nazionale, in Italia esistono enti proposti alla valutazione delle tecnologie sanitarie (di *Health Technology Assessment*, HTA) che presentano

processi articolati e basati su normative nazionali e integrazioni con iniziative internazionali. Nello specifico, il programma Nazionale HTA dei dispositivi Medici (PNHTA-DM) 2023-2025 rappresenta il pilastro operativo per la valutazione dei dispositivi medici e diagnostici [24,25]. La governance del sistema è affidata alla Cabina di Regia HTA, coordinata dal Ministero della Salute, in collaborazione con l'Agenzia Nazionale per i servizi Sanitari Regionali (AGENAS) quale organo tecnico-scientifico, con il compito di definire le priorità sanitarie e formulare raccomandazioni sull'uso dei dispositivi medici nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Questo quadro regolatorio e istituzionale costituisce il riferimento imprescindibile per la valutazione dell'introduzione di nuove tecnologie. In tali valutazioni, le analisi economico-sanitarie rappresentano uno dei domini fondamentali per determinare la rimborsabilità della tecnologia. Per tale motivo, è stata condotta un'analisi di costo-efficacia con l'obiettivo di valutarne l'impatto economico e clinico nel contesto del SSN italiano.

METODI

Descrizione del modello

La presente valutazione di costo-efficacia è stata eseguita utilizzando il modello descritto nel lavoro di Guzauskas e colleghi [26]. Di seguito se ne fornisce una breve descrizione (per maggiori dettagli, si rimanda alla pubblicazione originale [26]).

Il modello impiegato è stato un *partitioned survival model*, tipicamente utilizzato nelle analisi di costo-efficacia in ambito oncologico. Il modello prevedeva tre stati di salute tra i quali i pazienti potevano transitare: 1) stato libero da progressione della malattia (*progression-free*), 2) stato con progressione della malattia (*disease progression*) e 3) morte (Figura 1) [26]. Il modello simulava una popolazione con caratteristiche sovrapponibili a quelle incluse nel trial clinico EF-14, integrando dati relativi a: costo dei trattamenti e gestione della patologia, costo di gestione degli eventi avversi, efficacia dei trattamenti e qualità di vita. L'obiettivo era stimare i costi, gli anni di vita (*Life Years*, LY) e gli anni di vita aggiustati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years*, QALY) associati ai due trattamenti comparati: TTFelds in combinazione con TMZ vs. TMZ in monoterapia. Nella simulazione è stato applicato un tasso di sconto del 3%.

Popolazione simulata

Nel modello è stata simulata una popolazione che rispecchiasse le stesse caratteristiche demografiche della popolazione inclusa nel trial EF-14. Pertanto i soggetti inclusi nel modello avevano un'età media di 56 anni affetta da glioma di grado 4 [19,20].

Stati del modello

Nel modello i dati derivanti dallo studio clinico EF-14 sono stati combinati con i dati epidemiologici per stimare l'OS e la PFS [19,26]. Nel modello è stato utilizzato un approccio suddiviso in 3 fasi: 1) i dati derivati dallo studio EF-14 sono stati utilizzati per stimare l'OS e la PFS fino al quinto anno, 2) le probabilità condizionate a lungo termine tratte dalla letteratura sono state utilizzate per stimare l'OS e la PFS fino al quindicesimo anno di vita ed infine 3) la mortalità di base della popolazione per i pazienti sopravvissuti oltre al quindicesimo anno di vita. Per la stima di tali parametri sono state utilizzate i dati derivati dalle curve di Kaplan-Meier dello studio EF-14 e le probabilità di sopravvivenza condizionata a lungo termine di Porter e colleghi [19,20,26].

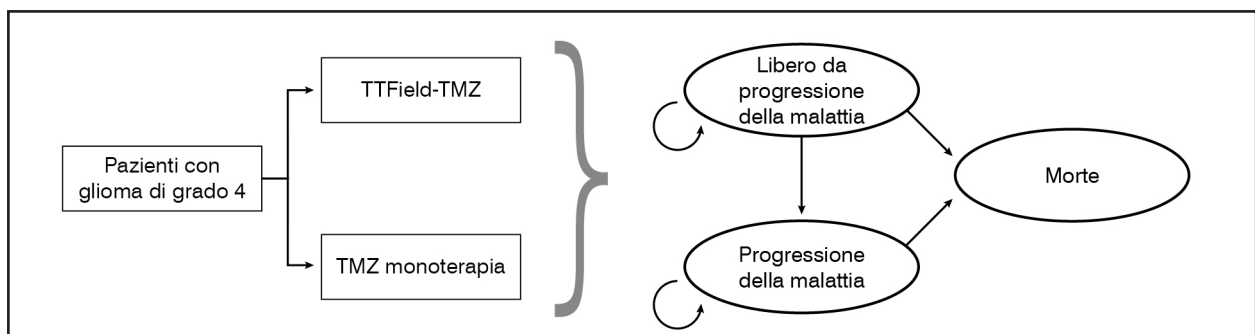


Figura 1. Struttura del modello
TMZ: temozolomide

Analogamente, per stimare la PFS nell'intero periodo simulato sono stati utilizzati i dati derivati dallo studio EF-14 e successivamente è stata utilizzata una funzione parametrica per estrapolare la PFS a lungo termine. Tale metodica si è resa necessaria a causa della mancanza di dati epidemiologici sulla PFS [19,20,26].

Strategie di trattamento considerate nel modello

Nel modello sono state confrontate due strategie di trattamento: TTFields-TMZ e TMZ in monoterapia. La durata dei due trattamenti è stata ricavata da quanto emerso nel trial pivotal EF-14 [19]. Nello specifico per il trattamento con TTFields-TMZ è stata considerata una durata di trattamento pari 8,2 mesi (6,6-9,8 mesi) mentre per la durata del trattamento con TMZ in monoterapia è stata considerata una durata di trattamento pari a 7,2 mesi (5,8-8,6 mesi).

Eventi avversi

Nel modello sono stati considerati solo gli eventi avversi di grado 3-4 verificatisi in almeno il 5% dei pazienti, come riportato nello studio EF-14 [19,20] (Tabella I). La frequenza è stata modellata in base al numero totale di eventi osservati.

Utilità

Come riportato in Tabella II, nel modello sono considerate le utilità associate ai diversi stati di salute relative al glioma di grado 4 utilizzate da Garside e colleghi in uno di studio di costo-utilità [27]. Come sottolineato da Guzauskas e colleghi il modello non includeva dati relativi alla disutilità relative all'occorrenza di eventi avversi perché questi si presentavano con una bassa frequenza in entrambi i gruppi di trattamento studiati nel trial [19,26]. Inoltre, non sono state incluse disutilità associate all'uso di TTFields-TMZ in quanto dallo studio EF-14 è emerso che i pazienti non indicavano una riduzione della loro qualità di vita rispetto al trattamento con TMZ in monoterapia a causa dell'uso del dispositivo [28].

Costi

L'analisi in linea con la prospettiva adottata considera i costi diretti a carico del SSN associati alla gestione dei pazienti con glioma di grado 4. Nello specifico per TTFields, a fronte

Parametro	Valore puntuale (%)	Range di variazione (minimo-massimo, intervallo di confidenza)	Distribuzione	Fonte
Eventi avversi TTFields in combinazione con TMZ				
Embolia polmonare	1,97	1,58-2,36	Beta	[19,20]
Epilessia/convulsioni	7,39	5,91-8,87	Beta	[19,20]
Infezioni	4,93	3,94-5,92	Beta	[19,20]
Leucopenia/linfopenia	5,42	4,34-6,50	Beta	[19,20]
Disordini generali	8,37	6,70-10,004	Beta	[19,20]
Trombocitopenia	9,36	7,49-11,23	Beta	[19,20]
Eventi avversi TMZ in monoterapia				
Embolia polmonare	5,94	4,75-7,13	Beta	[19,20]
Epilessia/convulsioni	7,92	6,34-9,50	Beta	[19,20]
Infezioni	4,95	3,96-5,94	Beta	[19,20]
Leucopenia/linfopenia	4,95	3,96-5,94	Beta	[19,20]
Disordini generali	4,95	3,96-5,94	Beta	[19,20]
Trombocitopenia	2,97	2,38-3,56	Beta	[19,20]

Tabella I. Frequenza di occorrenza degli eventi avversi
TMZ: temozolomide

Parametro	Valore puntuale	Range di variazione (minimo-massimo, intervallo di confidenza)	Distribuzione	Fonte
Utilità associata alla non progressione della malattia	0,85	0,68-1,00	Beta	[27]
Utilità associata alla progressione della malattia	0,73	0,59-0,88	Beta	[27]

Tabella II. Utilità incluse nel modello

di un prezzo di listino di €21.000, è stato assunto nel modello un costo mensile pari a €16.500 (applicazione sconto del 21,4%). Tale prezzo deriva da una stima interna di applicabilità in Italia a partire dai prezzi in altri Paesi assimilabili all'Italia, quali la Francia, dove tale tecnologia è rimborsata [29]. Per TMZ è stato assunto il prezzo ex-factory per confezione al netto delle riduzioni di legge (-5%-5%), per la posologia e la durata del trattamento. Quindi nel modello è stato assunto un costo pari a €315,20 per confezione da 5 compresse da 180 mg [30].

I costi associati all'utilizzo delle risorse sanitarie, tra i diversi stati di salute, sono stati stimati considerando il numero di soggetti che utilizzavano le diverse risorse moltiplicato per la frequenza di utilizzo della risorsa e per il costo unitario della stessa. Nello specifico, nel modello sono state valorizzate le seguenti risorse: visite ambulatoriali, esecuzione di esami di laboratorio, accesso in terapia intensiva ed esecuzione di esami diagnostici/controllo. Nel modello, ai soggetti che transitano nello stato di PFS è stato imputato un costo pari a €200 che includeva il costo associato all'esecuzione degli esami di laboratorio (€31,00), risonanza magnetica (€350,91) e le visite di controllo (€17,90) [31]. Per la stima del costo degli esami di laboratorio sono stati considerati i seguenti test: glucosio, creatinina, sodio, potassio, calcio totale, aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), lattato deidrogenasi (LDH), gamma-glutamyl transferasi (gamma GT), alfa amilasi totale, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, bilirubina totale, ferro ed emocromo. Alla fase di progressione della malattia è stato associato un costo medio pari a €1.996 che includeva i costi relativi alle visite di monitoraggio (€17,90), l'esecuzione di esami di laboratorio (€31,00), la risonanza magnetica (€350,91), l'accesso in terapia intensiva (€1.193,40) e altri interventi per la gestione della recidiva (€5.092,50) [31,32]. Il modello includeva un costo one-off che era applicato ogni qualvolta un paziente transitava nello stato "Progressione della malattia". Tale costo era pari ad €1.260 e includeva i costi imputabili alla visita neurochirurgica (€17,90) e l'esecuzione di una craniotomia (€12.585). Infine, il modello applicava un costo associato al fine vita, che era pari a €2773 e includeva il costo giornaliero per il ricovero in hospice (€264), l'assistenza domiciliare (€42,30), l'infermiera domiciliare (€76,65) e l'utilizzo dell'ambulanza (€29,44) (Tabella III) [31-33]. Tale costo è stato stimato moltiplicando la percentuale di soggetti che utilizzano le diverse risorse considerate per il numero di giorni di utilizzo e il costo unitario della risorsa [34,35].

Nel modello sono stati stimati anche i costi relativi alla gestione degli eventi avversi. Il costo di gestione di tali eventi è stato stimato moltiplicando la frequenza di occorrenza dell'evento avverso per il costo relativo alla sua gestione. La frequenza di occorrenza degli eventi

Parametri	Valore puntuale	Range di variazione (minimo-massimo, intervallo di confidenza)	Distribuzione	Fonte
Costo trattamento con Optune Gio®, €/mese	16.500	13.200-19.800	Normale	
Tempo in trattamento con Optune Gio®, mesi	8,2	6,6-9,8	Normale	[19,20]
Costo TMZ, €/mg	0,35	0,28-0,42	Normale	[30]
Dose/die TMZ, mg/m²	150	120-180	Normale	[19,20]
Tempo in trattamento con TMZ, mesi	7,2	5,8-8,6	Normale	[19,20]
Costo supportive care				
PFS terapia di supporto, €/mese	199,91	159,92-239,89	Normale	
Costo terapia di supporto quando in progressione, €/mese	1.995,67	1.596,53-2.394,80	Normale	[31-33]
Costi one-off progressione di malattia, €	1.260,24	1.008,19-1.512,29	Normale	
Costo fine vita, €	2.733,20	2.186,56-3.279,84	Normale	
Costi associati alla gestione degli eventi avversi				
Embolia polmonare, €	2.341	1.873-2.809	Normale	
Epilessia/convulsioni, €	1.884	1.507-2.260	Normale	
Infezioni, €	2.738	2.190-3.285	Normale	
Leucopenia/linfopenia, €	19.057	15.246-22.868	Normale	[31-33]
Disordini generali, €	2.298	1.838-2.758	Normale	
Trombocitopenia, €	19.057	15.246-22.868	Normale	

Tabella III. Costi inclusi nel modello

TMZ: temozolomide

avversi è stata ricavata dai dati riportati nei trial pivotal del dispositivo e dalla letteratura (Tabella III) [3,19,20,26]. Per la stima degli eventi avversi è stato utilizzato il tariffario di regione Lombardia per l'assistenza sanitaria (Tabella III) [31,32].

Analisi statistica

Il modello stimava i costi diretti imputabili al SSN italiano derivati dalla gestione dei pazienti con glioma di grado 4 in accordo con le alternative terapeutiche studiate, i LY e i QALY per TTFields-TMZ e per TMZ in monoterapia. I QALY sono stati stimati pesando il tempo trascorso dai pazienti nei diversi stati di salute per i valori di utilità associati a ciascun stato di salute. I risultati del modello sono stati espressi come rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) stimato come il rapporto tra la differenza di costi tra le due alternative di trattamento e la differenza di anni di vita o QALY [26].

Per testare l'incertezza associata ai parametri inclusi nel modello è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via (*One-Way Sensitivity Analysis*, OWSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA). Nell'analisi di sensibilità a una via un parametro alla volta è stato fatto variare tra il suo valore minimo e massimo mantenendo costanti tutti gli altri parametri. Successivamente, i risultati sono stati rappresentati in ordine decrescente di impatto sulla stima principale. Nell'analisi di sensibilità probabilistica tutti i parametri del modello sono stati fatti variare simultaneamente.

RISULTATI

I risultati dell'analisi di costo-efficacia tra le due strategie di trattamento considerate sono riportati in Tabella IV. Come evidenziato, il trattamento con TTFields-TMZ risulta associato a un costo complessivo maggiore (€186.386) rispetto alla monoterapia con TMZ (€40.743). Tuttavia, l'impiego della combinazione TTFields-TMZ determina un aumento sia degli anni di vita guadagnati (3,87 vs 2,12) sia dei QALY (2,99 vs 1,65).

L'incremento dei costi totali associato all'utilizzo di TTFields-TMZ rispetto a TMZ in monoterapia è pari a €145.643, a fronte di un incremento di 1,34 QALY. Questo si traduce in un ICER pari a €109.026 per QALY guadagnato (Tabella IV). Analogamente, considerando gli

	TMZ	TTFields-TMZ	Delta	ICER
Costi totali (€)	40.743	186.386	145.643	
• di cui costi di acquisizione tecnologie (€)	3.532	139.715	136.183	
LY	2,12	3,87	1,75	83.221
QALY	1,65	2,99	1,34	109.026

Tabella IV. Risultati dell'analisi di costo-efficacia

LY: Life Year; QALY: Quality-Adjusted Life Year; TMZ: temozolomide

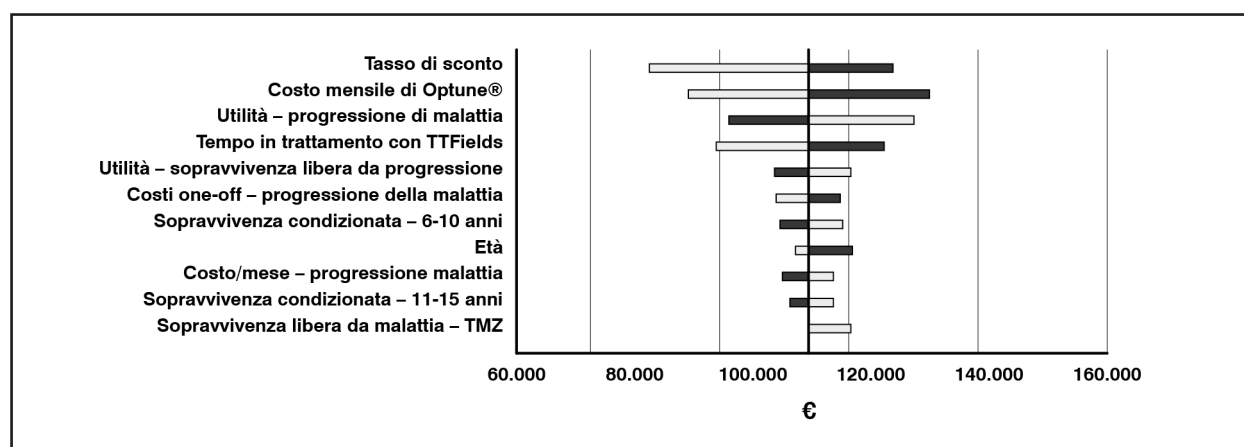


Figura 2. Analisi deterministica a una via: diagramma a tornado (sono stati riportati i parametri che hanno evidenziato un impatto sui risultati)

TMZ: temozolomide

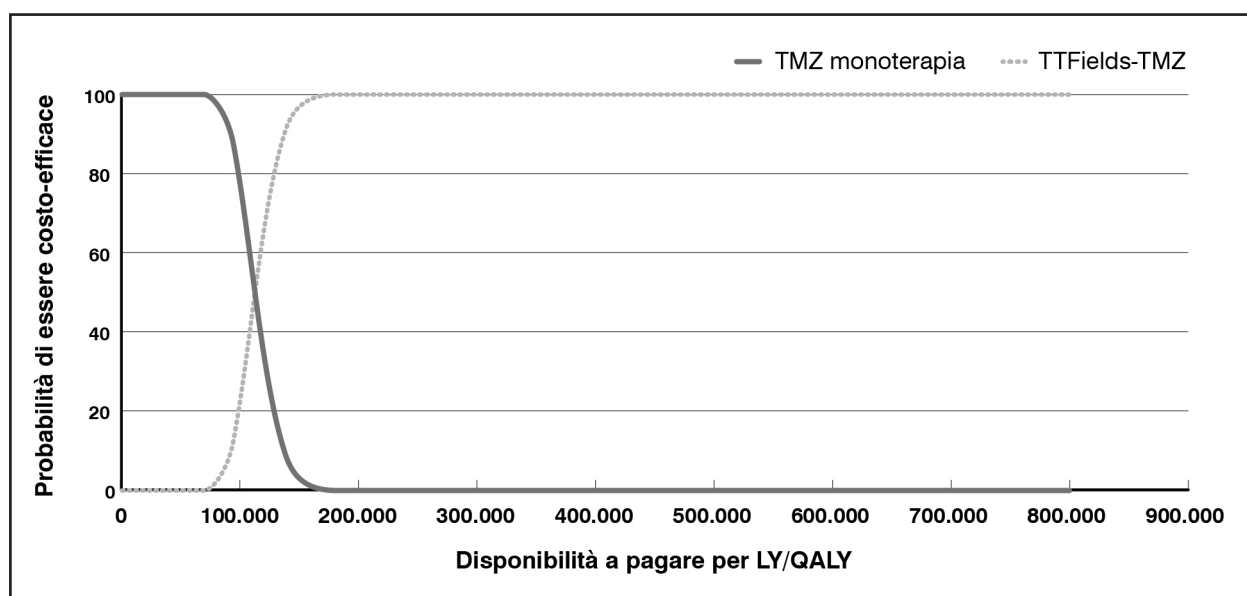


Figura 3. Analisi di sensibilità probabilistica: curva di accettabilità di costo-efficacia
X = disponibilità a pagare per LY/QALY

anni di vita guadagnati, la combinazione TTFIELDS-TMZ comporta un beneficio incrementale di 1,75 anni di vita, con un ICER pari a €83.221 per anno di vita guadagnato.

Per valutare l'impatto dell'incertezza nei parametri inclusi nel modello economico, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica a una via. Come illustrato nella Figura 2, i parametri che influenzano maggiormente i risultati del modello sono il tasso di sconto e il costo del dispositivo TTFIELDS.

Per esplorare l'effetto dell'incertezza congiunta di tutti i parametri del modello sui risultati di costo-efficacia, è stata effettuata un'analisi di sensibilità probabilistica. Come mostrato nella Figura 3, l'analisi indica che la probabilità che il trattamento con TTFIELDS-TMZ sia considerato costo-efficace è pari al 6,10% considerando una soglia di accettabilità di €90.000 per QALY guadagnato. Tale probabilità aumenta fino al 72,90% con una soglia di €125.000.

DISCUSSIONE

Il presente lavoro ha avuto l'obiettivo di valutare la costo-efficacia del trattamento con TTFIELDS-TMZ rispetto alla monoterapia con TMZ in pazienti affetti da glioma di grado 4, adottando il punto di vista del SSN italiano. I risultati indicano che l'uso della combinazione TTFIELDS-TMZ, sebbene associato a un aumento dei costi, determina anche un incremento sia degli anni di vita che dei QALY guadagnati. In particolare, l'analisi ha evidenziato un ICER pari a €83.221 per anno di vita guadagnato e €109.026 per QALY guadagnato.

Sebbene tali valori possano apparire elevati, in realtà sono in linea con la soglia di accettabilità di £100.000 per QALY comunemente adottata per le terapie destinate a malattie rare da agenzie di HTA come il National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Al tasso di cambio del 23/06/2025, tale soglia corrispondeva a circa €116.877,19 [36].

Questa analisi rappresenta la prima valutazione di costo-efficacia della tecnologia TTFIELDS (Optune Gio®) per il trattamento del glioma di grado 4 nel contesto italiano. Tuttavia, valutazioni di costo-efficacia di tale dispositivo sono state eseguite in altri contesti. Per esempio, uno studio condotto in America ha evidenziato come TTFIELDS-TMZ era associato a un aumento della sopravvivenza pari a 1,25 anni (IC95%: 0,89-1,67) e a un incremento di 0,96 QALY (IC95%: 0,67-1,30) rispetto allo standard terapeutico rappresentato da TMZ in monoterapia. In tale studio, l'associazione TTFIELDS-TMZ (al costo di 21.000 dollari al mese) comportava un incremento dei costi di gestione dei pazienti pari a 188.637 dollari rispetto alla sola TMZ, con un ICER pari a 150.452 dollari per anno di vita guadagnato e 197.336 dollari per QALY guadagnato. I risultati suggerivano altresì che il costo del dispositivo rappresentava il principale driver dei costi. È importante sottolineare che tali valori risultavano comunque coerenti con le soglie di costo-efficacia comunemente adottate negli Stati Uniti per i trattamenti oncologici, comprese tra 100.000 e 300.000 dollari (fino a 400.000 dollari) per QALY guadagnato [26]. A simili conclusioni sono giunti gli Autori di uno studio di costo-efficacia

condotto in Cina, in cui l'impiego di TTFields-TMZ, rispetto alla monoterapia con TMZ, è risultato associato a un incremento dei costi di gestione pari a 682.206 CNY e a un guadagno di 2,99 QALY, determinando un ICER pari a 228.086 CNY per QALY guadagnato. L'analisi probabilistica ha evidenziato che la combinazione terapeutica presentava una probabilità di essere costo-efficace rispetto allo standard di cura nel 71% delle simulazioni, risultando pertanto coerente con la soglia adottata a livello nazionale per definire la costo-efficacia delle tecnologie sanitarie [37]. In Europa, sono state condotte analisi simili in Svizzera, Svezia e Francia. L'analisi condotta in Svizzera ha mostrato che l'utilizzo di TTFields-TMZ era associato a un incremento dei costi pari a 151.392 CHF, accompagnato da un guadagno in sopravvivenza pari a 0,34 anni e un aumento di 0,27 QALY, con un ICER stimato di 555.465 CHF per QALY guadagnato [38]. In Svezia, la strategia TTFields-TMZ è risultata associata a un ICER di circa 2,1 milioni di corone svedesi (equivalenti a circa 200.000 euro) per QALY guadagnato [39]. In Francia sono state condotte due valutazioni economiche distinte, basate su differenti modelli di costo-efficacia. In entrambi i casi, la nuova tecnologia non è risultata costo-efficace rispetto alla soglia comunemente adottata nel Paese di 100.000 euro per QALY guadagnato. Nello specifico, un'analisi ha stimato un ICER pari a 596.411 euro per anno di vita guadagnato [40], mentre la seconda ha riportato un ICER pari a 510.273 euro per anno di vita guadagnato [41]. In entrambi gli studi, si suggeriva una riduzione del prezzo del dispositivo pari ad almeno il 15% per rendere la tecnologia potenzialmente costo-efficace. Recentemente, la tecnologia è stata inserita nell'elenco delle prestazioni rimborsabili in Francia a un prezzo concordato di €19.200 [29].

A oggi, in Italia, i TTFields non sono rimborsati a livello nazionale dal Servizio Sanitario ma a livello regionale e/o di autorità sanitarie locali e le evidenze disponibili sul loro utilizzo e sul relativo impatto economico sul territorio italiano risultano ancora limitate. Nel 2023, la regione Campania è stata la prima a introdurre i TTFields all'interno del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il trattamento dei pazienti con glioblastoma [42,43]. Recentemente, Regione Lombardia ha pubblicato un report sull'utilizzo dei TTFields nei soggetti con glioblastoma, fornendo indicazioni utili per la selezione dei pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento [44]. L'uso del dispositivo nella pratica clinica italiana si allinea a quanto già avviene da tempo in altre realtà europee e extra europee, come descritto nei precedenti paragrafi. Questo evidenzia l'importanza di condurre valutazioni di economia sanitaria e di analisi dell'utilizzo del dispositivo su dati di *real-world evidence*, al fine di stimare l'impatto clinico ed economico del dispositivo nella pratica quotidiana. Nel presente studio il modello è stato sviluppato considerando un prezzo del dispositivo a cui è stato applicato uno sconto maggiore rispetto a quanto riportato dall'ultima contrattazione in uno dei paesi europei [29]. Nello specifico il prezzo utilizzato per l'analisi è pari €16.500 corrispondente a una riduzione di costo del 21,4% rispetto al prezzo di listino (€21.000). Tale prezzo consentiva alla tecnologia di risultare costo-efficace rispetto alle soglie comunemente utilizzate per terapie destinate a patologie rare.

Attualmente, le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento del glioma di grado 4 sono limitate. Lo schema terapeutico per la gestione di tale patologia prevede l'intervento chirurgico per rimuovere la maggior parte della massa tumorale, seguito da radioterapia e chemioterapia con TMZ (fase post-chirurgica) [3,7], e non esistono altre opzioni terapeutiche approvate. In tale contesto, l'introduzione di nuove tecnologie come TTFields potrebbe migliorare la gestione clinica e ridurre l'impatto economico della malattia. Studi europei suggeriscono che il glioma di grado 4 comporta significative perdite di produttività: circa 49% dei pazienti presenta assenteismo e 8% presenteismo, con una perdita media stimata di €1.265 ogni quattro settimane lavorative [15,45]. Considerando che il glioma è una patologia che interessa individui nel pieno della loro attività produttiva [15,45,46] è possibile supporre che la disponibilità di trattamenti innovativi potrebbe contribuire non solo al miglioramento dell'outcome clinico e della qualità della vita, ma anche alla riduzione del carico economico e sociale, incluso quello sostenuto dai caregiver. Come per altre opzioni terapeutiche destinate a patologie a elevato impatto clinico e sociale, l'introduzione di nuovi dispositivi si associa a un miglioramento nella gestione del paziente e della sua sopravvivenza, ma comporta anche un incremento dei costi. Quest'ultimo, insieme ad altri fattori, potrebbe contribuire a generare disuguaglianze nell'accesso alle cure [47-50]. Attualmente non esistono dispositivi paragonabili a quello oggetto del presente studio per il trattamento dei pazienti con glioma di grado 4: il suo utilizzo in add-on alla terapia standard determina da un lato un prolungamento della sopravvivenza, dall'altro un potenziale aumento dei costi complessivi. In tale contesto, la definizione di criteri ben chiari e condivisi a livello nazionale per l'accesso al trattamento potrebbe favorire una maggiore equità distributiva. Allo stesso modo, l'istituzione di fondi

dedicati a queste terapie e l'individuazione di centri di riferimento regionali potrebbero facilitare l'accesso alle cure e garantire un approccio omogeneo. Infine, l'introduzione di sistemi di monitoraggio in grado di raccogliere dati sull'utilizzo reale del dispositivo potrebbe fornire un ulteriore strumento per individuare punti di forza e criticità nell'accesso alla terapia nelle diverse regioni italiane. Inoltre, va sottolineato come l'area oncologica rappresenta una delle aree terapeutiche a più rapida evoluzione con necessità di valutazioni e approcci nazionali. Infatti, secondo l'ultimo rapporto AIFA, tra i nuovi farmaci in valutazione e con parere atteso nel breve periodo da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicine Agency*, EMA), quelli destinati al trattamento oncologico, insieme a quelli per le patologie del sistema muscolo-scheletrico, rappresentano la quota prevalente [51]. Parallelamente, AGENAS ha recentemente pubblicato un report di HTA sui dispositivi per la chirurgia robotica, analizzandone efficacia, impatto economico, organizzativo ed etico rispetto agli attuali standard terapeutici anche ambito oncologico [52]. Quanto descritto sottolinea l'importanza delle valutazioni HTA nelle aree terapeutiche ad alto impatto, al fine di garantire la disponibilità di sistemi diagnostici, interventi farmacologici e non farmacologici, in grado di assicurare un'adeguata gestione dei pazienti e al tempo stesso la sostenibilità economica del sistema sanitario.

I risultati del presente lavoro devono essere interpretati alla luce dei limiti intrinseci dello studio. Come ogni valutazione economica, anche questa analisi è stata condotta utilizzando un modello matematico il cui obiettivo è simulare il percorso di cura dei pazienti. Tale approccio potrebbe non catturare appieno la complessità della pratica clinica reale. Inoltre, nel modello sono stati considerati solo i costi diretti sanitari, in linea con il punto di vista del SSN italiano. Sebbene questi rappresentino la parte preponderante della spesa, sarebbe auspicabile che future analisi includano anche i costi indiretti (es. perdita di produttività, carico assistenziale dei caregiver), per fornire una valutazione più completa del valore della tecnologia anche dal punto di vista della società. Tuttavia, è doveroso sottolineare che il modello è stato realizzato per valutare la costo-efficacia della nuova strategia di trattamento dal punto di vista del SSN italiano, motivo che ha portato a considerare solo i costi diretti sanitari.

CONCLUSIONI

I risultati della presente analisi forniscono, per la prima volta, evidenze sulla costo-efficacia della strategia terapeutica con TTFields in combinazione con TMZ rispetto alla monoterapia con TMZ nei pazienti affetti da glioma di grado 4, adottando la prospettiva del SSN italiano. Queste evidenze, in linea con la soglia di accettabilità per QALY guadagnato comunemente utilizzata per la valutazione delle terapie rare da diverse agenzie internazionali di HTA, rappresentano uno strumento utile per i decisori politici e sanitari, supportando il processo di valutazione per l'eventuale introduzione e rimborsabilità del dispositivo come opzione terapeutica nel trattamento di questa patologia ad elevata complessità clinica e impatto sociale.

Studi futuri si rendono necessari per stimare l'impatto sul budget complessivo derivante dall'introduzione della tecnologia nel contesto italiano. Inoltre, ulteriori valutazioni economiche saranno auspicabili per analizzare il valore del trattamento anche dal punto di vista della società, tenendo conto dei costi indiretti e della perdita di produttività, così come per confrontare TTFields con potenziali nuove strategie terapeutiche che potrebbero essere introdotte sul mercato nei prossimi anni.

Funding

This research was supported unconditionally by Novocure. Novocure provided funding to Fondazione Charta, which was responsible for all organizational and project management aspects. The final decision to submit the manuscript was made by the authors.

Conflicts of Interest

I.C.A., G.G., P.F., A.S., and L.L. declare no conflicts of interest.

P.A.C. has received a research grant from Baxalta, now part of Shire, and honoraria for speaking engagements from Pfizer and Roche.

L.G.M. has received research funding and personal fees from Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Pfizer, and Daiichi-Sankyo.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Fondazione Charta for supporting this research.

BIBLIOGRAFIA

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231–51; <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
2. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM). Linee guida - NEOPLASIE CEREBRALI - Edizione 2023. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_266_neoplasie_cerebrali_agg2024_DEF_T.pdf/49c74c58-1536-8dc7-d547-c99d6d9ad55c?t=1712828761710 (ultimo accesso)
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
4. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48:1532–42; <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.013>
5. Fabbro-Peray P, Zouaoui S, Darlix A, Fabbro M, Pallud J, Rigau V, et al. Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy-temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study. *J Neurooncol.* 2019;142:91–101; <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03065-z>
6. Frosina G, Casella C, Puppo A, Marani E, Campanella D, Boni L, et al. Epidemiology of malignant brain tumors in Genova, Italy. 1993-2017. *Sci Rep.* 2024;14:27300; <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79170-z>
7. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376:1027–37; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>
8. Vera E, Acquaye AA, Mendoza TR, Gilbert MR, Armstrong TS. Relationship between symptom burden and health status: analysis of the MDASI-BT and EQ-5D. *Neurooncol Pract.* 2018;5:56–63; <https://doi.org/10.1093/nop/npx010>
9. Ediebah DE, Reijneveld JC, Taphoorn MJB, Coens C, Zikos E, Aaronson NK, et al. Impact of neurocognitive deficits on patient-proxy agreement regarding health-related quality of life in low-grade glioma patients. *Qual Life Res.* 2017;26:869–80; <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1426-z>
10. Gómez Vecchio T, Corell A, Buvarp D, Rydén I, Smits A, Jakola AS. Classification of Adverse Events Following Surgery in Patients With Diffuse Lower-Grade Gliomas. *Front Oncol.* 2021;11:792878; <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.792878>
11. Gabel N, Altshuler DB, Brezzell A, Briceño EM, Boileau NR, Miklja Z, et al. Health Related Quality of Life in Adult Low and High-Grade Glioma Patients Using the National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PRO-MIS) and Neuro-QOL Assessments. *Front Neurol.* 2019;10:212; <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00212>
12. Palmer JD, Chavez G, Furnback W, Chuang P-Y, Wang B, Proescholdt C, et al. Health-Related Quality of Life for Patients Receiving Tumor Treating Fields for Glioblastoma. *Front Oncol.* 2021;11:772261; <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.772261>
13. Pöhlmann J, Weller M, Marcellusi A, Grabe-Heyne K, Krott-Coi L, Rabar S, et al. High costs, low quality of life, reduced survival, and room for improving treatment: an analysis of burden and unmet needs in glioma. *Front Oncol.* 2024;14:1368606; <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1368606>
14. Goel NJ, Bird CE, Hicks WH, Abdullah KG. Economic implications of the modern treatment paradigm of glioblastoma: an analysis of global cost estimates and their utility for cost assessment. *J Med Econ.* 2021;24:1018–24; <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1964775>
15. Boele FW, Meads D, Jansen F, Verdonck-de Leeuw IM, Heimans JJ, Reijneveld JC, et al. Healthcare utilization and productivity loss in glioma patients and family caregivers: the impact of treatable psychological symptoms. *J Neurooncol.* 2020;147:485–94; <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03454-3>

16. Undabeitia J, Torres-Bayona S, Samprón N, Arrázola M, Bollar A, Armendariz M, et al. Indirect costs associated with glioblastoma: Experience at one hospital. *Neurologia* (Engl Ed). 2018;33:85–91; <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.003>
17. Wenger C, Salvador R, Basser PJ, Miranda PC. Improving Tumor Treating Fields Treatment Efficacy in Patients With Glioblastoma Using Personalized Array Layouts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1137–1143; <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.042>
18. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, Porat Y, Munster M, Blat R, et al. Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells. *Sci Rep*. 2015;5:18046; <https://doi.org/10.1038/srep18046>
19. 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;318:2306–16; <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
20. 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;314:2535–43; <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16669>
21. 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;164:1–9; <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04348-w>
22. Mrugala MM, Shi W, Iwamoto F, Lukas RV, Palmer JD, Suh JH, et al. Global post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in over 25,000 patients with CNS malignancies treated between 2011–2022. *J Neurooncol*. 2024;169:25–38; <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04682-7>
23. Bähr O, Tabatabai G, Fietkau R, Goldbrunner R, Glas M. Tumor treating fields (TTFields) therapy in patients with glioblastoma: Long-term survival results from TTFields in Germany in routine clinical care (TIGER) study. *J Clin Oncol*. 2024;42:2036–2036; https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2036
24. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). Disponibile su: <https://www.agenas.gov.it/> (ultimo accesso febbraio 2025)
25. Gazzetta Ufficiale (GU). Serie Generale n.207 del 5/09/2023
26. 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;22:1006–13; <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1614933>
27. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, 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:No. 45; <https://doi.org/10.3310/hta11450>
28. 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;4:495–504; <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5082>
29. Arrêté du 24 février 2023 portant inscription du générateur de champ électrique antimitotique OPTUNE de la société NOVOCURE France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance. Disponibile su: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047233993> (ultimo accesso febbraio 2025)
30. Agenzia Italiana del farmaco. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Temozolomide Kabi», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1644/2017). (17A06949) (GU Serie Generale n.243 del 17-10-2017)
31. Regione Lombardia. Tariffario prestazioni sanitarie 2024.

32. Belisari A, Iannazzo S, Pasquale GD, Fresco C, Mantovani LG, Ruggeri MP, et al. Budget impact analysis of idarucizumab for the management of patients treated with dabigatran in emergency / urgent situations in Italy. *Farneconomia Health economics and therapeutic pathways*. 2016;17:47–58; <https://doi.org/10.7175/fe.v17i2.1243>
33. Regione Lombardia. Delibera della Giunta regionale n. 6956. Disponibile su: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/istituzione/Giunta/sedute-delibere-giunta-regionale/DettaglioDelibere/delibera-6956-legislatura-11> (ultimo accesso marzo 2025)
34. Beccaro M, Costantini M, Giorgi Rossi P, Miccinesi G, Grimaldi M, Bruzzi P, et al. Actual and preferred place of death of cancer patients. Results from the Italian survey of the dying of cancer (ISDOC). *J Epidemiol Community Health*. 2006;60:412–6; <https://doi.org/10.1136/jech.2005.043646>
35. Jordan RI, Allsop MJ, ElMokhallalati Y, Jackson CE, Edwards HL, Chapman EJ, et al. Duration of palliative care before death in international routine practice: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18:368; <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01829-x>
36. Il Sole 24 ore. Mercati. Cambio valuta – Il Sole 24 ore. Disponibile su: <https://mercati.ilsole24ore.com/strumenti/converti-valute> (ultimo accesso marzo 2025)
37. Xiang Y, Xu Z, Zhou S, Liu S, Chen Y. EE90 Cost-Effectiveness Analysis of Tumor Treating Fields in the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Based on Real-World Data. *Value in Health*. 2023;26:S76; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.03.394>
38. Swiss HTA Report- Tumour treating fields (TTFields) therapy for patients with glioblastoma. Disponibile su: <https://www.bag.admin.ch/en/tumour-treating-fields-ttfields-for-the-treatment-of-glioblastoma> (ultimo accesso maggio 2025)
39. Rapporto di valutazione delle tecnologie sanitarie a supporto del processo decisionale del consiglio di contea. Optune. TLV 2017. Disponibile su: https://www.tlv.se/download/18.3d5ca496161de47811d16065/1519905690094/bes180222_optune_eng_version.pdf (ultimo accesso maggio 2025)
40. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2016;18:1129–36; <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov102>
41. Connock M, Auguste P, Dussart C, Guyotat J, Armoiry X. Cost-effectiveness of tumor-treating fields added to maintenance temozolomide in patients with glioblastoma: an updated evaluation using a partitioned survival model. *J Neurooncol*. 2019;143:605–11; <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03197-w>
42. Regione Campania. Decreto Dirigenziale n. 626 del 29/09/2023. Disponibile su: https://www.reteoncologicacampana.it/wp-content/uploads/2023/10/DECRETO_DIRIGENZIALE_DIP50_4_N_626_DEL_29_09_2023.pdf (ultimo accesso marzo 2025)
43. Regione Campania. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale PDTA Neoplasie Sistema Nervoso. Disponibile su: <https://www.reteoncologicacampana.it/wp-content/uploads/2023/10/PDTA-Neoplasie-Sistema-Nervoso-2023.pdf> (ultimo accesso settembre 2025)
44. Regione Lombardia. Sistema Optune (NovoTTF-200A) per glioblastoma. Disponibile su: https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/8ceca21a-1330-4098-b3d1-19f86bea2c80/2024_Alert+HTA+Optune_Finale.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-8ceca21a-1330-4098-b3d1-19f86bea2c80-plHO.VY (ultimo accesso giugno 2025)
45. Fineberg NA, Haddad PM, Carpenter L, Gannon B, Sharpe R, Young AH, et al. The size, burden and cost of disorders of the brain in the UK. *J Psychopharmacol*. 2013;27:761–70; <https://doi.org/10.1177/0269881113495118>
46. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Report – Struttura delle retribuzioni in Italia – anno 2022. Disponibile su: https://www.istat.it/wp-content/uploads/2025/01/REPORT_STRUTTURA_RETRIBUZIONI_2022.pdf (ultimo accesso febbraio 2025)
47. Odstrcil MS, Lee CJ, Sobieski C, Weisdorf D, Couriel D. Access to CAR T-cell therapy: Focus on diversity, equity and inclusion. *Blood Rev*. 2024;63:101136; <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101136>

48. Hoagland A, Kipping S. Challenges in Promoting Health Equity and Reducing Disparities in Access Across New and Established Technologies. *Can J Cardiol.* 2024;40:1154–67; <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.02.014>
49. Barcellini A, Dal Mas F, Paoloni P, Loap P, Cobianchi L, Locati L, et al. Please mind the gap-about equity and access to care in oncology. *ESMO Open.* 2021;6:100335; <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100335>
50. Chin ZS, Ghodrati A, Foulger M, Demirkhanyan L, Gondi CS. Beyond Barriers: Achieving True Equity in Cancer Care. *Curr Oncol.* 2025;32:349; <https://doi.org/10.3390/curroncol32060349>
51. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Horizon Scanning scenario dei medicinali in arrivo-Rapporto 2025. Disponibile su: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1108722/Horizon_Scanning_2025.pdf (ultimo accesso settembre 2025)
52. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). Sistemi di Chirurgia Robotica in Chirurgia Generale, Ginecologia e Urologia. Disponibile su: <https://www.agenas.gov.it/images/2025/robotica/AGENASReportChirurgiaRoboticaV2.pdf> (ultimo accesso settembre 2025)