



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Anlage zum Abschlussbericht

**Beratungsverfahren gemäß §135 Absatz 1 Satz 1 SGB V
Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)**

Tumortheraiefelder beim Glioblastom

Stand: 20.03.2020

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

- 1. Antrag zur Bewertung der Methode „TumortheraPIefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten als Erstlinientherapie bei Glioblastom“ gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V vom 25.07.2018**
- 2. Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**
- 3. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
- 4. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
- 5. Beauftragung des IQWiG zur Bewertung der TumortheraPIefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie**
- 6. AuftragsgemäÙe Annahme des Rapid Reports des IQWiG**
- 7. Rapid Report des IQWiG**
- 8. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
- 9. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
- 10. Schriftliche Stellungnahmen der Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (Neuroonkologie (NOA))**
- 11. Schriftliche Stellungnahme des Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI)**
- 12. Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK)**
- 13. Schriftliche Stellungnahme Novocure**
- 14. Wortprotokoll der Anhörung**
- 15. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

Antrag auf Bewertung der Methode „TumortheraPIefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten als Erstlinientherapie bei Glioblastom“ nach § 135 Absatz 1 SGB V i. V. m. 2. Kapitel § 1 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 und 5 VerFO.

1. Hintergrund

Diesem Antrag geht ein positiv beschiedener Erprobungsantrag zur Anwendung der TumortheraPIefelder (TTF) voraus. Dem Antrag waren zwei Abstracts zur sogenannten EF-14 Studie beigefügt, aus deren Daten der G-BA für die Methode (TTF) das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für den Einsatz der TTF in der der Erstlinientherapie bereits mit Beginn der Radiochemotherapie abgeleitet hat. Am 17. August 2017 hat der G-BA Beratungen über eine Richtlinie auf Erprobung gemäß § 137e SGB V zum Einsatz der TumortheraPIefelder (TTF) zusätzlich zur Standardtherapie beim neu diagnostizierten Glioblastom aufgenommen.

Bei der Beratung zu den Eckpunkten einer entsprechenden Erprobungsstudie ist es unter anderem erforderlich, eine Kontrollgruppe zu definieren. In diesem Zusammenhang erschien die Frage relevant, ob der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts nach der Veröffentlichung der EF-14-Studie aktualisiert werden müsse.

Die Ergebnisse der EF-14 Studie, die im Dezember 2017 umfänglich publiziert wurden, geben Anlass zu der Annahme, dass nach einer systematischen Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V eine überwiegende Wahrscheinlichkeit einer positiven Empfehlung des G-BA für den Einsatz der TTF zusätzlich zur Standardtherapie besteht, wenn diese in der Erstlinientherapie mit Beginn der Chemotherapie in der Erhaltungsphase eines Glioblastom erfolgt.

2. Medizinische Relevanz des Glioblastoma multiforme WHO Grad IV

Das Glioblastoma multiforme (kurz Glioblastom) ist der häufigste primäre, bösartige hirneigene Tumor im Erwachsenenalter und wird aufgrund der schlechten Prognose nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems als Grad IV eingestuft. Es stellt mit einem Anteil von rund 50 % die häufigste Form der malignen Gliome dar¹. Glioblastome können in jeder Altersgruppe auftreten, jedoch weisen die meisten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein höheres Alter auf (medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose: 64 Jahre)².

Hirneigene Tumore fallen unter die zehn häufigsten zum Tode führenden Malignome. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt für Patientinnen und Patienten mit Glioblastom ohne Behandlung nur wenige Monate und unter der derzeit von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlenen Standardtherapie (DGN Leitlinie Gliome)³ 14,6 Monate⁴. Eine Heilung kann derzeit nicht erreicht werden.

Glioblastome zeigen eine schnelle Progredienz, sodass sich klinische Beschwerden meist innerhalb weniger Wochen bis Monate zeigen. Je nach Lokalisation des Glioblastoms können epileptische Anfälle, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Aphasien, Persönlichkeitsveränderungen sowie die als Hirndruckzeichen zu wertenden Symptome Kopfschmerzen, Erbrechen und Bewusstseinsstrübung auftreten.

3. Inzidenz

Die Inzidenz der malignen Gliome beträgt gemäß DGN Leitlinie insgesamt etwa 5–6 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Da es sich bei rund der Hälfte dieser malignen Gliome um Glioblastome handelt, kann eine Inzidenz des Glioblastoms in Deutschland von 2–3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr angenommen werden.

¹ Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Eastman Langer C et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol* 2014;16(7):896-913.

² Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. Glioblastoma. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 8.

³ S2k-Leitlinie Gliome, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Langfassung, 2015, AWMF Registernummer: 030-099, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-099.html>

⁴ 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(10):987-96.

4. Primärtherapie des neu diagnostizierten Glioblastoms (Erstlinietherapie)

Die Primärtherapie besteht gemäß der DGN Leitlinie aus einer Abfolge von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und endet mit dem Nachweis eines Rezidivs.

Der gemäß der DGN Leitlinie zunächst erfolgende operative Eingriff ist bei Glioblastomen meist eine diagnostische und therapeutische Maßnahme zugleich. Das Ziel der Operation ist es, neben der histologischen Sicherung der Diagnose eine möglichst vollständige Entfernung des im MRT sichtbaren, Kontrastmittel aufnehmenden Tumors, eine Entlastung des Hirndrucks sowie Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion zu erreichen. Die Nachbarschaft funktionell wichtiger Areale zusammen mit der fehlenden Regenerationsfähigkeit des Gehirns beschränken das Ausmaß der Tumorsektion bzw. die grundsätzliche Operabilität. Die Prävention eines operativ induzierten neurologischen Defizits hat dabei höhere Priorität als die Radikalität der Operation. Da die Tumorzellinfiltration deutlich über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinausreicht, kann eine mikroskopische Tumorfreiheit operativ nicht erreicht werden^{5,6}. Dennoch ist der therapeutische Stellenwert der Operation unumstritten. So konnte nachgewiesen werden, dass das Erreichen einer makroskopischen Komplettresektion zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt^{7,8}, so dass der Versuch der kompletten Resektion resektabler Glioblastome als Standard definiert wurde.

Im Anschluss an die Operation erfolgt standardgemäß eine lokal konformale Strahlentherapie des Glioblastoms mit täglichen Einzeldosen von 1,8–2,0 Gray (Gy) über einen Zeitraum von sechs Wochen, bis zu einer Gesamtdosis von möglichst 60 Gy (54–60 Gy). Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch diese Therapie beträgt etwa sechs Monate⁹. Auch bei Patientinnen und Patienten im Alter von über 70 Jahren verlängert die Strahlentherapie die mediane Überlebenszeit

⁵ Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P. Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1988 68(5):698-704

⁶ Kallenberg K, Goldmann T, Menke J, Strik H, Bock HC, Mohr A et al. Abnormalities in the normal appearing white matter of the cerebral hemisphere contralateral to a malignant brain tumor detected by diffusion tensor imaging. *Folia Neuropathol* 2014 52(3):226-33

⁷ Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006 7(5):392-401.

⁸ Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008 62(3):564-76

⁹ Laperriere N, Zuraw L, Cairncross L et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002 64(3):259-73

gegenüber einer alleinigen supportiven Therapie ohne die Lebensqualität relevant zu beeinträchtigen¹⁰.

Mit dem Vorliegen der Ergebnisse der EORTC–Studie 22981/26981 NCIC CE.3^{11,12} wird die Strahlentherapie in der Primärtherapie des Glioblastoms gemäß DGN Leitlinie standardmäßig durch die kombinierte Gabe von Temozolomid (TMZ) für den Zeitraum der Bestrahlung in einer täglichen Dosierung von 75 mg/ m² Körperoberfläche ergänzt. Im Anschluss folgen sechs Zyklen einer erhaltenden adjuvanten Chemotherapie mit TMZ mit einer täglichen Dosierung von 150–200 mg/ m² Körperoberfläche über fünf Tage pro 28 Tage Zyklus. TMZ verlängerte die mediane Überlebenszeit von 12,1 Monate auf 14,6 Monate und erhöhte die 2–Jahres–Überlebensrate von 10 % auf 26 %¹³. Vor allem Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen, die eine Methylierung des O6–Methylguanin–DNA–Methyltransferase (MGMT)–Gens aufweisen, profitierten von der zusätzlichen Chemotherapie mit TMZ. In dieser Gruppe betrug die 2–Jahres Überlebensrate 46 %¹³.

5. Rezidivtherapie

Im Rezidiv ist keine Standardtherapie gemäß DGN Leitlinie definiert. Sofern die Tumorage und der klinische Zustand der Patientin bzw. des Patienten es zulässt, kann eine Re–Operation erwogen werden. In Abhängigkeit vom Umfang der erfolgten Primärtherapie und Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs kann eine erneute Strahlentherapie bzw. eine Chemotherapie erfolgen. Medikamente der Wahl sind in Deutschland gemäß DGN Leitlinie erneut TMZ (Rechallenge) oder Nitrosoharnstoffe (CCNU).

6. Beschreibung der Methode

Die Anwendung der TTF in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem Glioblastom stellt eine neue Behandlungsmethode dar, die bislang nicht zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden kann. Die Patientenbehandlung mit TTF erfolgt nach erfolgter Resektion und abgeschlossener Radiochemotherapie

¹⁰ Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007 356(15):1527-35

¹¹ Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;(4):CD007415

¹² Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 352(10):987-96.

¹³ Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 352(10):997-1003.

ergänzend zur adjuvanten Chemotherapie in der Erhaltungsphase und verfolgt das Ziel, das Tumorwachstum zu hemmen und somit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Bei den TTF handelt es sich um elektrische Wechselfelderniedriger Intensität und intermediärer Frequenz. Es konnte gezeigt werden, dass maligne Zellen, die solchen elektrischen Wechselfeldern ausgesetzt sind, in ihrer Proliferation gehemmt werden¹⁴. Auf ruhende Zellen hatten die TTF hingegen keine Wirkung. Als Grundlage für diese Proliferationshemmung und damit Hemmung des Tumorwachstums nimmt man die Interferenz der TTF mit der bioelektrisch gesteuerten Mitoseaktivität der Zellen an. Die Ausbildung des mitotischen Spindelapparates erfolgt durch Heterodimerisierung und Polymerisation der α - und β -Mikrotubuline, welche starke Dipole der Zelle darstellen. Unter Einfluss der TTF erscheint diese Polymerisation und damit Ausbildung des mitotischen Spindelapparates nachhaltig gestört¹⁵. Zudem wird auch die Anheftung und Verteilung der Chromatiden durch Ladungsdifferenzen gesteuert, indem sich die negativ geladenen Enden der mitotischen Spindel an die positive geladenen Kinetochore heften. Die Einwirkung der TTF scheint eine Fehlverteilung der Chromosomen sowie eine gestörte Kernbildung zu bewirken¹⁶. Je nach Ausprägung kann die Zelle auf solche Störungen mit mitotischem Arrest, Apoptose oder Autophagie reagieren.

Die bei dieser Methode zum Einsatz kommenden TTF werden von einem vom Patienten tragbaren Feldgenerator erzeugt. Die Übertragung der TTF erfolgt lokal und nicht invasiv über Keramikplättchen, die mit einem Gel beschichtet sind und direkt auf der rasierten Kopfhaut der Patientin bzw. des Patienten fixiert werden. Die genaue Platzierung der Keramik-Gelpads (Transducer-Arrays) kann zuvor mit MRT-Bildgebung berechnet werden, um eine optimale Ausrichtung der TTF zu erzielen. Die Behandlung mit TTF wird täglich über möglichst mehr als 18 Stunden angewandt. Durch technische Einweisung der Patientin oder des Patienten sowie der Angehörigen sind diese in der Lage, selbständig die Keramik-Gelpads zu wechseln bzw. nach Entfernung wieder anzubringen.

7. Studien zur Methode

¹⁴ Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y et al. Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields. *Cancer Res* 2004 64(9):3288-95

¹⁵ 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 11;5:18046

In einer ersten Phase III Studie, der sogenannten EF-11 Studie, wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem Glioblastom und stark fortgeschrittenem Stadium ihrer Erkrankung mit TTF behandelt¹⁶. Im Ergebnis betrug das mediane Gesamtüberleben bei den TTF behandelten Patientinnen und Patienten 6,6 Monate im Vergleich zu 6,0 Monaten bei Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes behandelt wurden. Bei einer Gesamtzahl von 237 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant, jedoch wiesen die TTF-behandelten Patientinnen und Patienten häufiger eine in bildgebenden Verfahren sichtbare Reduktion des Tumors sowie signifikant weniger therapieassoziierte Nebenwirkungen und eine bessere Lebensqualität auf als die Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie. Dies führte zur Zulassung der TTF-Behandlung für die Indikation rezidivierendes Glioblastom durch die FDA.

Im Rahmen des amerikanischen Registers PRiDe (Patient Registry Dataset) wurden anschließend in den Jahren 2011 bis 2013 Daten zur Behandlung des rezidivierten Glioblastoms mit TTF unter Alltagsbedingungen für 457 Patientinnen und Patienten erhoben¹⁷. Es zeigte sich, dass unter Alltagsbedingungen deutlich mehr Patientinnen und Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung umgehend mit TTF behandelt wurden als bei der EF-11 Studie (33 % PRiDe versus 9 % EF-11). Das mediane Überleben betrug 9,6 Monate (EF-11: 6,6 Monate) und das Überleben nach zwei Jahren 30 % (EF-11: 9 %). Dies führte zur Hypothese, dass eine Behandlung mit TTF umso erfolgreicher ist, je früher sie eingesetzt wird.

Infolgedessen wurde die multizentrische internationale sogenannte EF-14 Studie initiiert, bei der es sich um eine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) der Evidenzstufe Ib handelt. Die Studie wurde von Juli 2009 bis November 2014 durchgeführt, die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis Dezember 2016. Aufgrund der positiven Ergebnisse wurde die Studie nach der geplanten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen. Insgesamt wurden 695 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastoma multiforme WHO Grad IV, die nach Biopsie oder Resektion des Tumors und nach Abschluss der Radiochemotherapie keinen Progress der Erkrankung zeigten, in die EF-14 Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Radiochemotherapie im Verhältnis 2:1 (Interventionsarm: 466 Patienten, Vergleichsarm: 229 Patienten) sowie stratifiziert nach dem Ausmaß der

¹⁶ Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012 48 (14)2192-202

¹⁷ Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, Kew Y, Cavaliere R, Villano JL et al. Clinical PracticeExperienceWithNovoTTF-100A™System for Glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncology* 2014 41 Suppl 6:S4-S13

Tumorresektion und der Methylierung des Promoters des MGMT-Gens. Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung betrug 3,8 Monate im Interventionsarm und 3,7 Monate im Vergleichsarm. Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich die TTF nach Abschluss der Radiochemotherapie mit Beginn der adjuvanten Chemotherapie in der Erhaltungsphase. Im Vergleichsarm kam die alleinige adjuvante Chemotherapie zum Einsatz. Die TTF Behandlung wurde beim Auftreten eines zweiten Rezidivs oder spätestens nach 24 Monaten beendet¹⁸.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte die EF-14 Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des TTF-Arms. So betrug das mediane Gesamtüberleben 20,9 Monate im TTF-Arm versus 16,0 Monate im Vergleichsarm. Der Anteil an lebenden Patientinnen und Patienten zwei und fünf Jahre nach Randomisierung betrug 43 % und 13 % für die Gruppe mit TTF Behandlung und 31 % und 5 % für die Gruppe ohne TTF-Behandlung. Post hoc Subgruppenanalysen ergaben, dass die Intervention unabhängig vom Alter, Geschlecht, Karnofsky Performance Score oder MGMT-Promotor Methylierungsstatus der Patientinnen und Patienten sowie unabhängig von geographischer Region oder dem Ausmaß der Resektion mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert war. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens war größer bei Patientinnen und Patienten im Alter von <65 Jahren als im Alter von ≥65 Jahren (<65: TTF+TMZ 21,6 Monate versus TMZ 17,1 Monate; ≥65: TTF+TMZ 17,1 Monate versus TMZ 13,7 Monate). Auch profitierten Patientinnen und Patienten mit methylierten Promotor des MGMT-Gens wesentlich mehr in Bezug auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens als Patientinnen und Patienten mit nicht-methyliertem Promotor (methyliert: TTF+TMZ 31,6 Monate versus TMZ 21,2 Monate; nicht-methyliert: TTF+TMZ 16,9 Monate versus TMZ 14,7 Monate). Patientinnen und Patienten, die die TTF-Behandlung täglich über mindestens 18 Stunden oder mehr anwendeten, hatten längere Überlebenszeiten als Patientinnen und Patienten, die die TTF-Behandlung weniger als 18 Stunden täglich anwendeten (22,6 versus 19,1 Monate).

Die Häufigkeit systemischer unerwünschter Ereignisse betrug 48 % in der Interventionsgruppe und 44 % in der Vergleichsgruppe. Es trat ein milder bis moderater Juckreiz unterhalb der Transducer Arrays bei 52 % der TTF-behandelten Patientinnen und Patienten, nicht jedoch bei den allein mit TMZ-behandelten Patientinnen und Patienten auf. Milder bis moderater Juckreiz wurde auch bei den TTF-behandelten Patientinnen und Patienten der EF-11 und PRiDe-Studie berichtet.

¹⁸ Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma - A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 318(23):2306-2316

Die Auswertung der finalen Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der EF-14-Studie wurde am 02. Februar 2018 publiziert¹⁹. Die Daten wurden mit den validierten QLQ-C30 und QLQ-BN20 Fragebögen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) vor Randomisierung und alle drei Monate innerhalb des ersten Jahres nach Randomisierung erhoben. Im Ergebnis zeigten sich über die Zeit der erhobenen Daten keine signifikanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen beiden Studienarmen. Lediglich das Auftreten von Juckreiz war bei den TTF-behandelten Patientinnen und Patienten nach drei, sechs und neun Monaten, nicht aber nach zwölf Monaten signifikant stärker als bei der Vergleichsgruppe.

8. Aussagen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit

Bislang kann unter der derzeitigen leitliniengerechten Standardbehandlung für Patientinnen und Patienten mit Glioblastom eine mediane Überlebenszeit von 14.6 Monaten erzielt werden, ohne Behandlung versterben die Patientinnen und Patienten hingegen innerhalb weniger Monate. Eine Heilung kann derzeit nicht erreicht werden. Die Ergebnisse der EF-14 Studie zeigen, dass der ergänzende Einsatz von TTF mit Beginn der Chemotherapie in der Erhaltungsphase das mediane Gesamtüberleben von 16 auf rund 21 Monate zusätzlich verlängern kann. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit methylierten Promotor des MGMT-Gens scheinen von der TTF-Behandlung zu profitieren. Bei ihnen konnte das mediane Gesamtüberleben sogar um 10 Monate verlängert werden.

Die TTF-Behandlung war nicht mit einem vermehrten Auftreten, einer veränderten Verteilung oder höherem Schweregrad von unerwünschten Ereignissen verbunden. Einzige Ausnahme war lokaler Juckreiz unterhalb der Transducer Arrays, der sich bei den TTF-behandelten Patientinnen und Patienten jedoch nur mild bis moderat äußerte und im Verhältnis zum Gewinn an Überlebenszeit als ein geringes Risiko erscheint.

Insgesamt wird in der Erstlinientherapie des Glioblastoma multiforme WHO Grad IV, die nach Biopsie oder Resektion des Tumors und nach Abschluss der Radiochemotherapie keinen Progress der Erkrankung zeigten der Nutzen einer TTF-Behandlung zusätzlich zur Standardbehandlung in der Erhaltungsphase in der Therapie auf Basis dieser vorliegenden Ergebnisse der EF-14 Studie im Sinne einer patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen derzeitigen Standardtherapie nahegelegt.

¹⁹ 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 [Epub ahead of print]

Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt und für die gegenständliche Methode keine alternative Add-on-Behandlung bekannt ist

Die im Rahmen der Potenzialbescheidung des G-BA (siehe Punkt 1) erfolgte systematische Literaturrecherche hatte ergeben, dass neben der EF-14 Studie keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden RCTs zur Anwendung der TTF vorliegen, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

9. Wirtschaftlichkeit

Belastbare Informationen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

10. Relevanz und Dringlichkeit

Aufgrund des schweren Krankheitsverlaufs wird eine Nutzenbewertung angesichts der in der aktuell vorliegenden EF-14 Studie angenommenen Verbesserung des Gesamtüberlebens durch zusätzlichen Einsatz der TTF in der Standardbehandlung des Glioblastoms sowohl für relevant als auch dringlich angesehen.



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
TumortheraPIefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung
von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie**

Vom 29. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 20. September 2018 wird das folgende Thema beraten:

„TumortheraPIefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

tumortheraPIefelder@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/3506>.

Berlin, den 29. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Leigemann

Fragebogen



Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V der Tumortheraiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Methode „Tumortheraiefelder (TTF) zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie“.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an tumortheraiefelder@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen

zur Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V der Tumorthera-
piefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientin-
nen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie

Erkrankung/ Indikationsstellung	
1. Bitte geben Sie an, wie das Glioblastom in die Klassifikation und Stadieneinteilung von Gehirntumoren und einer darauf basierenden Behandlungsentscheidung eingeordnet wird?	
2. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der Erkrankung ein?	
3. Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Diagnostik und derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie (Primärtherapie bis zum Auftreten des ersten Rezidivs) Aussagen machen.	
4. Bitte beschreiben Sie die derzeitige Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie. Gibt es Alternativverfahren zu dieser Standardbehandlung? Gibt es Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom, die eine andere Behandlung als die derzeitige Standardbehandlung erhalten?	
5. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Erstlinientherapie des Glioblastoms in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität).	
6. Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zum Einsatz von Tumorthera- piefeldern (TTF) zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung im Rahmen der Erstlinientherapie? Welche Kontraindikationen gibt es?	

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>7. Sind Ihnen Erkenntnisse zur Anwendung der TTF parallel zur Radiochemotherapie bekannt? Wie ist Ihre Einschätzung zum Einsatz der TTF parallel zur Radiochemotherapie?</p>	
<p>Methode und Nutzen</p>	
<p>8. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität).</p>	
<p>9. Wie bewerten Sie den Nutzen der TTF im Rahmen der Erstlinientherapie beim Glioblastom?</p>	
<p>10. Wie werden die Behandlungsziele des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie erhoben? Gibt es Behandlungsziele, zu denen validierte Erhebungsinstrumente verfügbar sind und welche sind das?</p>	
<p>11. Welche Verbesserungen werden jeweils als klinisch relevant für diese Zielgrößen angesehen?</p>	
<p>12. Bitte machen Sie Angaben zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und zur erforderlichen Behandlungshäufigkeit und Behandlungsdauer des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie.</p>	
<p>13. Welche methodenspezifischen Risiken/ unerwünschte Wirkungen sehen Sie bei dem Einsatz von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung?</p>	
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	
<p>14. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte, welche die</p>	

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung begründen können (z.B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, relevante Aspekte der Lebensqualität).	
15. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von Tumortherapiefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung begründen können (z.B. Verlauf der Erkrankung unter der derzeitigen Standardbehandlung, therapeutische Alternativen, Lebensqualität).	
Wirtschaftlichkeit	
16. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten von Glioblastomen unter Berücksichtigung der möglichen Therapieoptionen.	
Voraussetzungen und Anwendung	
17. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie erfüllt sein?	
Sonstige Aspekte	
18. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der Tumortheraiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

Stand: 17. Januar 2019

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	3
II.	Antworten zum Fragebogen	4
A	Erkrankung/Indikationsstellung	4
1.	Bitte geben Sie an, wie das Glioblastom in die Klassifikation und Stadieneinteilung von Gehirntumoren und einer darauf basierenden Behandlungsentscheidung eingeordnet wird?	4
2.	Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der Erkrankung ein?	6
3.	Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Diagnostik und derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie (Primärtherapie bis zum Auftreten des ersten Rezidivs) Aussagen machen.	6
4.	Bitte beschreiben Sie die derzeitige Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie. Gibt es Alternativverfahren zu dieser Standardbehandlung? Gibt es Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom, die eine andere Behandlung als die derzeitige Standardbehandlung erhalten?	7
5.	Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Erstlinientherapie des Glioblastoms in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität).....	9
6.	Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zum Einsatz von Tumortheraiefeldern (TTF) zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung im Rahmen der Erstlinientherapie? Welche Kontraindikationen gibt es?	10
7.	Sind Ihnen Erkenntnisse zur Anwendung der TTF parallel zur Radiochemotherapie bekannt? Wie ist Ihre Einschätzung zum Einsatz der TTF parallel zur Radiochemotherapie?	11

B. Methode und Nutzen	12
8. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität).....	12
9. Wie bewerten Sie den Nutzen der TTF im Rahmen der Erstlinientherapie beim Glioblastom?.....	12
10. Wie werden die Behandlungsziele des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie erhoben? Gibt es Behandlungsziele, zu denen validierte Erhebungsinstrumente verfügbar sind und welche sind das?	14
11. Welche Verbesserungen werden jeweils als klinisch relevant für diese Zielgrößen angesehen?	15
12. Bitte machen Sie Angaben zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und zur erforderlichen Behandlungshäufigkeit und Behandlungsdauer des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie.	15
13. Welche methodenspezifischen Risiken/ unerwünschte Wirkungen sehen Sie bei dem Einsatz von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung?	16
C. Medizinische Notwendigkeit.....	16
14. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung begründen können (z.B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, relevante Aspekte der Lebensqualität).	16
15. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von Tumortheraiefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung begründen können (z.B. Verlauf der Erkrankung unter der derzeitigen Standardbehandlung, therapeutische Alternativen, Lebensqualität).....	17
D. Wirtschaftlichkeit.....	19
16. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten von Glioblastomen unter Berücksichtigung der möglichen Therapieoptionen.	19
E. Voraussetzungen und Anwendung	21
17. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur- Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie erfüllt sein?	21
F. sonstige Aspekte.....	22
18. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.....	22
III. Literaturlisten.....	23

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	11.01.2019	ja	nein
2	Novocure GmbH	15.01.2019	ja	nein
3	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Unterstützt durch die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)	15.01.2019	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen

A Erkrankung/Indikationsstellung

1. Bitte geben Sie an, wie das Glioblastom in die Klassifikation und Stadieneinteilung von Gehirntumoren und einer darauf basierenden Behandlungsentscheidung eingeordnet wird?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Die Klassifikation von Hirntumoren erfolgt histologisch in 4 Stufen gemäß WHO; das Glioblastom wird in Grad IV eingeteilt, die bösartigste Variante; hinzu kommen molekularbiologische Einstufungen, die in den nächsten Jahren die Klassifikation ändern werden: MGMT Status; IDH -1 Status; 1p19q Status Standardbehandlung ist die primäre Operation (falls möglich) mit adjuvanter oder definitiver Radiochemotherapie mit Temozolamid sowie eine 4 monatigen Chemotherapie mit Temozolamid.</p>
Novocure	<p>Gehirntumore werden nicht wie andere onkologische Erkrankungen gemäß der TNM Klassifikation in Stadien eingeteilt, sondern aufgrund ihrer Histologie und molekularen Charakteristika gemäß der "WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System" in die Grade I-IV.¹</p> <p>Gliome des WHO Grad I, die vor allem im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auftreten, können durch eine vollständige chirurgische Resektion potentiell kurativ behandelt werden (z.B. pilozytische Astrozytome).^{2,3}</p> <p>Diffuse Gliome des Erwachsenenalters teilen sich das Charakteristikum, weitläufig das umgebende, „normale“ bzw. „gesunde“ Hirnparenchym zu infiltrieren; eine Eigenschaft, die diese Tumore einer kurativen Behandlung entzieht. Im klinischen Verlauf zeigen diffuse Gliome eine beträchtliche Heterogenität. Patienten mit einem niedriggradigen Gliom WHO II, haben häufig einen Krankheitsverlauf über mehrere Jahre, manchmal Jahrzehnte.⁴</p> <p>Allerdings schreitet bei nahezu allen Patienten mit niedriggradigen Gliomen (low grade glioma = LGG) die Krankheit letztlich fort, nicht nur im Sinne eines erneuten Tumorwachstums sondern auch im Sinne einer Malignisierung zu einem höhergradigen Gliom WHO III oder IV (high grade glioma = HGG).⁵</p> <p>Das Glioblastom WHO IV (GBM) ist ein hochmaligner Hirntumor, der durch eine rapide Zellteilung und eine ausgeprägte Invasion des Gehirns gekennzeichnet ist.⁶ Es ist der häufigste und aggressivste primäre Tumor des zentralen Nervensystems. 81% aller primären Hirntumore sind Gliome, 45% der Gliome sind Glioblastome.^{7, 8}</p> <p>Das GBM ist eine unheilbare Erkrankung.⁹ Nahezu alle GBM rezidivieren innerhalb von Monaten.^{7, 10}</p> <p>Glioblastome entwickeln sich meist als "de novo" Tumore (~90%), ohne eine vorhergehende niedriggradigere Läsion.</p> <p>Nur ein kleiner Teil der Glioblastome (~10%) entstehen aus niedriggradigen oder anaplastischen Astrozytomen; diese werden sekundäre Glioblastome genannt.^{6, 9} Obwohl primäre und sekundäre Glioblastome histologisch identisch erscheinen, unterscheiden sie sich hinsichtlich genetischer und epigenetischer Faktoren. So ist beispielsweise die Mutation der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH 1) charakteristisch für ein sekundäres Glioblastom. ^{1, 11, 12}</p> <p>Die Erkrankung selbst beschränkt sich in aller Regel auf das Gehirn, extrakranielle Metastasen sind ausgesprochen selten.^{13, 14}</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Prognose des Glioblastoms ist trotz intensiver, weltweiter Forschungsbemühungen ausgesprochen schlecht, was sich in einem medianen Überleben von 15 Monaten und einem progressionsfreien Überleben von 6,9 Monaten vor Einführung der Tumortherapiefelder (TTFields) widerspiegelt.^{10, 15}</p> <p>Da Behandlungsentscheidungen für Patientinnen und Patienten mit Gliomen von der histologischen und molekularen Untersuchung des Gewebes abhängen, ist eine Operation (Biopsie oder Resektion) in der Regel sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen unumgänglich.¹⁶</p> <p>Die Diagnose erfolgt, wie eingangs erwähnt, gemäß der WHO Klassifikation, die eine vierstufige Skala (Grad I-IV) zur Einteilung der Hirntumore nutzt.^{1, 11}</p> <p>Für die Diagnose und Behandlung von glialen Hirntumoren sind 4 molekulare Biomarker zentral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die IDH Mutation, 2. die 1p/19q Kodeletion, 3. die H3-K27M Histonmutation, 4. und die O⁶ Methylguanin Methyltransferase (MGMT) Promotor Methylierung. <p>IDH Mutation, 1p/19q Kodeletion, und H3-K27M Histonmutation sind Teil der WHO Tumor Klassifikation¹, während der MGMT Promoter Methylierungsstatus für die Entscheidung über den Einsatz von Chemotherapie herangezogen wird.¹⁶</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einem Glioblastom sprechen unterschiedlich gut auf eine alkylierende Chemotherapie wie Temozolomid an. Der Methylierungsstatus des MGMT Promotors erscheint hier einflussnehmend: Patientinnen und Patienten mit methyliertem MGMT Promotor haben eine bessere Prognose und ein besseres Ansprechen auf eine Therapie mit Alkylantien.¹⁷</p> <p>Die Behandlungsoptionen im Glioblastom sind ausgesprochen begrenzt. Alter, Karnofsky Performance Score (KPS) und MGMT Status sind die wichtigsten einflussnehmende Faktoren für die Behandlung des Glioblastoms.^{16, 18}</p> <p>Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glioblastom, IDH Wildtyp, WHO grade IV, • Anaplastischen Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO grade III und • Diffusen Astrozytom, IDH Wildtyp, WHO grade II mit einem ungünstigen klinischen oder molekularen Profil <p>ist ähnlich, bedingt durch die Schwere der Erkrankung, wird frühestmöglich durchgeführt und folgt einer spezifischen Sequenz von diagnostischen und therapeutischen Interventionen (siehe auch Frage 4).^{16, 19-21}</p>
NOA/DGN	<p>Das Glioblastom wird nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) dem höchsten Malignitätsgrad IV zugeteilt.</p> <p>Die histopathologische Diagnose ist Voraussetzung für die weiterführende postoperative Behandlung.</p>

2. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der Erkrankung ein?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	Glioblastome sind die häufigsten bösartigen hirneigenen Tumoren. In Deutschland erkranken ca. 7000 Patienten / Jahr an einem bösartigen Hirntumor; davon sind ca. 50% Glioblastome.
Novocure	<p>Das Glioblastom ist eine seltene Erkrankung („orphan disease“ mit einer Inzidenz von ca. 3/100.000 Einwohner pro Jahr.¹</p> <p>Das mediane Alter bei Diagnosestellung ist 64 Jahre und ein wichtiger Prognosefaktor. Das Glioblastom hat eine Prädominanz beim männlichen Geschlecht mit einer Ratio männlich zu weiblich von 1.6:1.²²⁻²⁴</p> <p>Die Erkrankung ist medizinisch ausgesprochen relevant: Trotz ihrer relativen Seltenheit fallen hirneigene Tumore unter die zehn häufigsten zum Tode führenden Malignome.</p> <p>Die bisherige multimodale Standardtherapie mit Operation, Bestrahlung und Chemotherapie erreicht im Glioblastom lediglich ein medianes Überleben von 15 Monaten wodurch der ungedeckte medizinische Bedarf („unmet medical need“) unterstrichen wird.</p> <p>Mit der Einführung der Tumortherapiefelder und deren Anwendung zusätzlich zur Chemotherapie konnte das mediane Überleben auf 20.9 Monate gesteigert werden. Der Überlebensvorteil konnte für alle Sub- gruppen, unabhängig vom MGMT Methylierungsstatus, KPS, Alter, Geschlecht oder Resektionsstatus gezeigt werden (siehe auch Frage 9).</p>
NOA/DGN	<p>Die Häufigkeit liegt bei etwa 4/100,000 Einwohnern in Deutschland.</p> <p>Die Relevanz ist aufgrund der schlechten Prognose und der zum Teil bei Diagnose vorhandenen, zum Teil erst im Verlauf der Erkrankung stetig progredienten neurologischen Funktionsausfälle (Lähmungen, Sprachstörungen, zunehmende Schläfrigkeit) und epileptischen Anfällen sehr hoch.</p>

3. Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Diagnostik und derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie (Primärtherapie bis zum Auftreten des ersten Rezidivs) Aussagen machen.

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	Eine S3 Leitlinie in Deutschland gibt es derzeit nicht; S2 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gibt es; NCCN guidelines for CNS tumours
Novocure	<p>Nationale Leitlinien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AWMF Leitlinie Gliome 030/099 ²⁵ 2. NOA Leitlinie Gliome ²⁶ 3. DGN Leitlinie Gliome LL 76 ²⁷ <p>Die letzte Aktualisierung der obigen, nationalen Leitlinien erfolgte 2014. Sie können daher keine Empfehlungen zu TTFelds enthalten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. DGHO Leitlinie: Gliome im Erwachsenenalter, August 2017 ²⁸ <p>Internationale Leitlinien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>for Central Nervous System Cancers V.1.2018.²⁹</p> <p>Aktualisierung erfolgte nach der Publikation der finalen EF-14 Daten.³⁰</p> <p>2. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas ¹⁶</p> <p>Aktualisierung erfolgte vor der Publikation der finalen EF-14 Daten.³⁰</p>
NOA/DGN	<p>Auskunft geben die nationalen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), die über die Homepage der DGN abrufbar ist und aktuell revidiert wird, die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Neuroonkologie (EANO), die in einer aktuellen Version vorliegen (Weller...Wick, Lancet Oncol 2017) sowie die US-amerikanischen <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) Leitlinien.</p>

4. Bitte beschreiben Sie die derzeitige Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie. Gibt es Alternativverfahren zu dieser Standardbehandlung? Gibt es Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom, die eine andere Behandlung als die derzeitige Standardbehandlung erhalten?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Standardbehandlung ist die primäre Operation (falls möglich) mit adjuvanter oder definitiver Radiochemotherapie (RCT) mit Temozolamid sowie eine 4 monatigen Chemotherapie mit Temozolamid.</p> <p>Bei älteren Patienten (> 60 - 70 Jahre) stehen aufgrund verschiedener randomisierte Studien folgende Therapieoptionennach Operation/Biopsie im Abhängigkeit vom MGMT Status zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hypofraktionierte Bestrahlung plus Temodal (simultan und adjuvant) -konventionelle Bestrahlung plus Temodal (simultan und adjuvant) -hypofraktionierte Bestrahlung bei nicht methyliertem MGMT Status -Monotherapie mit Temozolamid bei methyliertem MGMT Status <p>die Entscheidung, welche Therapie erfolgt sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und dessen Wunsch erfolgen.</p>
Novocure	<p>Derzeitige Standardbehandlung des neu diagnostizierten Glioblastoms („first-line“ Therapie):</p> <p>Chirurgie:</p> <p>Die neurochirurgische Operation dient sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken und gilt als Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms.¹⁹⁻²¹</p> <p>Ziele der Operation sind die Etablierung einer histologischen Diagnose, Reduktion der Raumforderung und eine möglichst vollständige Entfernung des in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbaren Kontrastmittel aufnehmenden Tumors. Tumorzellen sind in der kontralateralen, nicht tumortragenden Hemisphäre des Gehirns bereits bei Diagnosestellung nachweisbar, sodass eine mikroskopische Tumorfreiheit operativ nicht erreicht werden kann (nie „R0“-Resektion).³¹⁻³³</p> <p>Die Nachbarschaft funktionell wichtiger Areale zusammen mit der fehlenden Regenerationsfähigkeit des Gehirns, beschränken das Ausmaß der Tumorresektion bzw. die grundsätzliche Operabilität. Auch wenn eine</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>makroskopisch komplette Resektion der Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteile die Überlebenszeit verlängert, sollte ein operativ induziertes neurologisches Defizit vermieden werden.³⁴⁻³⁶</p> <p>Strahlentherapie:</p> <p>Die Strahlentherapie des Glioblastoms wird in der Regel als fokale, fraktionierte Bestrahlung in täglichen Einzeldosen von 1,8-2 Gy über einen Zeitraum von 6 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von möglichst 60 Gy (54-60 Gy) verabreicht und gilt ebenfalls als Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms.¹⁹⁻²¹</p> <p>Die Dosierungen und Behandlungsschemata folgen den Protokollen der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) und der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG).^{20, 37}</p> <p>Die Strahlentherapie verlängert das mediane Überleben im Glioblastom um ca. 6 Monate.^{38, 39}</p> <p>Ältere Patientinnen und Patienten (>70 Jahre alt) mit einem nicht methylierten MGMT Promotor-Status und/oder ungünstigen prognostischen Faktoren (z.B. KPS kleiner 70) erhalten unter Umständen ausschließlich eine Strahlentherapie (entweder nach „Standard- Protokoll“ oder modifiziert, z.B. hypofraktioniert).^{38, 40}</p> <p>Chemotherapie:</p> <p>Die relative Abschirmung des Gehirns vom restlichen Körper durch die Blut-Hirn-Schranke erschwert die Anwendung von Arzneimitteln im Gehirn und das Erreichen von therapeutischen Dosierungen. Die Blut- Hirn-Schranke hindert u.a. große Moleküle und nicht lipophile Substanzen, so auch viele Chemotherapeutika, daran in das Gehirn zu gelangen.⁴¹</p> <p>Seit dem Vorliegen der Ergebnisse der EORTC-Studie 22981/26981 im Jahr 2005, wird die Strahlentherapie in der Primärtherapie des Glioblastoms standardmäßig durch die konkomitante Gabe von Temozolomid, ab dem ersten bis zum letzten Tag der Bestrahlung in einer Dosierung von 75 mg/ m²KOF (Körperoberfläche) an 7 Tagen die Woche ergänzt.¹⁰</p> <p>Diese wird gefolgt von 6 Zyklen Erhaltungstherapie mit Temozolomid mit 150 - 200 mg/ m² TMZ für 5 Tage pro 28 Tage Zyklus (5/28) als adjuvante Gabe (EORTC-Protokoll).¹⁰</p> <p>Die Addition von Temozolomid verlängerte die mediane Überlebenszeit um 2,5 Monate von 12,1 Monate auf 14,6 Monate und erhöhte die 2-Jahres-Überlebensrate von 10% auf 26%.^{10,42}</p> <p>Ältere Patientinnen und Patienten (>70 Jahre) mit einem methylierten MGMT Promotor-Status erhalten ggf. ausschließlich Temozolomid, ohne begleitende Bestrahlung.¹⁶</p> <p>Zusammenfassung first-line Therapie und Ergebnisse</p> <p>Eine maximal mögliche chirurgische Resektion, gefolgt von einer Radiochemotherapie und anschließend 6 Zyklen mit TMZ (Stupp- oder EORTC-Protokoll) wird noch von älteren Leitlinien für die Therapie des neu diagnostizierten GBM als bisherige Standardtherapie (Standard of Care = SoC) empfohlen.</p> <p>Dieses Regime führt zu einer medianen Überlebenszeit von etwa 15 Monaten und einer progressionsfreien Überlebenszeit von 6,9 Monaten.^{10,15}</p> <p>Seit der Publikation der EF-14 Daten und der nachfolgenden Einführung der TTFelds in die Behandlung des neu diagnostizierten Glioblastoms, wenden eine</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>große Anzahl an Ärzten und Krankenhäusern weltweit TTFs zusammen mit systemischer Erhaltungstherapie als Standardtherapie an.</p> <p>Die Anwendung von TTFs als neue Standardtherapie in der Primärtherapie des neu diagnostizierten GBM wird beispielsweise vom amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in seiner aktuellen Leitlinie bereits empfohlen.²⁹</p>
NOA/DGN	<p>1. Neurochirurgische Operation (Biopsie und / oder Resektion) soweit ohne vorhersehbares zusätzliches neurologisches Defizit durchführbar.</p> <p>2. Radiochemotherapie mit Temozolomid als zur Radiotherapie (30 x 2 Gy Photonen über einen Zeitraum von 6 Wochen) begleitende und über sechs Zyklen erhaltende Temozolomidmonotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemäß der vorliegenden Studiendaten wird Patienten eine Behandlung mit TTF angeboten. - Ebenso wird Patienten mit einem hypermethylierten O6-Methylguanin- DNA-Methyltransferasepromotor (MGMT) in einigen Zentren eine Kombination aus Temozolomid und Lomustin (CCNU) angeboten. - Bei älteren Patienten wird in Abhängigkeit vom Funktionszustand in vielen Zentren ein hypofraktioniertes Radiotherapieschema gewählt. - Bei älteren Patienten wird zudem in vielen Zentren, wenn möglich gemäß aktueller Studienlage eine Erhaltungstherapie über 12 Zyklen nach der hypofraktionierten Radiotherapie durchgeführt. - Viele Zentren erwägen ein Auslassen des Temozolomid für Patienten mit aktivem MGMT; d.h., mit mutmaßlich, studienbasiert schlechterem Ansprechen auf die Chemotherapie. - Wegen der schlechten Prognose und wegen der limitierten Alternativoptionen ist der Einschluss in eine Studie eine relevante Alternative. Eine Integration der TTF in den Standardarm von Studien, bei denen Deutschland bei Hirntumoren eine führende Rolle einnimmt, ist aufgrund der Datenlage und der Kosten aktuell nicht möglich.

5. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Erstlinientherapie des Glioblastoms in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität).

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verlängerung der Überlebenszeit 2. Verhinderung eines Rezidives 3. Verbesserung der Lebensqualität 4. Verbesserung der neurologischen Symptomatik
Novocure	<p>Behandlungsziele der Erstlinientherapie des Glioblastoms in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung des Gesamtüberlebens - Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs - möglichst lange Erhaltung des funktionellen Status und Verzögerung einer funktionellen und/ oder kognitiven Verschlechterung - Erhalt der Lebensqualität

Einschätzende(r)	Antwort
NOA/DGN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ohne neue Einschränkungen in den Domänen der Bereiche 3-5. 2. Verlängerung des Gesamtüberlebens. 3. Verlängerung der Zeit ohne (zunehmende) neurologische Funktionseinschränkung. 4. Verlängerung der Zeit ohne (zunehmende) neurokognitive Defizite. 5. Verlängerung der Zeit mit guter Lebensqualität.

6. Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zum Einsatz von Tumortherapiefeldern (TTF) zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung im Rahmen der Erstlinientherapie? Welche Kontraindikationen gibt es?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Die Indikationsstellung erfolgt gemäß der von Stupp et al. Publizierten Studie (Stupp et al. 2017): Pat. mit abgeschlossener Radiochemotherapie im Rahmen der Primärtherapie von Glioblastomen.</p> <p>Kontraindikationen: Infratentorieller Sitz des Glioblastoms Progression unter Radiochemotherapie (in der Studie nicht explizit erwähnt) Schlechter Allgemeinzustand, der keine Fortsetzung der Temozolomidtherapie erlaubt (in der Studie nicht explizit erwähnt)</p>
Novocure	<p>Indikationsstellung: Optune wurde klinisch für die Behandlung des neu diagnostizierten Glioblastoms bei Erwachsenen nach Operation und Abschluss der Radiochemotherapie überprüft. Der Beginn der Behandlung sollte zusammen mit der systemischen Erhaltungstherapie (z.B. mit Temozolomid) erfolgen. Die Behandlung mit Optune wird bis zum 2. Rezidiv oder 24 Monate verabreicht (welches Ereignis zuerst eintritt). Eine Patientenselektion aufgrund von bekannten Prognosefaktoren oder anderen Kriterien lässt sich aus den EF-14 Daten nicht ableiten, da ein signifikanter Überlebensvorteil für alle Subgruppen bestand. Die Indikationsstellung zur Therapie kann daher grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom erfolgen.</p> <p>Kontraindikationen: - Schwangerschaft - Implantierte, aktive elektronische Geräte (Schrittmacher, Defibrillatoren, Tiefe Hirnstimulatoren) - Hinweise auf deutlich erhöhten intrazerebralen Druck mit Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen - Große Knochenlücken oder Geschossfragmente - Schwerwiegende Unverträglichkeit auf leitfähiges Hydrogel</p>
NOA/DGN	<p>Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom, die nach Absolvieren der ersten Anteile einer Standardtherapie (Operation und sechswöchiger Radiochemotherapie mit Temozolomid) in der nachfolgenden Erholungsphase vor dem Start der Erhaltungstherapie mit Temozolomid einen stabilen klinischen und bildgebenden Befund aufweisen, werden über die Datenlage zu TTF (eine positive</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>randomisierte, nicht verblindete Studie) informiert. Bei Entscheidung für die TTF Therapie wird diese zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit Temozolomid gegeben. Das bedeutet, dass Patienten mit alternativen Therapieschemata -wie oben erläutert- aufgrund des Fehlens von Studiendaten in der Regel nicht für eine Beratung zu den TTF in Frage kommen.</p> <p>Dies trifft wegen der negativen Studienlage auch auf Patienten mit progredienter Erkrankung zu.</p> <p>Kontraindikationen beziehen sich auf Erkrankungen oder nicht ausreichend geheilte Beschädigungen der Kopfhaut.</p> <p>Erfahrungen zu Patienten mit schlecht kontrollierten epileptischen Anfällen sind begrenzt.</p>

7. Sind Ihnen Erkenntnisse zur Anwendung der TTF parallel zur Radiochemotherapie bekannt? Wie ist Ihre Einschätzung zum Einsatz der TTF parallel zur Radiochemotherapie?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Derzeit liegen keine Daten zum parallelen Ansatz mit Radiotherapie vor. Studien wären hier wichtig, da die Kombination mit Radiotherapie und der frühzeitige Einsatz eventuell die schlechte Prognose der Patienten mit Glioblastomen verbessern könnte. Ohne Vorliegen von Studien erfolgt derzeit kein Einsatz simultan zur Radiotherapie</p>
Novocure	<p>Präklinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Anwendung von TTFelds direkt vor oder nach der Bestrahlung bzw. die Kombination von TTFelds mit Bestrahlung die antiproliferative / antimitotische Wirkung beider Behandlungsarten verbessern kann (additiv oder synergistisch).⁴³⁻⁴⁶</p> <p>Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Kombination von TTFelds und Bestrahlung (RT) eine klinisch-relevante Rolle spielen könnte.^{47,41}</p> <p>In einer prospektiven, einarmigen, offenen klinischen Studie wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von TTFelds bei gleichzeitiger Verabreichung von RT / TMZ bei Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten GBM (n = 10) getestet. Die Patienten begannen TTFelds vor oder zum Zeitpunkt der RT. Die häufigste Nebenwirkung war die mit TTFelds in Verbindung stehende Hauttoxizität (40%). Die Inzidenz der dermatologischen Nebenwirkung ist jedoch vergleichbar mit der, der EF-14 Studie (52%). Es wurde keine zusätzliche, mit TTFelds in Verbindung stehende, Toxizität berichtet und es wurde auch keine RT- oder TMZ-bedingten Toxizität infolge der zusätzlichen Behandlung mit TTFelds beobachtet. TTFelds und die begleitende RT waren bei Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten GBM sicher und gut verträglich.⁴⁸</p>
NOA/DGN	<p>Es ist bekannt, dass eine entsprechende Studie auf Betreiben der herstellenden Firma als IIT unternommen wird.</p> <p>Wegen des vollständigen Fehlens von Studiendaten, die unserer Ansicht nach nicht nur die Sicherheit, sondern auch eine bessere Effektivität nahelegen müssten, da bei Behandlung zusätzlich zur Radiochemotherapie eine mutmaßlich aus verschiedenen Gruppen zusammengesetzte, deutlich größere Patientengruppe in Frage käme, für die aktuell jegliche Evidenz fehlt.</p>

B. Methode und Nutzen

8. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität).

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Derzeit liegt eine randomisierte Studie vor: Das progressionsfreie Überleben nach RCT wurde von im Median 4,0 auf 6,7 Monate verbessert (P< 0.001) Die Überlebensrate nach RCT wurde von im Median 16,0 auf 20,7 Monate verbessert (P< 0.001). Die systemischen Nebenwirkungen durch die Chemotherapie wurden nicht beeinflusst. Hauptnebenwirkungen waren eine Hautreizung (meist <Grad 3) In einer zweiten Analyse der Lebensqualität Taphoorn et al. 2018 ergaben sich kein positiver oder negativer Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten</p>
Novocure	<p>Behandlungsziele des Einsatzes von TTFelds in der Erstlinientherapie des Glioblastoms in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung des Gesamtüberlebens - Zunahme des Anteils langfristig überlebender Patientinnen und Patienten - Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs - möglichst lange Erhaltung des funktionellen Status und Verzögerung einer funktionellen und/ oder kognitiven Verschlechterung - Erhalt der Lebensqualität
NOA/DGN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ohne neue Einschränkungen in den Domänen der Bereiche 3-5. 2. Verlängerung des Gesamtüberlebens. 3. Verlängerung der Zeit ohne (zunehmende) neurologische Funktionseinschränkung. 4. Verlängerung der Zeit ohne (zunehmende) neurokognitive Defizite. 5. Verlängerung der Zeit mit guter Lebensqualität.

9. Wie bewerten Sie den Nutzen der TTF im Rahmen der Erstlinientherapie beim Glioblastom?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Verbesserung der progressionsfreien Zeit und der Überlebensrate der Patienten um 2 – 4 Monate; was bei der schlechten Prognose des Glioblastoms klinisch bedeutsam ist. Auch die Langzeitprognose der Patienten nach 5 Jahren wird laut den publizierten Daten von 5 auf 13% erhöht. Die Nebenwirkungsrate der Hauttoxizität ist vertretbar.</p> <p>In der klinischen Routine lehnen ca 1/3 bis ½ der Patienten die TTF ab, da sie die Apparatur nicht am Kopf tragen wollen (persönliche Erfahrung; Studien dazu gibt es nicht).</p> <p>Im TTF Arm der Studie hatten die Patienten einen häufigeren Kontakt zu medizinischen Fachpersonal als im Kontrollarm der Studie (keine Placebo-kontrollierte Studie). Da bei anderen Indikationen (NSCLC) gezeigt werden konnte,</p>

Einschätzende(r)	Antwort																		
	<p>dass eine intensive palliativmedizinische Anbindung onkologischer Patienten das Überleben verbessern kann, können solche Effekte im TTF -Arm der Glioblastomstudie nicht ausgeschlossen werden. Das ebenfalls verbesserte progressionsfreie Überleben im TTF-Arm der Studie spricht allerdings gegen einen solchen Zusammenhang.</p>																		
<p>Novocure</p>	<p>Ergebnisse: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sind unter Behandlung mit TTFields signifikant verlängert. Das mediane PFS ab dem Beginn der TTFields Behandlung beträgt 6,7 Monate vs. 4,0 Monate mit TMZ allein (HR, 0.63; 95%CI, 0.52-0.76; P < 0.001) Das mediane OS ab dem Beginn der TTFields Behandlung beträgt 20.9 vs. 16.0 Monate mit TMZ alleine (HR, 0.63; 95%CI, 0.53-0.76; P < 0.001) Patientinnen und Patienten, die mit TTFields behandelt wurden, hatten ein um 37% geringeres Risiko an ihrem Glioblastom zu sterben, als diejenigen, die eine alleinige TMZ Behandlung erhielten.^{30, 49} Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die TTFields Behandlung ließ sich in allen Subgruppen nachweisen. Bemerkenswert ist hier die signifikante Risikoreduktion zu Sterben auch für die Patientinnen und Patienten mit als prognostisch ungünstig geltenden Merkmalen wie höheres Alter (Risikoreduktion um 49%) oder unmethylierter MGMT Promotor-Status (Risikoreduktion um 34%). Auch die Wahrscheinlichkeit langfristig zu überleben wird durch die Behandlung mit TTFields signifikant erhöht. Die jährlichen, prozentualen Überlebensraten:³⁰</p> <table border="1" data-bbox="427 1153 997 1518"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>TTFields + TMZ</th> <th>TMZ allein</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>73</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>43</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>26</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>20</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>13</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Behandlung mit TTFields hat die Lebensqualität nicht negativ beeinflusst. Einzige Ausnahme war juckende Haut, eine zu erwartende Nebenwirkung. Der Zustand der Patientinnen und Patienten war unter TTFields länger stabil, die Zeit bis zu einem nachhaltigen Abfall der Ergebnisse des Mini Mental State Examination (MMSE) und des KPS war verlängert.⁵⁰ Die Behandlung mit TTFields zusätzlich zur Erhaltungstherapie hat im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie, zu keiner signifikanten Zunahme von schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt (Grad 3 oder 4).</p> <p>Nutzenbewertung: Angesichts der Schwere der Erkrankung mit einer sehr kurzen medianen Überlebenszeit und äußerst limitierten therapeutischen Optionen, erscheint ein mittlerer Gesamtüberlebensvorteil von 4,9 Monaten hoch relevant.</p>	Jahr	TTFields + TMZ	TMZ allein	1	73	65	2	43	31	3	26	16	4	20	8	5	13	5
Jahr	TTFields + TMZ	TMZ allein																	
1	73	65																	
2	43	31																	
3	26	16																	
4	20	8																	
5	13	5																	

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Noch relevanter, insbesondere aus Patientensicht ist jedoch die deutlich mehr als verdoppelte Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre trotz dieser aggressiven Erkrankung zu überleben (13% in der TTFields-Gruppe gegenüber 5% in der Gruppe mit alleiniger TMZ Therapie).</p> <p>Darüber hinaus sind die verzögerte kognitive Verschlechterung und die verlängerte Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung sowie die anhaltend stabile Lebensqualität von besonderer Relevanz für Patientinnen und Patienten und Angehörige (z. B. reduzierte Belastung der Angehörigen durch längere Selbstständigkeit des Patienten).</p>
NOA/DGN	<p>Die publizierte Studie zeigt statistisch belastbar eine Verbesserung der Ziele 1 und 2.</p> <p>Dies ist für Patienten dann relevant, wenn sie die offensichtlichen Nachteile der Therapie (dauerhafte Kopfrasur, mind. 18h-Tragen des Geräts und damit unvermeidliche Kenntlichmachung des Status als Hirntumorpatient, mögliche Wärme- und Stromflussentwicklung, regelmäßige Kundendienstbesuche) akzeptieren.</p> <p>Dies trifft in unserer Erfahrung auf einen sehr variablen Anteil der Patienten zu.</p> <p>Eine wünschenswerte, industrieunabhängige Bestätigung der Daten wurde dem GBA von mehreren medizinischen Fachgesellschaften empfohlen, da ein wesentlicher Aspekt der Effektivität der TTF, nämlich die intensivere Betreuung der Patienten als Konfounder existiert, der ggf. wesentlich weniger belastend durch eine adäquate therapeutische, pflegerische, psychologische und soziale Betreuung erreichbar wäre.</p>

10. Wie werden die Behandlungsziele des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie erhoben? Gibt es Behandlungsziele, zu denen validierte Erhebungsinstrumente verfügbar sind und welche sind das?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Derzeit wird eine Firmengesponserte Studie (TIGER Studie) als Feldstudie durchgeführt um Daten zur Anwendung und eventuell Überlebensdaten zu generieren.</p> <p>Die Verträglichkeit wird durch Inspektion überprüft(Hauttoxizität) Überlebensdaten können dabei nur eingeschränkt überprüft werden.</p>
Novocure	<p>Erhebung von Behandlungszielen des Einsatzes von TTFields:</p> <p><i>In der klinischen Studie:</i></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Erhebung durch klinische Untersuchung des Patienten und regelmäßige Bildgebung (Kernspintomographie). Es erfolgte ein zentraler, verblindeter Review.</p> <p><u>Gesamtüberleben/Jährliches Überleben:</u> Berichteter Tod des Patienten</p> <p><u>Lebensqualität:</u> Erhebung mittels des EORTC-QLQ-C30, BN-20 Fragebogens, hierbei handelt es sich um ein validiertes Erhebungsinstrument.</p> <p><u>Kognitive Funktion:</u> Erhebung mittels Mini-Mental State Fragen (MMSE), die ebenfalls validiert sind.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><i>In der klinischen Routine:</i> <u>Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben:</u> Erhebung durch regelmäßige klinische und neurologische Untersuchung des Patienten sowie regelmäßige Bildgebung (meist Kernspintomographie), in der Regel ca. alle 3 Monate.</p>
NOA/DGN	<p>Es existiert ein Register, das von der herstellenden Firma in Auftrag gegeben Behandlungsdaten sammelt. Ohne Vergleichskollektiv sind die erhobenen Daten, die nach unserer Kenntnis auch die Lebensqualität abfragen, allerdings nicht bewertbar.</p> <p>Es existieren zu allen Behandlungszielen sinnvolle und z.T. validierte Erhebungsinstrumente. Diese sind die <i>Response Assessment in Neurooncology</i> (RANO) Kriterien und die Lebensqualitätsinventare der EORTC (EORTC QLQ C30 und BN-20). Zudem lassen sich der Funktionszustand über den Karnofsky Performance Status (KPS) oder andere Skalen und die Neurokognition über den NeuroCoq Fx oder ausführliche neuropsychologische Erhebungen bestimmen.</p>

11. Welche Verbesserungen werden jeweils als klinisch relevant für diese Zielgrößen angesehen?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Verbesserung der progressionsfreien Zeit und der Überlebensrate der Patienten um 2 – 4 Monate; was bei der schlechten Prognose des Glioblastoms klinisch bedeutsam ist. Auch die Langzeitprognose der Patienten nach 5 Jahren wird laut den publizierten Daten von 5 auf 13% erhöht.</p>
Novocure	<p>Klinisch Relevante Verbesserungen der Behandlungsziele: <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Verlängerung des PFS um mehr als 2 Monate erscheint im Kontext dieser Erkrankung relevant. Klinisch wird möglichst langfristig ein stabiler klinischer Zustand angestrebt.</p> <p><u>Gesamtüberleben/Jährliches Überleben:</u> Eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 2 Monate wird im Kontext der Erkrankung bereits als klinisch relevant eingeschätzt. Eine zusätzliche, relative Zunahme des Langzeitüberlebens über 2 Jahre hinaus wird ebenfalls als klinisch relevant angesehen.</p>
NOA/DGN	<p>Die Risikoreduktionen für Progression und Versterben in der publizierten Studie (Stupp et al. JAMA 2015 und 2017) sind statistisch belastbar und klinisch relevant. Die anderen Aspekte (3-5) sind bislang unzureichend adressiert.</p>

12. Bitte machen Sie Angaben zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und zur erforderlichen Behandlungshäufigkeit und Behandlungsdauer des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie.

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Behandlungsbeginn ca. 4-7 Wochen nach Abschluss der RCT; Patient muss die Apparatur täglich für 18 Std. tragen; Dauer der Behandlung bis zur Tumorprogression; bei Tumorfreiheit 24 Monate</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Novocure	<p>Im Rahmen der klinischen Studie zur Anwendung von TTFields wurde die Behandlung frühestens 4 Wochen jedoch nicht länger als 7 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie begonnen.</p> <p>Die Behandlung wird von den Patientinnen und Patienten kontinuierlich ambulant angewendet und soll gemäß dem Protokoll der EF-14 Studie bis zum zweiten radiologisch nachgewiesenen Progress oder 24 Monate verabreicht werden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,2 Monate.³⁰</p>
NOA/DGN	<p>Therapiebeginn ab etwa 3 Monate nach Operation; d.h., nach Abschluss der Radiochemotherapie und der Bestätigung der Stabilität durch eine MRT etwa 4 Wochen nach dieser ersten Therapiephase.</p> <p>Die TTF-Elektroden müssen permanent aufgebracht sein, wobei eine aktive Behandlung mit dem Gerät mindestens 18 h pro Tag betragen soll.</p> <p>Für die Studienendpunkte wurde eine Behandlungsdauer bis zur Progression angesetzt. Nachuntersuchungen und Subgruppenanalysen sollen implizieren, dass auch eine längere Behandlung sinnvoll sein könnte; dies ist onkologisch nicht plausibel.</p>

13. Welche methodenspezifischen Risiken/ unerwünschte Wirkungen sehen Sie bei dem Einsatz von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	Hauttoxizität
Novocure	<p>In der EF-14 Studie ist als methodenspezifische Nebenwirkung ein vermehrtes Auftreten von Hautreizungen beobachtet worden. Diese stellen eine Reaktion auf das Tragen der Keramik-Gel-Pads (Transducer Arrays) dar.</p> <p>Milde bis moderate Hautreizungen wurden in 52% der mit TTFields behandelten Patientinnen und Patienten beobachtet. Schwerwiegende Hautreizungen (Grad 3) traten bei 2% der Behandelten auf.³⁰</p> <p>Die Hautreaktionen lassen sich in aller Regel durch die lokale Anwendung von Cremes oder Salben gut behandeln und erfordern keine Unterbrechung der TTFields Therapie.</p> <p>Jegliche Art der Hauttoxizität war reversibel und heilte spätestens nach Absetzen der Behandlung ab.</p>
NOA/DGN	<p>Psychologische / soziale Belastung durch die Dauerexposition. Vor allem diese scheint TTF-Befürworter und Nicht-Interessierte unter den Patienten zu separieren.</p> <p>Hautveränderungen durch die Dauerexposition gegenüber den Elektroden</p> <p>Relevante Wärmeentwicklung bei einigen Patienten</p> <p>Abgabe von unangenehm spürbaren Elektroimpulsen bei manchen Patienten.</p>

C. Medizinische Notwendigkeit

14. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung begründen können (z.B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, relevante Aspekte der Lebensqualität).

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	<p>Verbesserung der progressionsfreien Zeit und der Überlebensrate der Patienten um 2 – 4 Monate; was bei der schlechten Prognose des Glioblastoms klinisch bedeutsam ist. Auch die Langzeitprognose der Patienten nach 5 Jahren wird laut den publizierten Daten von 5 auf 13% erhöht. Die Nebenwirkungsrate der Hauttoxizität ist vertretbar.</p>
Novocure	<p>Das GBM betrifft ca. 3/100000 Menschen und der Krankheitsverlauf ist in der Regel infaust. Selbst bei multimodaler Behandlung liegt die 2-Jahres-Überlebensrate ohne TTFs bei nur etwa 27%. Seit Einführung der Chemotherapie mit Temozolomid als Standardbehandlung des neu diagnostizierten Glioblastoms im Jahr 2005, konnte bis zur Einführung der TTFs, trotz enormem Forschungsaufwand keine Verbesserung der Überlebenszeit erreicht werden. Vielversprechende Therapien, teils mit nachweislicher Wirksamkeit in anderen onkologischen Indikationen sind bei der Anwendung im Glioblastom gescheitert.⁵¹⁻⁵³</p> <p>Die meisten klinischen Studien im neu diagnostizierten Glioblastom berichten ein mittleres progressionsfreies Überleben und ein mittleres Gesamtüberleben ab Diagnosestellung von 6,2 bis 7,5 Monaten bzw. 14,6 bis 16,7 Monaten.</p> <p>Das GBM ist eine invasive Erkrankung in der selbst bei einer bildgebend vollständigen Resektion, Tumorzellen im Gehirn verbleiben und letztendlich ein Wiederauftreten des Tumors antreiben. Daher erleben die meisten Patientinnen und Patienten spätestens innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung bereits eine Tumorphase.</p> <p>TTFs ist eine lokale Behandlungsmodalität die eine gezielte Abgabe der Therapie ohne systemische Nebenwirkungen gewährleistet. Die Ergebnisse der EF- 14-Studie zeigen, dass sowohl PFS als auch OS und die Langzeitüberlebensraten durch die Gabe von TTFs zusätzlich zur Erhaltungstherapie verlängert bzw. erhöht wurden. Die Lebensqualität blieb während der Behandlung mit TTFs erhalten, mit Ausnahme von juckender Haut. Die Zeit bis zu einem anhaltenden Abfall von KPS (funktioneller Status) und der MMSE (kognitiver Status) sind verlängert.</p>
NOA/DGN	<p>Eine Verbesserung der Aspekte 1-5 für Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom ist aufgrund der schlechten Prognose der Erkrankung und aufgrund der erheblichen neurologischen Morbidität notwendig.</p> <p>Die publizierten Daten zur statistischen Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zeigen, dass sich am grundsätzlich palliativen Vorgehen durch den Einsatz von TTF nichts ändert.</p> <p>Eine Verbesserung der neurologischen Morbidität und von Einschränkungen der Lebensqualität wäre notwendig, wird nach publizierter Datenlage durch die TTF aber nicht erreicht.</p>

15. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von Tumortherapiefeldern zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung begründen können (z.B. Verlauf der Erkrankung unter der derzeitigen Standardbehandlung, therapeutische Alternativen, Lebensqualität).

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	Patienten mit Glioblastomen haben eine auch im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen schlechte Prognose. Unter der Standardtherapie überleben weniger als 10% der Patienten nach 5 Jahren.
Novocure	<p>Die therapeutischen Optionen in der Behandlung des Glioblastoms sind aufgrund der besonderen Eigenschaften des Gehirns (Blut-Hirn-Schranke, begrenzter Raum, funktionell relevante Areale auf kleinem Raum) äußerst begrenzt. Gleichwertige Alternativen gibt es nicht.</p> <p>Die Therapie mit TTFields ist eine lokale Behandlung, die das Spektrum der therapeutischen Optionen im Glioblastom erweitert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TTFields verlängern das OS, PFS und erhöhen die Langzeitüberlebensraten - Die Behandlung mit TTFields induziert keine zusätzliche systemische und auch keine kumulative Toxizität, die die Behandlungsdauer limitieren würde - Der neue Wirkmechanismus zeigt einen Effekt auf die gliomatöse Tumorzelle unabhängig von deren Diversität hinsichtlich molekularer und genetischer Eigenschaften (klinisch durch den Überlebensvorteil in allen Subgruppen zu beobachten) - Es besteht ein potentiell synergistischer Effekt mit allen anderen, im Glioblastom angewandten Therapien - Kann auch mit anderen Systemtherapeutika sicher kombiniert werden (z.B. Lomustin) <p>Die „real-life“ Erfahrung bei mittlerweile über 10.000 Patientinnen und Patienten weltweit zeigt keine neuen Hinweise auf Toxizität und bestätigt somit das günstige Nebenwirkungsprofil.</p>
NOA/DGN	<p>Die Abwägung der Aspekte der möglichen Verlängerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens gegenüber den Belastungen durch die Therapie lässt die TTF für eine Gruppe von Patienten als eine wünschenswerte Therapieergänzung erscheinen.</p> <p>Die Alternative besteht in der Verwendung der ausschließlichen Standardtherapie ohne TTF. Andere medizinische Alternativen für die benannte Patientengruppe existieren nur für die oben benannten Subgruppen nach individueller Einschätzung.</p>

D. Wirtschaftlichkeit

16. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten von Glioblastomen unter Berücksichtigung der möglichen Therapieoptionen.

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	Kosten der Apparatur ca. 12000 Euro pro Monat; Klinische Untersuchungen erfolgen im Rahmen der Nachsorge und Chemotherapie bei diesen Patienten; Aufklärung der Patient über TTF (entsprechende Kosten)
Novocure	<p>Die Behandlung des Glioblastoms in der Primärtherapie erfolgt in der Regel bis zum ersten Rezidiv gemäß dem oben skizzierten Behandlungsstandard. Jenseits des ersten Rezidivs wird die Behandlung deutlich variabler und hängt von vielerlei Faktoren wie z.B. Alter, KPS, Zeit bis zum Rezidiv, molekularer Status (MGMT) ab. Aus diesem Grund sind allgemeine Krankheitskosten nicht einfach abzuschätzen.</p> <p><u>Aktuelle Standardtherapie ohne TTFields:</u></p> <p>Direkte Kosten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurochirurgische Operation (DRG) und Bestrahlung (DRG/EBM) - Histologie und molekulare Testung - Akquisitionskosten für TMZ, Labor- und Arzt- kosten für die Therapieüberwachung, ggf. Management von unerwünschten Wirkungen. (Empfehlung währen Chemotherapie: wöchentliche Kontrollen mit Blutbild) - Ggf. Anschlussheilbehandlung / Rehabilitation - Ggf. Pflege, Pflegemittel - Radiologisches und klinisches Follow-up (MRT, Arztbesuche) - Ggf. zusätzliches Imaging (z.B. PET) - Ggf. Kosten für Zweit- oder Drittlinientherapie (OP, Re-Bestrahlung, Chemotherapie und/oder biologische Therapie) - Palliativtherapie <p>Indirekte Kosten (z.B.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kosten Verlust von Arbeitsjahren/Arbeitskraft - Kosten durch Zahlung von Krankengeld/ Arbeitslosengeld / soziale Transferzahlungen - Kosten durch Zahlung von Witwen- und Waisenrenten an Hinterbliebene - Kosten für die Pflege/ Unterstützung durch Angehörige <p><u>Aktuelle Standardtherapie ohne TTFields:</u></p> <p>Direkte Kosten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurochirurgische Operation (DRG) und Bestrahlung (DRG/EBM) - Histologie und molekulare Testung - Akquisitionskosten für TMZ, Labor- und Arztkosten für die Therapieüberwachung, ggf. Management von unerwünschten Wirkungen. (Empfehlung währen Chemotherapie: wöchentliche Kontrollen mit Blutbild) - Akquisitionskosten für die TTFields Behandlung - Ggf. Anschlussheilbehandlung / Rehabilitation - Ggf. Pflege, Pflegemittel

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> - Radiologisches und klinisches Follow-up (MRT, Arztbesuche) - Ggf. zusätzliches Imaging (z.B. PET) - Ggf. Kosten für Zweit- oder Drittlinientherapie (OP, Re-Bestrahlung, Chemotherapie und/oder biologische Therapie) - Palliativtherapie <p>Indirekte Kosten (z.B.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kosten Verlust von Arbeitsjahren/Arbeitskraft - Kosten durch Zahlung von Krankengeld/ Arbeitslosengeld / soziale Transferzahlungen - Kosten durch Zahlung von Witwen- und Waisenrenten an Hinterbliebene - Kosten für die Pflege/ Unterstützung durch Angehörige <p>Die bisherigen Publikationen zur Kosteneffizienz bzw. dem klinisch-wirtschaftlichen Nutzen von TTFelds sind limitiert und zeigen u.a. aufgrund der unterschiedlichen Datengrundlage (Interim-Daten vs. finale Analyse der EF-14) eine große Spannweite.</p> <p>Diejenigen Publikationen, die Ergebnisse der finalen Analyse berücksichtigen, unterstützen im Kontext der aktuellen „willingness to pay“-Grenzen die Annahme der Wirtschaftlichkeit für Optune.⁵⁴⁻⁵⁷</p>
NOA/DGN	<p>Es ist dem GBA bekannt, dass Hirntumore bereits jetzt zu den teuersten Erkrankungen gehören. Viele patientenzentrierte Maßnahmen sind aktuell vergleichsweise kostengünstig.</p> <p>Behandlungskosten für die Standardtherapie: Operation, Radiochemotherapie, Behandlung mit Temozolomid.</p> <p>Kosten für klinische und bildgebende (MRT) Verlaufsuntersuchungen.</p> <p>Kosten für eine mögliche Progressionsbehandlung.</p> <p><u>Unter jeder Therapie:</u></p> <p>Ambulante und stationäre Versorgung bei Komplikationen oder krankheitsbedingten Einschränkungen der neurol. Funktion sowie symptomatischer Epilepsie.</p> <p>Rehabilitationsmaßnahmen (für eine Gruppe von Patienten)</p> <p>Pflegemaßnahmen (für eine Gruppe von Patienten; deutlich ansteigend mit Progression der Erkrankung)</p> <p>Psychoonkologische Betreuung</p> <p>Therapeutische Betreuung (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie)</p> <p>Spezialisierte Palliative Versorgung</p> <p>Wegfall der Berufstätigkeit</p> <p>Wegfall der Tätigkeit im sozialen Umfeld (Versorgung von Angehörigen)</p>

E. Voraussetzungen und Anwendung

17. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur- Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung des Glioblastoms im Rahmen der Erstlinientherapie erfüllt sein?

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	Einsatz nur in der Glioblastom Therapie erfahrenen Zentren (z.B. neuroonkologische Zentren der DKG). Schulung des behandelnden Personals im Umgang mit TTF zu empfehlen.
Novocure	<p>Strukturelle Qualitätsanforderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zentren mit Erfahrung in der Behandlung von GBM Patientinnen und Patienten - Zertifizierung der verordnenden Ärzte (Training durch Novocure) - Technischer Support (Device Support Specialist – Training durch Novocure) <p>Anforderungen zur Prozessqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Novocure ist DIN EN ISO 13485 TÜV zertifiziert <p>Anforderungen zur Ergebnisqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient wird im Rahmen der Indikation (z.B. HGG) behandelt - Arzt kann erkennen, ob das Gerät genutzt wird.
NOA/DGN	<p>Es ist wünschenswert, dass Patienten mit Hirntumoren in spezialisierten Zentren beraten und betreut werden.</p> <p>Firmenunabhängige Beratung zum möglichen Einsatz der TTF.</p> <p>Berater müssen für die technische Betreuung der TTF spezifisch geschult werden.</p> <p>Firmenunabhängige Betreuung der TTF nutzenden Patienten.</p> <p>Nutzung der Tumorboards als Entscheidungsforen für den Beginn und das Ende der TTF Therapie.</p>

F. sonstige Aspekte

18. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO	Derzeit liegt nur eine randomisierte Studie zu TTFs bei Glioblastomen vor. Eine weitere Bestätigung der Daten im Rahmen von Phase IV oder III Studien wäre wünschenswert. Daten zum kombinierten Einsatz parallel zur Radiotherapie müssten erhoben werden; angefangen von einer Phase I/II Studie bis hin zu einer Phase III Studie
NOA/DGN	Die hier entwickelten Fragen ignorieren die zum Teil erheblichen Bedenken einer großen Zahl der medizinischen Fachgesellschaften, die bis Dezember 2017 eine ähnliche Stellungnahme zur Notwendigkeit einer „Plazebo-kontrollieren“ firmenunabhängigen Bestätigungsstudie abgegeben hatte. Als einziger Aspekt, der sich mit dem Thema auseinandersetzt, verbleibt mit Punkt 7 dieses Fragebogens der Wunsch nach einer studienunabhängigen Indikationserweiterung, wohingegen alle firmenunabhängigen Aspekte hier unberücksichtigt bleiben.

III. Literaturlisten

a. Literaturliste der DEGRO

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Taphoorn MJB
	TI:	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
	SO:	JAMA Oncol. 2018 Apr 1;4(4):495-504. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5082
2	AU:	Stupp R, Ram Z
	TI:	Quality of Life in Patients With Glioblastoma Treated With Tumor-Treating Fields-Reply
	SO:	JAMA. 2018 May 1;319(17):1823. doi: 10.1001/jama.2018.1862
3	AU:	Stupp R
	TI:	Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial
	SO:	JAMA. 2017 Dec 19;318(23):2306-2316. doi: 10.1001/jama.2017.18718

b. Literaturliste der Novocure GmbH

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Louis, D. N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; von Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W. K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O. D.; Kleihues, P.; Ellison, D. W.
	TI:	The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary
	SO:	<i>Acta Neuropathol</i> 2016 , 131 (6), 803-20
2	AU:	Georgakis, M. K.; Karalexi, M. A.; Kalogirou, E. I.; Ryzhov, A.; Zborovskaya, A.; Dimitrova, N.; Eser, S.; Antunes, L.; Sekerija, M.; Zagar, T.; Bastos, J.; Agius, D.; Florea, M.; Coza, D.; Bouka, E.; Bourgioti, C.; Dana, H.; Hatzipantelis, E.; Moschovi, M.; Papadopoulos, S.; Sfakianos, G.; Papakonstantinou, E.; Polychronopoulou, S.; Sgouros, S.; Stefanaki, K.; Stiakaki, E.; Strantzia, K.; Zountsas, B.; Pourtsidis, A.; Patsouris, E.; Petridou, E. T.
	TI:	Incidence, time trends and survival patterns of childhood pilocytic astrocytomas in Southern-Eastern Europe and SEER, US.
	SO:	<i>J Neurooncol</i> 2017 , 131 (1), 163-175
3	AU:	Ohgaki, H.; Kleihues, P.
	TI:	Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas
	SO:	<i>J Neuropathol Exp Neurol</i> 2005 , 64 (6), 479-89.
4	AU:	Lang, F. F.; Gilbert, M. R.
	TI:	Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults.
	SO:	<i>J Clin Oncol</i> 2006 , 24 (8), 1236-45
5	AU:	Huse, J. T.; Wallace, M.; Aldape, K. D.; Berger, M. S.; Bettegowda, C.; Brat, D. J.; Cahill, D. P.; Cloughesy, T.; Haas-Kogan, D. A.; Marra, M.; Miller, C. R.; Nelson, S. J.; Salama, S. R.; Soffietti, R.; Wen, P. Y.; Yip, S.; Yen, K.; Costello, J. F.; Chang, S.
	TI:	Where are we now? And where are we going? A report from the Accelerate Brain Cancer Cure (ABC2) low-grade glioma research workshop.
	SO:	<i>Neuro Oncol</i> 2014 , 16 (2), 173-8.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
6	AU:	Alves, T. R.; Lima, F. R.; Kahn, S. A.; Lobo, D.; Dubois, L. G.; Soletti, R.; Borges, H.; Neto, V. M.
	TI:	Glioblastoma cells: a heterogeneous and fatal tumor interacting with the parenchyma
	SO:	<i>Life Sci</i> 2011 , 89 (15-16), 532-9
7	AU:	Ostrom, Q. T.; Gittleman, H.; Fulop, J.; Liu, M.; Blanda, R.; Kromer, C.; Wolinsky, Y.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J. S.
	TI:	CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012
	SO:	<i>Neuro Oncol</i> 2015 , 17 Suppl 4, iv1-iv62
8	AU:	Ostrom, Q. T.; Gittleman, H.; Truitt, G.; Boscia, A.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J. S.
	TI:	CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015
	SO:	<i>Neuro Oncol</i> 2018 , 20 (suppl_4), iv1-iv86
9	AU:	Ohgaki, H.; Kleihues, P.
	TI:	The definition of primary and secondary glioblastoma
	SO:	<i>Clin Cancer Res</i> 2013 , 19 (4), 764-72
10	AU:	Stupp, R.; Mason, W. P.; van den Bent, M. J.; Weller, M.; Fisher, B.; Taphoorn, M. J.; Belanger, K.; Brandes, A. A.; Marosi, C.; Bogdahn, U.; Curschmann, J.; Janzer, R. C.; Ludwin, S. K.; Gorlia, T.; Allgeier, A.; Lacombe, D.; Cairncross, J. G.; Eisenhauer, E.; Mirimanoff, R. O.; European Organisation for, R.; Treatment of Cancer Brain, T.; Radiotherapy, G.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G.
	TI:	Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma
	SO:	<i>N Engl J Med</i> 2005 , 352 (10), 987-96.
11	AU:	Louis, D. N.; Ohgaki, H.; Wiestler, O. D.; Cavenee, W. K.; Burger, P. C.; Jouvet, A.; Scheithauer, B. W.; Kleihues, P.
	TI:	The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system
	SO:	<i>Acta Neuropathol</i> 2007 , 114 (2), 97-109
12	AU:	Maher, E. A.; Furnari, F. B.; Bachoo, R. M.; Rowitch, D. H.; Louis, D. N.; Cavenee, W. K.; DePinho, R. A.
	TI:	Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter
	SO:	<i>Genes Dev</i> 2001 , 15 (11), 1311-33
13	AU:	Smith, D. R.; Hardman, J. M.; Earle, K. M.
	TI:	Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system
	SO:	<i>J Neurosurg</i> 1969 , 31 (1), 50-8
14	AU:	Pasquier, B.; Pasquier, D.; N'Golet, A.; Panh, M. H.; Couderc, P.
	TI:	Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas: clinicopathological study of two cases and review of literature
	SO:	<i>Cancer</i> 1980 , 45 (1), 112-25
15	AU:	Wilson, T. A.; Karajannis, M. A.; Harter, D. H.
	TI:	Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics
	SO:	<i>Surg Neurol Int</i> 2014 , 5, 64
16	AU:	Weller, M.; van den Bent, M.; Tonn, J. C.; Stupp, R.; Preusser, M.; Cohen-Jonathan-Moyal, E.; Henriksson, R.; Le Rhun, E.; Balana, C.; Chinot, O.; Bendszus, M.; Reijneveld, J. C.; Dhermain, F.; French, P.; Marosi, C.; Watts, C.; Oberg, I.; Pilkington, G.; Baumert, B. G.; Taphoorn, M. J. B.; Hegi, M.; Westphal, M.; Reifenberger, G.; Soffietti, R.; Wick, W.; Gliomas, E. A. f. N.-O. E. T. F. o.
	TI:	European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> 2017 , 18 (6), e315-e329

Nr.	Feldbezeichnung	Text
17	AU:	Hegi, M. E.; Diserens, A. C.; Gorlia, T.; Hamou, M. F.; de Tribolet, N.; Weller, M.; Kros, J. M.; Hainfellner, J. A.; Mason, W.; Mariani, L.; Bromberg, J. E.; Hau, P.; Mirimanoff, R. O.; Cairncross, J. G.; Janzer, R. C.; Stupp, R.
	TI:	MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma
	SO:	<i>N Engl J Med</i> 2005 , 352 (10), 997-1003
18	AU:	Weller, M.; Pfister, S. M.; Wick, W.; Hegi, M. E.; Reifenberger, G.; Stupp, R.
	TI:	Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> 2013 , 14 (9), e370-9
19	AU:	Stupp, R.; Brada, M.; van den Bent, M. J.; Tonn, J. C.; Pentheroudakis, G.; Group, E. G. W.
	TI:	High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	SO:	<i>Ann Oncol</i> 2014 , 25 Suppl 3, iii93-101
20	AU:	Weller, M.; van den Bent, M.; Hopkins, K.; Tonn, J. C.; Stupp, R.; Falini, A.; Cohen- Jonathan-Moyal, E.; Frappaz, D.; Henriksson, R.; Balana, C.; Chinot, O.; Ram, Z.; Reifenberger, G.; Soffiatti, R.; Wick, W.
	TI:	European Association for Neuro-Oncology Task Force on Malignant, G., EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> 2014 , 15 (9), e395-403
21	AU:	Olson, J. J.; Fadul, C. E.; Brat, D. J.; Mukundan, S.; Ryken, T. C.
	TI:	Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines development, value and application
	SO:	<i>J Neurooncol</i> 2009 , 93 (1), 1- 23
22	AU:	Thakkar, J. P.; Dolecek, T. A.; Horbinski, C.; Ostrom, Q. T.; Lightner, D. D.; Barnholtz-Sloan, J. S.; Villano, J. L.
	TI:	Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma
	SO:	<i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2014 , 23 (10), 1985-96
23	AU:	Ahmed, K. A.; Chinnaiyan, P.
	TI:	Applying metabolomics to understand the aggressive phenotype and identify novel therapeutic targets in glioblastoma
	SO:	<i>Metabolites</i> 2014 , 4 (3), 740-50
24	AU:	Ostrom, Q. T.; Gittleman, H.; Liao, P.; Vecchione-Koval, T.; Wolinsky, Y.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J. S.
	TI:	CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014
	SO:	<i>Neuro-oncology</i> 2017 , 19 (suppl_5), v1-v88
25	AU:	(AWMF), A. r. d. W. i. M. e. F. a.
	TI:	Leitlinie "Gliome" AWMF-Registernummer: 030/099 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2015-06-abgelaufen.pdf
	SO:	(accessed 10.1.)
26	AU:	(NOA), N.-o. A. Leitlinie "Gliome"
	TI:	https://www.neuroonkologie.de/files/guidelines/14-gliome.pdf
	SO:	(accessed 10.1.)
27	AU:	(DGN), D. G. f. N.
	TI:	Leitlinie "Gliome" https://www.dgn.org/leitlinien/2977-ll-76-gliome
	SO:	(accessed 10.1.)
28	AU:	(DGHO), D. G. f. H. u. m. O.
	TI:	Onkopedia-Leitlinie Gliome. https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2017/neu-onkopedia-leitlinie-gliome
	SO:	(accessed 10.1.)
29	AU:	(NCCN), N. C. C. N.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	<i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancer, Version 2.2018</i> https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
	SO:	(accessed 10.1.)
30	AU:	Stupp, R.; Taillibert, S.; Kanner, A.; Read, W.; Steinberg, D.; Lhermitte, B.; Toms, S.; Idbaih, A.; Ahluwalia, M. S.; Fink, K.; Di Meco, F.; Lieberman, F.; Zhu, J. J.; Stragliotto, G.; Tran, D.; Brem, S.; Hottinger, A.; Kirson, E. D.; Lavy-Shahaf, G.; Weinberg, U.; Kim, C. Y.; Paek, S. H.; Nicholas, G.; Bruna, J.; Hirte, H.; Weller, M.; Palti, Y.; Hegi, M. E.; Ram, Z.
	TI:	Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial
	SO:	<i>JAMA</i> 2017 , <i>318</i> (23), 2306-2316.
31	AU:	Burger, P. C.; Heinz, E. R.; Shibata, T.; Kleihues, P.
	TI:	Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme
	SO:	<i>J Neurosurg</i> 1988 , <i>68</i> (5), 698-704
32	AU:	Kallenberg, K.; Bock, H. C.; Helms, G.; Jung, K.; Wrede, A.; Buhk, J. H.; Giese, A.; Frahm, J.; Strik, H.; Dechent, P.; Knauth, M.
	TI:	Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy
	SO:	<i>Radiology</i> 2009 , <i>253</i> (3), 805-12
33	AU:	Kallenberg, K.; Goldmann, T.; Menke, J.; Strik, H.; Bock, H. C.; Mohr, A.; Buhk, J. H.; Frahm, J.; Dechent, P.; Knauth, M.
	TI:	Abnormalities in the normal appearing white matter of the cerebral hemisphere contralateral to a malignant brain tumor detected by diffusion tensor imaging
	SO:	<i>Folia Neuropathol</i> 2014 , <i>52</i> (3), 226-33
34	AU:	Pichlmeier, U.; Bink, A.; Schackert, G.; Stummer, W.; Group, A. L. A. G. S.
	TI:	Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients
	SO:	<i>Neuro Oncol</i> 2008 , <i>10</i> (6), 1025-34
35	AU:	Stummer, W.; Reulen, H. J.; Meinel, T.; Pichlmeier, U.; Schumacher, W.; Tonn, J. C.; Rohde, V.; Oppel, F.; Turowski, B.; Woiciechowsky, C.; Franz, K.; Pietsch, T.; Group, A. L.-G. S.
	TI:	Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias
	SO:	<i>Neurosurgery</i> 2008 , <i>62</i> (3), 564-76; discussion 564-76
36	AU:	Kreth, F. W.; Thon, N.; Simon, M.; Westphal, M.; Schackert, G.; Nikkhah, G.; Hentschel, B.; Reifenberger, G.; Pietsch, T.; Weller, M.; Tonn, J. C.; German Glioma, N.
	TI:	Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy
	SO:	<i>Ann Oncol</i> 2013 , <i>24</i> (12), 3117-23
37	AU:	Cabrera, A. R.; Kirkpatrick, J. P.; Fiveash, J. B.; Shih, H. A.; Koay, E. J.; Lutz, S.; Petit, J.; Chao, S. T.; Brown, P. D.; Vogelbaum, M.; Reardon, D. A.; Chakravarti, A.; Wen, P. Y.; Chang, E.
	TI:	Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline
	SO:	<i>Pract Radiat Oncol</i> 2016 , <i>6</i> (4), 217-25
38	AU:	Keime-Guibert, F.; Chinot, O.; Taillandier, L.; Cartalat-Carel, S.; Frenay, M.; Kantor, G.; Guillamo, J. S.; Jadaud, E.; Colin, P.; Bondiau, P. Y.; Menei, P.; Loiseau, H.; Bernier, V.; Honnorat, J.; Barrie, M.; Mokhtari, K.; Mazeron, J. J.; Bissery, A.; Delattre, J. Y.
	TI:	Association of French-Speaking, N.-O., Radiotherapy for glioblastoma in the elderly

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	<i>N Engl J Med</i> 2007 , 356 (15), 1527-35
39	AU:	Laperriere, N.; Zuraw, L.; Cairncross, G.; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site, G.
	TI:	Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review
	SO:	<i>Radiother Oncol</i> 2002 , 64 (3), 259-73
40	AU:	Asmaa, A.; Dixit, S.; Rowland-Hill, C.; Achawal, S.; Rajaraman, C.; O'Reilly, G.; Highley, R.; Hussain, M.; Baker, L.; Gill, L.; Morris, H.; Hingorani, M.
	TI:	Management of elderly patients with glioblastoma-multiforme-a systematic review
	SO:	<i>Br J Radiol</i> 2018 , 91 (1088), 20170271
41	AU:	Dwibhashyam, V. S.; Nagappa, A. N.
	TI:	Strategies for enhanced drug delivery to the central nervous system
	SO:	<i>Indian J Pharm Sci</i> 2008 , 70 (2), 145-53
42	AU:	Hart, M. G.; Garside, R.; Rogers, G.; Stein, K.; Grant, R.
	TI:	Temozolomide for high grade glioma
	SO:	<i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013 , (4), CD007415
43	AU:	Kim, E. H.; Kim, Y. H.; Song, H. S.; Jeong, Y. K.; Lee, J. Y.; Sung, J.; Yoo, S. H.; Yoon, M.
	TI:	Biological effect of an alternating electric field on cell proliferation and synergistic antimetabolic effect in combination with ionizing radiation
	SO:	<i>Oncotarget</i> 2016 , 7 (38), 62267-62279
44	AU:	Giladi, M.; Munster, M.; Schneiderman, R. S.; Voloshin, T.; Porat, Y.; Blat, R.; Zielinska-Chomej, K.; Hååg, P.; Bomzon, Z.; Kirson, E. D.; Weinberg, U.; Viktorsson, K.; Lewensohn, R.; Palti, Y.
	TI:	Tumor treating fields (TTFields) delay DNA damage repair following radiation treatment of glioma cells
	SO:	<i>Radiat Oncol</i> 2017 , 12 (1), 206
45	AU:	Branter, J.; Basu, S.; Smith, S.
	TI:	Tumour treating fields in a combinational therapeutic approach
	SO:	<i>Oncotarget</i> 2018 , 9 (93), 36631-36644
46	AU:	Silginer, M.; Weller, M.; Stupp, R.; Roth, P.
	TI:	Biological activity of tumor-treating fields in preclinical glioma models
	SO:	<i>Cell Death Dis</i> 2017 , 8 (4), e2753
47	AU:	Glas, M.; Scheffler, B.; Lazaridis, L.; Herrlinger, U.; Pierscianek, D.; Sure, U.; Proescholdt, M.; Hau, P.; Hense, J.; Kleinschnitz, C.; Grosu, A.-L.; Stuschke, M.; Kebir, S.
	TI:	ACTR-49. PriCoTTF: A PHASE I/II TRIAL OF TUMOR TREATING FIELDS PRIOR AND CONCOMITANT TO RADIOTHERAPY IN NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA
	SO:	<i>Neuro-Oncology</i> 2018 , 20 (suppl_6), vi22-vi23
48	AU:	Grossman, R.; Bokstein, F.; Blumenthal, D.; Ben Harush, C.; Limon, D.; Ram, Z.
	TI:	INNV-30. TUMOR TREATING FIELDS AND RADIOTHERAPY FOR NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA: SAFETY AND EFFICACY RESULTS FROM A PILOT STUDY
	SO:	2018; Vol. 20, p vi144-vi144
49	AU:	Stupp, R.; Taillibert, S.; Kanner, A. A.; Kesari, S.; Steinberg, D. M.; Toms, S. A.; Taylor, L. P.; Lieberman, F.; Silvani, A.; Fink, K. L.; Barnett, G. H.; Zhu, J. J.; Henson, J. W.; Engelhard, H. H.; Chen, T. C.; Tran, D. D.; Sroubek, J.; Tran, N. D.; Hottinger, A. F.; Landolfi, J.; Desai, R.; Caroli, M.; Kew, Y.; Honnorat, J.; Idbaih, A.; Kirson, E. D.; Weinberg, U.; Palti, Y.; Hegi, M. E.; Ram, Z.
	TI:	Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	<i>JAMA</i> 2015 , 314 (23), 2535-43
50	AU:	Taphoorn, M. J. B.; Dirven, L.; Kanner, A. A.; Lavy-Shahaf, G.; Weinberg, U.; Taillibert, S.; Toms, S. A.; Honnorat, J.; Chen, T. C.; Sroubek, J.; David, C.; Idbah, A.; Easaw, J. C.; Kim, C. Y.; Bruna, J.; Hottinger, A. F.; Kew, Y.; Roth, P.; Desai, R.; Villano, J. L.; Kirson, E. D.; Ram, Z.; Stupp, R.
	TI:	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
	SO:	<i>JAMA Oncol</i> 2018 , 4 (4), 495-504
51	AU:	Chinot, O. L.; Wick, W.; Mason, W.; Henriksson, R.; Saran, F.; Nishikawa, R.; Carpentier, A. F.; Hoang-Xuan, K.; Kavan, P.; Cernea, D.; Brandes, A. A.; Hilton, M.; Abrey, L.; Cloughesy, T.
	TI:	Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma
	SO:	<i>N Engl J Med</i> 2014 , 370 (8), 709-22
52	AU:	Stupp, R.; Hegi, M. E.; Gorlia, T.; Erridge, S. C.; Perry, J.; Hong, Y. K.; Aldape, K. D.; Lhermitte, B.; Pietsch, T.; Grujicic, D.; Steinbach, J. P.; Wick, W.; Tarnawski, R.; Nam, D. H.; Hau, P.; Weyerbrock, A.; Taphoorn, M. J.; Shen, C. C.; Rao, N.; Thurzo, L.; Herrlinger, U.; Gupta, T.; Kortmann, R. D.; Adamska, K.; McBain, C.; Brandes, A. A.; Tonn, J. C.; Schnell, O.; Wiegel, T.; Kim, C. Y.; Nabors, L. B.; Reardon, D. A.; van den Bent, M. J.; Hicking, C.; Markivskyy, A.; Picard, M.; Weller, M.; (EORTC), E. O. f. R. a. T. o. C.; Consortium, C. B. T.; team, C. s.
	TI:	Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> 2014 , 15 (10), 1100-8
53	AU:	Weller, M.; Butowski, N.; Tran, D. D.; Recht, L. D.; Lim, M.; Hirte, H.; Ashby, L.; Mechtler, L.; Goldlust, S. A.; Iwamoto, F.; Drappatz, J.; O'Rourke, D. M.; Wong, M.; Hamilton, M. G.; Finocchiaro, G.; Perry, J.; Wick, W.; Green, J.; He, Y.; Turner, C. D.; Yellin, M. J.; Keler, T.; Davis, T. A.; Stupp, R.; Sampson, J. H.; investigators, A. I. t.
	TI:	Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial.
	SO:	<i>Lancet Oncol</i> 2017 , 18 (10), 1373-1385
54	AU:	Bernard-Arnoux, F.; Lamure, M.; Ducray, F.; Aulagner, G.; Honnorat, J.; Armoiry, X.
	TI:	The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma
	SO:	<i>Neuro Oncol</i> 2016 , 18 (8), 1129-36
55	AU:	Guzauskas, G. F.; Salzberg, M.; Wang, B. C.
	TI:	Estimated lifetime survival benefit of tumor treating fields and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients
	SO:	<i>CNS Oncol</i> 2018 , 7 (3), CNS23
56	AU:	Guzauskas, G.; Wang, B. C. M.; Pollom, E.; Stieber, V. W.; Garrison, L.
	TI:	HOUT-16. THE COST EFFECTIVENESS OF TUMOR TREATING FIELDS TREATMENT FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA BASED ON THE EF-14 TRIAL
	SO:	<i>Neuro-Oncology</i> 2018 , 20 (suppl_6), vi116-vi116
57	AU:	Guzauskas, G.; Wang, B. C. M.; Pollom, E.; Stieber, V. W.; Garrison, L.
	TI:	HOUT-18. COST EFFECTIVENESS OF TREATING GLIOBLASTOMA PATIENTS AGE 65 YEARS OR OLDER WITH TUMOR TREATING FIELDS PLUS TEMOZOLOMIDE VERSUS TEMOZOLOMIDE ALONE
	SO:	<i>Neuro-Oncology</i> 2018 , 20 (suppl_6), vi116-vi117

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der Tumortherapiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie

Vom 29. November 2018

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 29. November 2018 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 20. September 2018 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) in Form eines Rapid-Reports die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu Tumortherapiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie durchführen.

Berlin, den 29. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende



Lelgemann



des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der Tumortherapiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie

Vom 29. November 2018

Mit Schreiben vom 25. Juli 2018 wurde durch den GKV-Spitzenverband und die Patientenvertretung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Bewertung der Tumortherapiefelder (TTF) zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beantragt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 29. November 2018 in Delegation für das Plenum gemäß Entscheidung vom 20. September 2018 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert:

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie durchführen.

Die Auftragsbearbeitung soll in Form eines Rapid Reports (gemäß des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers, Version 5.0) erfolgen, da aufgrund aktueller Ergebnisse der EF-14 Studie¹ eine besondere Eile erforderlich erscheint.

Bei der Formulierung der Fragestellung sollen insbesondere folgende Aspekte erfasst werden:

- Zielpopulation: Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (WHO Grad IV)
- Intervention: TTF ergänzend zur Erstlinientherapie (Primärtherapie)
- Vergleichsintervention: alleinige Erstlinientherapie

¹ Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomid vs. Maintenance Temozolomid Alone on Survival in Patients With Glioblastoma – A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 318(23):2306-2316

- Outcomes: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen.

Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das IQWiG dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 16d VerfO verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag des GKV-SV und der Patientenvertretung des G-BA vom 25. Juli 2018
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Bewertung der Tumortherapiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten als Erstlinientherapie bei Glioblastom durch den G-BA vom 20. September 2018
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 29. November 2018
- Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den G-BA soll bis

II. Quartal 2019 (Juni 2019)

erfolgen.

6. Auftragsgemäße Annahme des Rapid Reports des IQWiG

Der Rapid Report des IQWiG zur Nutzenbewertung der Tumortherapiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie wurde am 17. Juli 2019 veröffentlicht. Der Rapid Report wurde vom Unterausschuss Methodenbewertung in seiner Sitzung am 25. Juli 2019 formal angenommen und als eine Grundlage für die Bewertung der Tumortherapiefelder beim Glioblastom herangezogen.

7. Rapid Report des IQWiG

Der Rapid Report des IQWiG zur Nutzenbewertung der Tumortherapiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastom als Erstlinientherapie (Auftrag N18-02, Version 1.1, Stand: 12. Juli 2019) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n18-02-tumortherapiefelder-zusaetzlich-zur-derzeitigen-standardbehandlung-beim-glioblastom-als-erstlinientherapie-rapid-report.10580.html>, abgerufen am 12. August 2019.

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Tumortheraiefelder beim Glioblastom

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“) der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006 S. 1523), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“) wird folgende Nummer [X] angefügt:

„[X.] Tumortheraiefelder beim Glioblastom.

§ 1 Beschreibung der Methode

Die Methode ist der zusätzliche Einsatz von Tumortheraiefeldern (TTF) bei der Behandlung des Glioblastoms. Hierbei werden lokal elektrische Wechselspannungsfelder mit einer Frequenz von 200 Kilohertz über die Kopfhaut auf das Glioblastom übertragen mit dem Ziel, die Tumorzellproliferation durch Interferenz mit der Mitoseaktivität der Zellen zu hemmen.

zusätzlich GKV-SV

und dadurch das Gesamtüberleben zu verlängern.
--

§ 2 Indikationsstellung

Die Methode darf bei Patientinnen und Patienten mit einem Glioblastom (WHO-Grad IV) zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden.

GKV-SV	KBV, DKG, PatV
Sofern bei Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom nach Abschluss der Radiochemotherapie keine Krankheitsprogression nachgewiesen wurde, beginnt die TTF-Behandlung mit Beginn der Gabe von Temozolomid in der Erhaltungsphase.	Der zusätzliche Einsatz von TTF beginnt bei Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom nach Abschluss der Radiochemotherapie.

Die TTF können bis zum zweiten Rezidiv

zusätzlich GKV-SV

oder bis zu einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten

angewendet werden.

§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

Zur Durchführung des Einsatzes von TTF im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

1.

- a) Der Indikationsstellung durch die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt für den Einsatz von TTF im Rahmen des Gesamtbehandlungskonzeptes hat eine entsprechende Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz

zusätzlich PatV

eines DKG-zertifizierten neuroonkologischen Tumorzentrums

unter Einbeziehung je einer Fachärztin oder eines Facharztes für Neurologie, einer Fachärztin oder eines Facharztes für Neurochirurgie, einer Fachärztin oder eines Facharztes für Radiologie, einer Fachärztin oder eines Facharztes für Strahlentherapie und einer Fachärztin oder eines Facharztes für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie zugrunde zu liegen.

- b) Die Erst-Verordnung der TTF erfolgt für drei Monate durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Neurologie, eine Fachärztin oder einen Facharzt für Neurochirurgie, eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie.
- c) Die Planung für die Ausrichtung der TTF erfolgt durch eine Fachärztin oder ein Facharzt für Neurologie, eine Fachärztin oder einen Facharzt für Neurochirurgie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie auf der Basis einer Magnetresonanztomographie-Bildgebung nach Abschluss der Radiochemotherapie.

2. Die Patientin oder der Patient und etwaige weitere Personen, die bei der Anwendung der TTF behilflich sind, müssen vor Behandlungsbeginn bezüglich der korrekten Anwendung des Gerätes, der Tragedauer und des Umgangs mit Komplikationen geschult werden. Die Patientin oder der Patient ist darauf hinzuweisen, dass eine möglichst kontinuierliche Behandlung mit einer täglichen Tragedauer von mindestens 18 Stunden anzustreben ist.

3.

GKV-SV	KBV, DKG	PatV
Die Patientin oder der Patient werden in mindestens monatlich Abständen von einer Ärztin oder einem Arzt der unter § 3 Nummer 1 Buchstabe b genannten Fachdisziplinen insbesondere im Hinblick auf den neurologischen Status klinisch untersucht. Zusätzlich wird mindestens alle 3 Monate oder wenn die klinische Untersuchung den Verdacht auf einen Tumorprogress ergibt unmittelbar eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Außerdem	Im Rahmen regelmäßiger, mindestens alle drei Monate stattfindender Verlaufskontrollen sollen die Tragezeiten des TTF-Gerätes durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt ausgewertet und Abweichungen von der empfohlenen täglichen Mindesttragezeit besprochen werden.	

werden die Tragezeiten des TTF-Gerätes bei der ärztlichen Untersuchung ausgewertet und Abweichungen von der empfohlenen täglichen Mindesttragezeit besprochen werden.		
GKV-SV, KBV, DKG	PatV	
Die Patientin oder der Patient ist darauf hinzuweisen, dass die Wirksamkeit der Behandlung mit sinkender Tragedauer nachlässt.		

4. Wenn im Rahmen der Verlaufskontrollen kein Verdacht auf ein Rezidiv vorliegt, kann eine Ärztin oder ein Arzt gemäß § 3 Nummer 1 Buchstabe b eine Folgeverordnung von TTF für jeweils weitere drei Monate ausstellen. Bei Verdacht auf ein Rezidiv ist die Indikation zum Einsatz der TTF im Rahmen des Gesamtbehandlungskonzepts durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz gemäß § 3 Nummer 1 Buchstabe a zu prüfen.
5. Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.
6. Die Geräte zur Anwendung der TTF müssen für die in dieser Richtlinie genannte Indikationsstellung zertifizierte Medizinprodukte sein. Soweit der Einsatz des Gerätes eine Verwendung, Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung personenbezogener oder personen-beziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Behandlung der Patientin oder des Patienten erfolgen und eine Nutzung ohne Zugriff Dritter, insbesondere der Hersteller, möglich ist.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Tumortherapiefelder beim Glioblastom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	1
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Beschreibung der Methode.....	3
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	3
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	6
2.5	Sektorenspezifische Bewertung der Notwendigkeit	6
2.6	Sektorenspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	6
2.7	Gesamtbewertung	6
2.8	Eckpunkte der Qualitätssicherung	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	8
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
5.	Verfahrensablauf	9
6.	Fazit	10

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz (Abs.) 1 Satz 1 Fünftes Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Personen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische oder diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung

entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Antrag auf Bewertung der Methode „Tumortheraiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten als Erstlinientherapie bei Glioblastom“ gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Patientenvertretung am 25. Juli 2018 gestellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit des Einsatzes von Tumortheraiefeldern (TTF) beim Glioblastom berücksichtigt die Ergebnisse des Rapid Reports N18-02 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens abgegebenen Stellungnahmen.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Glioblastoma multiforme (kurz Glioblastom) wird gemäß der Gehirntumorklassifikation der World Health Organization (WHO) als Grad IV eingestuft. Es tritt mit einer Inzidenz von 3 bis 4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohner und am häufigsten im Alter zwischen 55 und 74 Jahren auf. Je nach Größe und Lage des Glioblastoms treten neurologische Symptome wie neurokognitive Störungen, fokale Ausfälle oder erstmalige epileptische Krampfanfälle sowie Anzeichen eines intrakraniellen Masseneffekts wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und veränderte Bewusstseinszustände auf.

Die derzeitige von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlene Standardtherapie des neu diagnostizierten Glioblastoms¹ sieht im ersten Schritt eine chirurgische Resektion oder Biopsie des Tumors vor. Die Resektion zielt dabei auf eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors unter Berücksichtigung der Funktionserhaltung ab. Im zweiten Schritt erfolgt eine sechswöchige Radiochemotherapie mit einer Gesamtbestrahlungsdosis von 60 Gray und begleitender Gabe des alkylierenden Chemotherapeutikums Temozolomid. Leitlinien² empfehlen die Gabe von Temozolomid insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit methyliertem Promotor des Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT)-Gens. Bei älteren Patientinnen und Patienten ohne Methylierung ist die Temozolomid-Gabe aufgrund der geringeren Wirksamkeit abzuwägen. Im dritten Schritt erfolgt über sechs Monate die adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid in der Erhaltungsphase.

Für die Therapie von Rezidiven gibt es kein einheitliches Standardvorgehen, als Therapieoptionen kommen eine Re-Operation, Chemotherapie oder erneute Strahlentherapie in Betracht.

Ein Tumorprogress bzw. -rezidiv ist in der Magnetresonanztomographie oft nur schwer von therapiebedingten Veränderungen zu unterscheiden. In der Praxis haben sich hierfür in

¹S2k-Leitlinie Gliome, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Langfassung, 2015, AWMF Registernummer: 030-099, zurzeit in Überarbeitung.

²Weller M, Van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncol 2017; 18(6): e315-e329.

Deutschland und international die RANO-Kriterien durchgesetzt, die diese Abgrenzungsschwierigkeiten berücksichtigen³.

Unter der derzeitigen Standardbehandlung beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung etwa 14,6 Monate und die Überlebensrate nach zwei Jahren etwa 26%⁴ (bei Patientinnen und Patienten mit methylierten Promotor des MGMT-Gens 46%⁵). Eine Heilung kann derzeit nicht erzielt werden.

2.2 Beschreibung der Methode

Die zusätzliche Anwendung von TTF stellt eine neue Behandlungsmethode bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom dar. Bei der nicht-invasiven Methode werden der Patientin bzw. dem Patienten auf der rasierten Kopfhaut Elektroden in individueller Ausrichtung platziert. Diese übertragen lokal elektrische Wechselfeldspannungsfelder mit einer Frequenz von 200 Kilohertz auf das Glioblastom, welche von einem tragbaren Feldgenerator erzeugt werden.

Die Wechselfeldspannungsfelder sollen das Tumorwachstum hemmen, indem diese mit der bioelektrisch gesteuerten Mitoseaktivität der Tumorzellen interferieren und auf diese Weise deren Proliferation hemmen.

zusätzlich GKV-SV
mit dem Ziel, das Gesamtüberleben zu verlängern.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Zu Beginn des Beratungsverfahrens wurden Einschätzungen von fünf wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und einem Hersteller abgegeben und in diesem Zusammenhang auch wissenschaftliche Literatur zur Verfügung gestellt. Der G-BA hat am 29. November 2018 das IQWiG mit einer Nutzenbewertung des Einsatzes von TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung beim Glioblastom als Erstlinientherapie beauftragt, bei der auch die eingereichte Literatur berücksichtigt werden sollte. Das IQWiG hat seinen Rapid Report am 24. Mai 2019 dem G-BA übersandt und diesen veröffentlicht.

Am 12. Juli 2019 erfolgte eine Aktualisierung des Rapid Reports (Version 1.1)⁶. Hintergrund der Aktualisierung waren ergänzende Informationen, die in den Rapid Report in Bezug auf die mit den EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BN20 erfassten Symptome aufgenommen wurden. Neben den Ergebnissen zu den Symptomen Jucken der Haut, Schmerz und Schwäche der Beine lagen auch Ergebnisse zu den übrigen mittels der EORTC -Fragebögen erfassten Symptomen vor. Diese waren jedoch nicht verwertbar, da sie nur deskriptiv ohne Gruppenunterschiede im Studienbericht beschrieben wurden und über 30% der überlebenden

³Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al.: Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28 (11): 1963–72, 2010 (PMID: 20231676)

⁴Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 352(10):987-96.

⁵Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 352(10):997-1003.

⁶Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tumortherapiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung beim Glioblastom als Erstlinientherapie: Rapid Report; N18-02 Version 1.1, 12.07.2019

Patientinnen und Patienten in der Auswertung fehlten. Daher hatten diese Ergebnisse keine Relevanz für die Nutzenbewertung des IQWiG.

Nutzenbewertung des IQWiG

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung als Erstlinientherapie im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Es konnte eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) als relevant für die Fragestellung identifiziert werden. Geplante oder laufende randomisierte kontrollierte Studien wurden nicht gefunden.

Bei der identifizierten EF-14-Studie handelt es sich um einen multizentrischen RCT der an 83 Zentren in Nordamerika, Europa, Südkorea und Israel durchgeführt wurde^{7,8}. Insgesamt wurden 695 Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom eingeschlossen. Gemäß den Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten einen Karnofsky-Index ab 70 und eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten aufweisen. Die Patientinnen und Patienten erhielten vor der Randomisierung zu Beginn der Erstlinientherapie weitestmöglich eine Resektion oder Biopsie des Tumors und eine daran anschließende Radiotherapie kombiniert mit Temozolomid. Patientinnen und Patienten, bei denen nach Radiochemotherapie ein Krankheitsprogress auftrat, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte vor Beginn der sich anschließenden adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid in der Erhaltungsphase im Verhältnis 2 zu 1. Verglichen wurde die Behandlung mit TTF zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid mit der alleinigen adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid in der Erhaltungsphase. Die Interventionen sollten gemäß Studienprotokoll in einem Zeitraum von vier bis sieben Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie begonnen werden.

Die adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid war in beiden Armen über sechs Zyklen vorgesehen und konnte darüber hinaus verlängert werden. Für die Anzahl der tatsächlich erhaltenen Zyklen an Temozolomid zeigte sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Fall einer Tumorprogression war in beiden Gruppen ein Übergang in eine der im Studienprotokoll vorgesehenen Optionen der Rezidivtherapie (Re-Operation, lokale Radiotherapie, weitere Chemotherapie oder Kombination dieser Optionen) möglich. Die Anteile der durchgeführten Rezidivtherapien unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Der Verzicht auf eine Rezidivtherapie war auch möglich, kam jedoch nur in der Interventionsgruppe mit einem Anteil von 26% vor. Für die Interventionsgruppe war eine Weiterführung der TTF-Therapie bis zum zweiten Rezidiv oder maximal 24 Monate geplant.

Die TTF-Behandlung erfolgte im häuslichen Setting. Der Zeitraum der Anwendung sollte 18 Stunden täglich betragen; dies wurde von 75% der teilnehmenden Patientinnen und Patienten eingehalten.

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug für alle Patientinnen und Patienten ab dem Beginn der Chemotherapie in der Erhaltungsphase 24 Monate. Zum Zeitpunkt einer Interimsanalyse, nachdem 315 Patientinnen und Patienten mindestens 18 Monate nachbeobachtet worden waren, war es den Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm möglich, in die Interventionsgruppe zu wechseln.

In der EF-14 Studie wurden Daten zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Symptomatik (Jucken der Haut, Schmerz, Schwäche der Beine), Kognitive Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, (schwere) unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

⁷Stupp 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): 2306-2316.

⁸Taphoorn 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.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der finalen Analyse nach 24 Monaten wurde vom IQWiG endpunktübergreifend als hoch eingestuft, da nach der geplanten Interimsanalyse ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten den Behandlungsarm wechselte. Zudem waren die Patientinnen und Patienten unverblindet, was sich insbesondere auf die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken kann. Die qualitative Ergebnissicherheit der Endpunkte wurde daher als mäßig eingeschätzt. Ausnahme bildete der Endpunkt Gesamtüberleben. Trotz des endpunktspezifischen hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunktes zum finalen Datenschnitt, konnte die qualitative Ergebnissicherheit dieses Endpunktes in der Gesamtschau mit den überzeugenden Ergebnissen aus der Interimsanalyse, deren Verzerrungspotenzial als gering eingestuft wurde, insgesamt als hoch bewertet werden.

Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt **Gesamtüberleben** zum Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TTF-Behandlung, sodass das IQWiG für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen höheren Nutzen der Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung mit Temozolomid im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung mit Temozolomid feststellte. Hinsichtlich der Endpunkte **kognitive Leistungsfähigkeit** und **Aktivitäten des täglichen Lebens** ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TTF Behandlung und damit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Behandlung mit TTF zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung. Für den Endpunkt **Jucken der Haut** wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der TTF-Behandlung für den Zeitpunkt drei Monate, jedoch nicht für den Zeitpunkt 12 Monate ermittelt. Daraus leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der TTF-Behandlung zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung basierend auf den Daten zum frühen Auswertungszeitpunkt ab. Für alle anderen Endpunkte, nämlich die **gesundheitsbezogene Lebensqualität, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse** sowie die Symptome **Schmerz** und **Schwäche der Beine** lag kein Anhaltspunkt auf einen höheren Nutzen oder Schaden der TTF-Behandlung zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung mit Temozolomid vor. In der Einzelbetrachtung der schweren unerwünschten Ereignisse zeigte sich bei den Infektionen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der TTF-Behandlung; keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lagen für die schweren unerwünschten Ereignisse Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen, Krämpfe, Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Status epilepticus sowie psychiatrische Störungen vor. Mit Ausnahme des Endpunkts Krämpfe war hierzu die Datenlage unzureichend.

Laut IQWiG deuten die vorliegenden Informationen nicht auf einen Publication Bias hin.

Fazit des G-BA

In der Gesamtschau der Ergebnisse überwiegt der Hinweis auf eine Verlängerung des Überlebens um durchschnittlich 4,9 Monate mit Anhaltspunkten für verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit und Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Dem gegenüber stehen nur geringe unerwünschte Nebenwirkungen (Jucken der Kopfhaut), die mit der Anwendung der TTF verbunden sein können. Auf dieser Grundlage erkennt der G-BA den Nutzen der TTF beim Glioblastom an. Dies gilt für Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (WHO-Grad IV)

GKV	KBV, DKG, PatV
, bei denen nach Abschluss der Radiochemotherapie keine Krankheitsprogression nachgewiesen wurde und eine Behandlung mit Temozolomid in der Erhaltungsphase durchgeführt wird. Die TTF-Behandlung kann bei diesen Patientinnen und Patienten bis zum zweiten Rezidiv oder bis zu 24 Monate angewendet werden. Die Anwendung über das zweite	nach Abschluss der Radiochemotherapie. Die TTF können bis zum zweiten Rezidiv angewendet werden.

Rezidiv hinaus bzw. über den Zeitraum von 24 Monaten hinaus wurde in der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie nicht geprüft. Daher liegen zu dieser Anwendung keine gesicherten Erkenntnisse vor.	
---	--

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Das Glioblastom ist der häufigste primäre, bösartige hirneigene Tumor im Erwachsenenalter und stellt mit rund 50% die häufigste Form der malignen Gliome dar. Hirneigene Tumore fallen unter die zehn häufigsten zum Tode führenden Malignome. Mit einer Inzidenz von 3 bis 4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohner handelt es sich beim Glioblastom um eine seltene Erkrankung. Glioblastome zeigen eine schnelle Progredienz, sodass sich klinische Beschwerden meist innerhalb weniger Wochen bis Monate zeigen.

Bislang kann unter der derzeitigen leitliniengerechten Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom in der Erstlinientherapie eine mediane Überlebenszeit von etwa 15 Monaten erzielt werden, ohne die Standardbehandlung versterben die Patientinnen und Patienten hingegen innerhalb weniger Monate. Eine Heilung kann mit der leitliniengerechten Standardbehandlung derzeit nicht erreicht werden.

Aufgrund der Schwere des Krankheitsverlaufs und des Fehlens einer kurativen Therapie sowie vor dem Hintergrund des deutlichen Effekts der TTF-Behandlung in Bezug auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig geringem Schadenspotenzial sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit des zusätzlichen Einsatzes von TTF bei der Behandlung des Glioblastoms als gegeben.

2.5 Sektorenspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Da der zusätzliche Einsatz von TTF bei der Behandlung des Glioblastoms für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und ambulant durchführbar ist, gelten die unter 2.4 dargestellten Betrachtungen insbesondere auch für den vertragsärztlichen Sektor. Aus den genannten Gründen stellt der G-BA fest, dass die Methode im vertragsärztlichen Sektor medizinisch notwendig ist.

2.6 Sektorenspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der Anwendung der TTF keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine Bewertung der sektorenspezifischen Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden.

2.7 Gesamtbewertung

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. In Abwägung zu den geringen unerwünschten Wirkungen, die mit der Anwendung der TTF verbunden sein können, überwiegen die Verlängerung des Überlebens mit besserem Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit und besserer Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Aufgrund der Schwere des Krankheitsverlaufs, des Fehlens einer kurativen Therapie und des deutlichen Effekts der TTF Behandlung in Bezug auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens, bei gleichzeitig geringem Schadenspotenzial, ist die medizinische Notwendigkeit gegeben. Der Einsatz von TTF beim Glioblastom wird daher in die

vertragsärztliche Versorgung aufgenommen. Dies gilt für Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (WHO-Grad IV)

GKV-SV	KBV, DKG, PatV
, bei denen nach Abschluss der Radiochemotherapie keine Krankheitsprogression nachgewiesen wurde und eine Behandlung mit Temozolomid in der Erhaltungsphase durchgeführt wird. Die TTF Behandlung kann bis zum zweiten Rezidiv oder bis zu 24 Monate fortgesetzt werden.	nach Abschluss der Radiochemotherapie. Die TTF können bis zum zweiten Rezidiv angewendet werden

2.8 Zu § 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

Zu Nummer 1 Buchstabe a): Der G-BA geht davon aus, dass aufgrund der Seltenheit, der Malignität und der sehr schlechten Prognose des Glioblastoms das Gesamtbehandlungskonzept der Patientinnen und Patienten im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz

zusätzlich PatV
an einem DKG-zertifizierten neuroonkologischen Tumorzentrum

unter Einbeziehung aller indikationsbezogenen Fachdisziplinen erstellt wird.

Zur Entscheidungsfindung des zusätzlichen Einsatzes von TTF ist spezifische fachärztliche Expertise zur Indikationsstellung notwendig, sodass diese als Voraussetzung zur entsprechenden Empfehlung der Methode bestimmt wird. Die aufgeführten Fachdisziplinen verfügen über die erforderliche Fachexpertise bei der Diagnose und Behandlung von Hirntumoren.

Zu Nummer 1 Buchstabe b): Die genannten Fachdisziplinen entsprechen denjenigen, die üblicherweise die Behandlung von Hirntumoren übernehmen.

Zu Nummer 1 Buchstabe c): Die Festlegung der Anordnung der Elektroden auf dem Kopf erfolgt nach Abschluss der Radiochemotherapie anhand der in der Magnetresonanztomographie dargestellten Tumorage und -ausdehnung durch die genannten Fachdisziplinen. Diese haben die spezifische Expertise für die Ableitung der korrekten Elektrodenanordnung aus der Magnetresonanztomographie-Bildgebung.

Zu Nummer 2: Da die Behandlung mit TTF kontinuierlich in der Häuslichkeit angewendet wird, ist zur Sicherstellung des Therapieerfolgs eine Schulung zum korrekten Umgang mit dem Gerät notwendig. Das Gerät wird auf dem Kopf getragen, deshalb ist davon auszugehen, dass neben den Patientinnen und Patienten auch weitere Personen, wie z.B. Partner oder Angehörige, bei der Anwendung des Gerätes behilflich sind. Deshalb besteht auch bei diesen Personen Schulungsbedarf in der Verwendung des Geräts. Die Behandlung mit TTF erfolgt möglichst kontinuierlich. Da sich entsprechend der vorliegenden Evidenz eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Anwendungsdauer zeigt⁹, sollte eine Mindesttragezeit von 18 Stunden täglich angestrebt werden

⁹Toms SA, Kim-CY, Nicholas G, Ram Z (2019) 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 Journal of Neuro-Oncology 141:467–473; <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03057-z>

KBV, DKG, GKV-SV

Zu Nummer 3:

Ergänzung GKV-SV

In dem EF14-Protokoll, welches der Phase 3-Studie zur Nutzenbewertung in der ersten Therapielinie zugrunde liegt, waren klinische Kontrolluntersuchungen in monatlichen Abständen und MRT-Untersuchungen alle 2 Monate vorgeschrieben. Da es sich beim Glioblastom um einen entdifferenzierten, schnell wachsenden Hirntumor handelt, sind zur Therapiesteuerung engmaschige Kontrollen angezeigt, um einen Tumorprogress möglichst frühzeitig zu erkennen und die Therapie anpassen zu können, bevor die Patientin oder der Patient schwere neurologische Ausfälle entwickelt, die u. U. ihre oder seine Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Durch die EF14-Studie wurde eine klinisch relevante Wirksamkeit von TTF auf den Tumorprogress über das 2. Rezidiv hinaus nicht gesichert und die Phase 3-Studie, die den Einsatz von TTF bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem Glioblastom prüfte, war für ihren primären Endpunkt Gesamtüberleben negativ¹⁰. Deshalb sollte TTF nicht über das 2. Rezidiv hinaus angewendet, sondern durch andere Behandlungen mit gesicherter Wirksamkeit ersetzt werden.

KBV, DKG, GKV-SV

Das TTF-Gerät zeichnet die Benutzungsdauer auf, die durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt ausgewertet werden soll. Unterschreitungen der angestrebten Mindesttragedauer sind mit der Patientin oder dem Patienten zu besprechen, um einschätzen zu können, ob Unterstützung bei der Behebung von Anwendungsproblemen benötigt wird und ob eine Fortführung der TTF-Behandlung zielführend ist.

Zu Nummer 4: Aufgrund der Häufigkeit von Rezidiven des Glioblastoms sollen regelmäßige Verlaufskontrollen erfolgen. Solange kein Rezidiv vorliegt, kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt eine Folgeverordnung ausstellen. Bei Verdacht auf ein Rezidiv soll das Gesamtbehandlungskonzept, auch in Hinblick auf die weitere Anwendung der TTF, in der Tumorkonferenz unter Einbeziehung aller indikationsbezogenen Fachdisziplinen geprüft werden.

Zu Nummer 6: Hinsichtlich der apparativen Anforderungen für die TTF wird festgelegt, dass nur Medizinprodukte zu verwenden sind, die eine CE-Kennzeichnung tragen und deren Zweckbestimmung die in dieser Richtlinie benannte Indikationsstellung umfasst. Soweit der Einsatz des Gerätes eine Verwendung, Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung personenbezogener oder personen-beziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Behandlung der Patientin oder des Patienten erfolgen und eine Nutzung ohne Zugriff Dritter, insbesondere der Hersteller, möglich ist.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.

¹⁰Stupp R, Wong ET, Kanner AA et al.: NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Eur J Cancer 48 (14): 2192–202, 2012 (doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.011) (PMID: [22608262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608262/))

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
25.07.2018		Antrag des GKV-SV und der Patientenvertretung auf Bewertung der Methode „Tumortheraiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten als Erstlinientherapie bei Glioblastom gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V
20.09.2018	G-BA	Beschluss zur Annahme des Antrags und Einleitung des Beratungsverfahrens gemäß 1. Kapitel § 5 Abs. 1 VerfO Beauftragung des UA MB mit der Durchführung der Nutzenbewertung
29.11.2018	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Abs. 1 SGB V und Einholung erster Einschätzungen sowie Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerfO
03.12.2018		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
24.05.2019		Übermittlung des IQWiG Rapid Reports „Tumortheraiefelder zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung beim Glioblastom als Erstlinientherapie“ N18-02 Version 1.0 an den G-BA
25.07.2019	UA MB	Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
24.10.2019	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO) über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
TT.MM.JJJJ	UA MB	Anhörung
TT.MM.JJJJ	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode „Tumortheraiefelder beim Glioblastom“ sowie deren medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäß § 135 Abs.1 Satz 1 SGB V an. Dies gilt für Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (WHO-Grad IV)

GKV-SV	KBV, DKG, PatV
, bei denen nach Abschluss der Radiochemotherapie keine Krankheitsprogression nachgewiesen wurde und eine Behandlung mit Temozolomid in der Erhaltungsphase durchgeführt wird. Die TTF Behandlung kann bis zum zweiten Rezidiv oder bis zu 24 Monate fortgesetzt werden.	nach Abschluss der Radiochemotherapie. Die TTF können bis zum zweiten Rezidiv angewendet werden.

In die MVV-RL wird in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) die Methode „Tumortheraiefelder beim Glioblastom“ aufgenommen.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung: Tumortherapiefelder beim Glioblastom**

DGN, DGNC, DKG (NOA)	
20.11.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
S. 2, Abschnitt 2.1, 3. Absatz „Für die Therapie von Rezidiven gibt es kein einheitliches Standardvorgehen, als Therapieoptionen kommen eine Re-Operation, Chemotherapie oder eine erneute Strahlentherapie oder beliebige Kombinationen dieser Optionen in Betracht.“	Formulierung zuvor inkomplett, da insbesondere eine Operation fast immer von einer erneuten medikamentösen oder Strahlentherapie gefolgt wird.
S.3, Abschnitt 2.1, letzter Absatz „Überlebenszeit in Studienkohorten etwa 14.6 Monate“	Korrektur, da bevölkerungsbasierte Mediane (zum Beispiel GGN, JCO 2010) bei unter 12 Monaten liegen.
S. 5 Nutzenbewertung des IQWiQ, 2. Absatz „Hinsichtlich der Endpunkte kognitive Leistungsfähigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TTF Behandlung...“	Diese Aussage ist wissenschaftlich nicht haltbar und so auch nicht in den Studiendaten nachzuvollziehen, sondern lediglich Ergebnis der Tatsache, dass ein Funktionserhalt mit der Freiheit von Progression (die datengemäß besteht) untrennbar verknüpft ist; ob es eine unabhängige Verbesserung gibt, wird nicht gezeigt. Ob es einen (medizinischen) Preis für diese längere Zeit mit Funktionserhalt in der Phase nach der Progression gibt, ist ebenfalls unklar.
S. 5, Tabelle Position der DKG etc. „Nutzung über die erste Progression hinaus wird nicht empfohlen.“	Unklarheit, auf welcher Basis die Verwendung über die Progression hinaus empfohlen wird: <ol style="list-style-type: none">1. Hohes Crossover zu TTF in der Kontrollgruppe wird gewürdigt; dieses hat aber offenbar keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Keine systematische Nutzung über erste Progression hinaus. Retrospektive Subgruppenanalyse durch Einfluss der Progressionstherapie und Einfluss der Wahl nicht verzerrungsfrei möglich. Es fehlt ein Endpunkt, in dem Relevant der längeren Verwendung deutlich wird.2. In der Onkologie sind Fortsetzungen einer Therapiemodalität über die Progression hinaus gut zu begründen.

DGN, DGNC, DKG (NOA)	
20.11.2019	
	<p>3. Rezidivstudie (Stupp et al. Eur J Cancer 2012) nicht gewürdigt. Negatives Ergebnis dieser Studie in Verbindung mit den Punkten 1 und 2 machen Verwendung über die Progression hinaus unverständlich.</p>
<p>S. 6, Abschnitt 2.4, letzter Absatz „sieht der G-BA die medizinische Option des zusätzlichen Einsatzes von TTF bei der Behandlung des Glioblastoma als erforderlich.“</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Notwendigkeit wird nicht nur den G-BA definiert, sondern durch Leitlinien und medizinische Behandlungsstandards. 2. Wie geschrieben wird eine Verpflichtung zur Therapie mit TTF suggeriert mit allen Konsequenzen für Alltag und Studien. 3. Inhaltlich fehlt die Würdigung der Patientenperspektive, die offenbar keine hohe Durchdringung der neu diagnostizierten Patienten mit Glioblastom mit den TTF zeigt.
<p>S. 6, Abschnitt 2.6</p>	<p>Das Fehlen einer sektorenübergreifenden Bewertung der Wirtschaftlichkeit ist aus Sicht der Fachgesellschaften bedauerlich.</p>
<p>S. 7, Abschnitt 2.8, zu Nummer 1, Buchstabe c „nach Abschluss der Radiochemotherapie und Stabilität in der ersten, üblicherweise 4 Wochen später angefertigten MRT“</p>	<p>Hier fehlt ein wesentliches Kriterium der Studienpopulation. Es wurden nur primär stabile Patienten eingeschlossen. Nachdem das Verfahren bei Progression offenbar nicht wirkt (negative EF-11 Rezidivstudie) und die Studie explizit Patienten mit Progression (oder Pseudoprogression) in der frühen postradiochemotherapeutischen MRT ausgeschlossen hat, ist diese Öffnung unplausibel. Demgegenüber suggeriert die notwendige Beschlussfassung über ein NOZ, die wir prinzipiell begrüßen, eine hohe Qualitätssicherung.</p>
<p>S. 8 Ergänzung GKV-SV „Durch die EF14-Studie wurde eine klinisch relevante Wirksamkeit von TTF auf die Tumorprogression über das 1.Rezidiv (Progression) hinaus nicht gesichert und die Phase 3-Studie, die den Einsatz von TTF bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem Glioblastom prüfte, war für Ihren primären Endpunkt Gesamtüberleben negativ (Stupp et al. Eur J Cancer 2012).“</p>	<p>Die Ergänzung ist nur so in sich schlüssig, da der fehlende Nutzen bei Progression beschrieben wird und daher die Verwendung über die Progression hinaus nicht datenbasiert wäre. I.ü. Verweis auf den 4. Punkt dieser Stellungnahme.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 23 Januar 2020

DGN, DGNC, DKG (NOA)		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein



BfDI

Der Bundesbeauftragte
für den Datenschutz und
die Informationsfreiheit

POSTANSCHRIFT Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
Postfach 1468, 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

HAUSANSCHRIFT Husarenstraße 30, 53117 Bonn

FON (0228) 997799-1303

FAX (0228) 997799-5550

E-MAIL referat13@bfdi.bund.de

BEARBEITET VON Herr Heinick

INTERNET www.datenschutz.bund.de

DATUM Bonn, 12.12.2019

GESCHÄFTSZ. 13-315/072#1035

**Bitte geben Sie das vorstehende Geschäftszeichen
bei allen Antwortschreiben unbedingt an.**

BETREFF **Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5a SGB V --| Änderung der MVV-RL: Tu-
morthrapiefelder beim Glioblastom**

BEZUG Ihr Schreiben vom 24.10.2019

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich danke Ihnen für die Gelegenheit zur Stellungnahme nach § 91 Absatz 5a SGB V.

Eine Stellungnahme zu diesem Beschlussentwurf gebe ich nicht ab.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Heinick

Dieses Dokument wurde elektronisch versandt und ist nur im Entwurf gezeichnet.



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 21.11.2019

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
Veranlasste Leistungen
Frau Angela Schuhrke
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Tumortheraiefelder
beim Glioblastom**

Ihr Schreiben vom 24.10.2019

Sehr geehrte Frau Schuhrke,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 24.10.2019, in welchem der Bundesärztekammer
Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Tumortheraiefelder
beim Glioblastom“ (MVV-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht
keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH
Leiter Dezernat 3



**Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung: Tumortheraiefelder beim Glioblastom**

Novocure GmbH, Elektrastrasse 6, 81925 München	
19.11.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir stimmen dem Vorschlag der KBV, DKG und Patientenvertretung zum § 2 Indikationsstellung zu.	<p>Die EF-14 Studie hat gezeigt, dass die Behandlung mit TTFields nach Abschluss der Radiochemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastoma multiforme das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben wie auch das Langzeitüberleben signifikant verlängert.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie wurden durch die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit TTFields bis zum zweiten Krankheitsrezidiv erzielt. Die Mehrheit der TTFields-Patientinnen und Patienten (51%) setzte die Behandlung mit TTFields über das erste Rezidiv hinaus fort.¹ 144 Patientinnen und Patienten erhielten TTFields in Kombination mit „second line“ Chemotherapeutika oder Biologika. Alle Kombinationstherapien wurden sicher und ohne zusätzliche Nebenwirkungen vertragen.² Alle anderen Patientinnen und Patienten, die TTFields über das erste Rezidiv hinaus fortsetzen, verwendeten TTFields als Monotherapie.</p> <p>Wir begrüßen die vom G-BA vorgeschlagenen Qualitätssicherungsmaßnahmen, die eine enge ärztliche Therapieüberwachung, eine regelmäßige Vorstellung der Patientinnen und Patienten und die Einbindung der TTFields in ein therapeutisches Gesamtkonzept vorsehen.</p> <p>In Zusammenschau obiger Maßnahmen mit der geringen Anzahl der Patientinnen und Patienten aus der EF-14 Studie, die TTFields länger als 24 Monate erhielten, halten wir es für sinnvoll, die Entscheidung über die Dauer der TTFields Therapie auch jenseits von 24 Monaten in ärztlichen Händen zu belassen.</p>
Qualitätssicherungsmaßnahmen § 3 Abs. 1a: Wir schlagen vor, den Zusatz: „eines DKG zertifizierten neuro-onkologischen Tumorzentrums“ zu streichen	<p>Wir stimmen mit dem G-BA überein, dass die Anwendung der Therapie mit TTFields im Glioblastom auf Zentren mit neuro-onkologischer Erfahrung beschränkt bleiben sollte.</p> <p>Novocure hat diesen Gedanken bereits umgesetzt und deutschlandweit im Rahmen eines nationalen Zertifizierungskonzeptes ca. 200 neuro-onkologisch erfahrene Zentren zur TTFields Technologie, ihren wissenschaftlichen Grundlagen, sowie deren Anwendung im</p>

19.11.2019

Alltag und in der Patientenversorgung geschult.
Ausschließlich durch diese Zentren erfolgt derzeit die Versorgung der Patientinnen und Patienten mit TTFields.

Wir haben allerdings aus folgenden Gründen deutliche Bedenken gegen eine Anwendung der TTFields Therapie ausschließlich in DKG zertifizierten neuro-onkologischen Tumorzentren:

- neben der DKG bieten weitere deutsche Gesellschaften eine Zertifizierung onkologischer Zentren an, beispielsweise die DGHO³.
- einige deutsche Universitätskliniken, die eine exzellente neuro-onkologische Versorgung bieten, sind nicht DKG-zertifiziert, z.B. Heidelberg, Hamburg, Düsseldorf und Göttingen.⁴
- die Patientinnen und Patienten der Länder Brandenburg, Bremen, Hamburg und Saarland hätten in ihrem Bundesland keinen Zugang zur Therapie da es kein DKG-zertifiziertes Zentrum gibt. Niedersachsen, das zweitgrößte Bundesland, hätte nur ein DKG zertifiziertes Zentrum.
- die Beschränkung des Zugangs zur TTFields-Behandlung auf insgesamt 39 neuroonkologische, DKG zertifizierte Zentren in Deutschland würde insofern zu einer Einschränkung der freien Arztwahl und einer erhöhten Belastung der Patientinnen und Patienten führen, die lange Strecken und Fahrzeiten auf sich nehmen müssten, um Zugang zur TTFields Behandlung zu erhalten.
- der Mehrheit der ca. 200 erfahrenen Zentren, die bereits heute Patientinnen und Patienten, die an einem Glioblastom leiden, regelmäßig mit TTFields behandeln, würde die weitere Anwendung der Methode vorenthalten.

Qualitätssicherungsmaßnahmen
§ 3 Abs. 1c:

Wir schlagen vor, diesen Absatz wie folgt zu ändern:

„Die Planung für die Ausrichtung der TTFields wird durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Neurologie, eine Fachärztin oder einen Facharzt für Neurochirurgie, oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie auf der

Die Ausrichtung der TTFields, das sogenannte Layout wird von der behandelnden Ärztin oder dem Arzt basierend auf der MRT Bildgebung der Patientin oder des Patienten nach Abschluss der Strahlentherapie initiiert und technisch von Novocure unterstützt.

Eine eigenständige, CE-zertifizierte Layout-Planungssoftware zur Anwendung in Praxen oder Krankenhäusern ist in Europa nicht verfügbar.

Die Layout-Pläne variieren je nach Tumorage - das optimale Transducer-Layout wird von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten gewählt.

19.11.2019

Basis einer
Magnetresonanztherapie-
Bildgebung nach Abschluss der
Radiochemotherapie **initiiert und
überwacht.**

Qualitätssicherungsmaßnahmen
§ 3 Abs. 3:

Wir unterstützen den Vorschlag
von KBV und DKG

In der klinischen Praxis haben sich für die Glioblastom-
Behandlung Nachuntersuchungsintervalle alle 8 Wochen
oder vierteljährlich etabliert und bewährt. Ein medizinischer
Nutzen häufigerer Untersuchungen lässt sich aus der
wissenschaftlichen Literatur nicht ableiten.

Inwieweit eine monatliche ärztliche Vorstellung (Vorschlag
des GKV-SV) für Patientinnen und Patienten einen
sonstigen Vorteil darstellt oder ob die häufigere Vorstellung
eher zu einer Belastung der Patientinnen und Patienten führt
(z.B. durch häufigere Fahrten, die GBM Patientinnen und
Patienten meist nicht allein durchführen können), wäre zu
prüfen.

Unzweifelhaft ist jedoch der zusätzliche zeitliche Aufwand für
die behandelnden Ärztinnen und Ärzte durch eine
Verdoppelung oder Verdreifachung der
Untersuchungshäufigkeit der von ihnen versorgten
Patientinnen und Patienten.

Diese zusätzliche Belastung für das Gesundheitssystem und
die potentielle finanzielle, zeitliche und psychologische
Belastung der Patientinnen und Patienten wäre aus unserer
Sicht nur durch einen gesicherten medizinischen Nutzen
einer monatlichen ärztlichen Vorstellung zu rechtfertigen.

Qualitätssicherungsmaßnahmen
§ 3 Abs. 6:

Wir schlagen folgende
Änderung vor:

... muss **insbesondere auch
durch den Hersteller**
sichergestellt sein, dass diese
allein zum Zwecke der
Behandlung der Patientin oder
des Patienten **oder zur Erfüllung
gesetzlicher Verpflichtungen
des Herstellers unter Wahrung
der Erfordernisse des
Datenschutzes** erfolgen.

Wie in der EF-14-Studie hat sich auch in der alltäglichen
klinischen Anwendung der TTFields etabliert, dass der
Hersteller Novocure durch eigens geschulte Gerätetechniker
folgende Aufgaben übernimmt:

- die technische Einweisung der Patientinnen und
Patienten und Ihrer Angehörigen hinsichtlich der
Nutzung des Gerätes,
- die fortlaufende technische Unterstützung der
Patientinnen und Patienten im Falle von technischen
oder Anwendungsproblemen
- die Wartung des Gerätes sowie
- das regelmäßige Auslesen der Nutzungsdaten und
deren Übermittlung an die behandelnde Ärztin oder
den behandelnden Arzt.

Der Hersteller Novocure ist nach DIN EN ISO 13485 durch

Novocure GmbH, Elektrastrasse 6, 81925 München

19.11.2019

den deutschen TÜV zertifiziert und erfüllt alle gesetzlichen Vorschriften zum Schutz der persönlichen und gesundheitsbezogenen Informationen der Patientinnen und Patienten. Unser Datenschutzbeauftragter ist erreichbar unter: dataprotection@novocure.com

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung am 23 Januar 2020

Novocure GmbH, .Elektrastrasse 6, 81925 München

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

1. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(23):2306-2316.
2. 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):185-193.
3. <https://www.dgho.de/d-g-h-o/zertifizierungen/onkologische-zentren>, zuletzt aufgerufen 17.11.2019
4. <https://www.oncomap.de/centers?selectedOrgan=Neuroonkologie>, zuletzt aufgerufen 17.11.2019

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Tumortheraiefelder beim Glioblastom

vom 23. Januar 2020

Vorsitzende:

Frau Dr. Leigemann

Beginn: 11:02 Uhr

Ende: 11:34 Uhr

Ort: Geschäftsstelle des G-BA
Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Novocure GmbH:

Dr. Adrian Kinzel (VP Medical Affairs EMEA)

Dr. Christina Proescholdt (Sr. Director Health Policy EMEA)

Beginn der Anhörung: 11:02 Uhr

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Einen schönen guten Morgen! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Unterausschuss Methodenbewertung, zur Anhörung Tumortheraiefelder beim Glioblastom im Rahmen der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung.

Einige Vorbemerkungen: Wir erstellen von dieser Anhörung ein Wortprotokoll. Die Stenografin schreibt mit; von daher würde ich Sie bitten, bei jedem Wortbeitrag Ihren Namen zu nennen und das Mikrofon zu benutzen. Ich gehe implizit davon aus, dass Sie mit der Erstellung eines Wortprotokolls einverstanden sind. - Vielen Dank.

Wir haben Ihre schriftlichen Stellungnahmen aufmerksam gelesen, sodass es nicht erforderlich ist, die gesamte Stellungnahme hier wiederzugeben. Ich würde Sie bitten, sich auf wesentliche Punkte zu konzentrieren. Dann ist Raum für Fragen und den Austausch mit den Mitgliedern des Unterausschusses Methodenbewertung. Ich habe Sie noch nicht namentlich begrüßt und hole dies jetzt nach: Herr Dr. Kinzel und Frau Dr. Proescholdt sind für die Firma Novocure GmbH hier. Wer möchte beginnen? - Herr Dr. Kinzel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Vielen Dank. Wir freuen uns sehr, dass wir heute die Gelegenheit haben, im Rahmen des Bewertungsverfahrens mündlich Stellung zu nehmen. Die Therapie selbst haben wir bereits schriftlich erläutert. Nichtsdestotrotz möchte ich die Gelegenheit nutzen, auch aus persönlicher Sicht die Bedeutung von Tumortheraiefeldern noch einmal hervorzuheben und auch die Besonderheiten zu betonen.

Mit dieser für die Onkologie einzigartigen und innovativen Therapiemodalität, die von Herrn Prof. Yoram Palti in Israel entdeckt und entwickelt wurde, haben wir für das Glioblastom das erste Mal seit über zehn Jahren eine erfolgreiche Studie gezeigt. Bis zum Zeitpunkt der EF-14-Studienergebnisse hat es weder im pharmazeutischen Bereich noch im Bereich der Medizintechnik eine Studie gegeben, die das mediane Gesamtüberleben von Glioblastom-Patientinnen und -Patienten mit hoher Ergebnissicherheit signifikant verlängert hat.

Bereits aus meiner Zeit in der Neurochirurgie weiß ich, wie es ist, mit Glioblastom-Patientinnen und -Patienten umzugehen. Gerade für mich als behandelnder Arzt war es sehr wertvoll, diesen Patientinnen und Patienten eine neue Perspektive aufzeigen und Hoffnung geben zu können. Wir freuen uns jetzt auf das Gespräch mit Ihnen und die Beantwortung von Fragen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. - Möchten Sie ergänzen oder sollten wir sofort in die Fragen einsteigen? - Wunderbar. Mir ist berichtet worden, dass es übriggebliebene Fragen aus der AG gibt. Von daher gebe ich jetzt den Bänkevertretern das Wort. GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Sie haben in Ihrer Stellungnahme vorgeschlagen, dass unsere Formulierung dazu, wie die Platzierung der Pflaster auf dem Kopf des Patienten stattfinden soll, überarbeitet werden soll und dass dieser Prozess nur vom Arzt initiiert und überwacht wird. Können Sie uns genauer beschreiben: Was passiert da eigentlich? - Dann hätte ich eventuell noch Nachfragen.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Vielen Dank für die Frage. - Das ist korrekt. Es ist so, dass die Berechnung einer Auswahl von Array Layouts von Novocure übernommen wird. Da wird eine Auswahl an geeigneten Array Layouts aufgrund der Tumorage des individuellen Patienten erstellt und der Ärztin oder dem Arzt zur Verfügung gestellt. Diese wiederum wählen dann aus dieser Auswahl, aus diesen Vorschlägen, die Novocure erbringt, das geeignete Layout für den individuellen Patienten aus.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Ist die Frage beantwortet oder gibt es eine Nachfrage? - GKV-SV.

GKV-SV: Eine weitere Frage. - Verstehe ich richtig, dass es verschiedene Möglichkeiten der Anordnung gibt? Sie haben gerade gesagt, die Ärztin, der Arzt wählt das Layout aus.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Aufgrund der Tumorage, genau!

GKV-SV: Ich verstehe das so: Es wird eine CD mit dem MRT zur Verfügung gestellt,

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Genau!

GKV-SV: von Ihrer Niederlassung in der Schweiz, wenn ich es richtig verstanden habe,

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Genau!

GKV-SV: und dann kommt ein Anordnungsplan oder kommen mehrere Anordnungspläne zurück.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Mehrere Anordnungspläne! Genau!

GKV-SV: Und wie entscheidet dann die Ärztin, der Arzt, was richtig ist, wenn es verschiedene Möglichkeiten gibt und die Software bei Ihnen in der Firma ist?

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Das ist keine Software im eigentlichen Sinn. Wir haben auch angemerkt, dass es eben keine eigenständige Software gibt, die man der Ärzteschaft zur Verfügung stellen könnte, sondern das ist ein Berechnungsalgorithmus. Und zwar muss man sich das ähnlich vorstellen wie beim Mapping, wenn man eine tiefe Hirnstimulation plant. Es wird dann auf die individuellen Gegebenheiten des Patientenkopfes angewandt. Ein frontaler Tumor bleibt immer ein frontaler Tumor, aber der Kopf eines Patienten kann unter Umständen unterschiedliche Maße haben. So wird das dann angepasst, und dann werden die Ärztinnen und Ärzte durch Novocure trainiert, die Auswahl dann auch im Sinne des Patienten korrekt zu treffen.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Da sind noch Fragezeichen?

GKV-SV: Ja. - Und wenn ein Rezidiv auftritt, wird die Planung erneuert?

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Genau! Auf Veranlassung des Arztes oder der Ärztin wird dann die Planung angepasst, wenn es erforderlich erscheint. Die Anpassung der Planung, also die Neuberechnung, kann zu jeder Zeit angefordert werden.

GKV-SV: Im Grunde genommen gibt es also zu Beginn den Anordnungsplan. Aber die Patienten sollen zweimal die Woche die Transducer Arrays austauschen?

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Genau!

GKV-SV: Das heißt, die korrekte Platzierung muss dann auch in der häuslichen Anwendung gewährleistet werden.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Genau!

GKV-SV: Wie ist das dann möglich? Das muss dann schon auch von den Angehörigen gemacht werden?

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Genau!

GKV-SV: Der Patient hat ja sicherlich Schwierigkeiten, das selbst am Kopf anzubringen.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Wir haben dazu einen technischen Dienst, haben technische Mitarbeiter. Die gehen bereits initial bei der Verordnung der Therapie auf den Patienten zu und gewährleisten, dass der Patient in der Anwendung der Therapie, auch in der Bedienung des Gerätes trainiert wird - meist zusammen mit einer Hilfsperson oder mehreren Hilfspersonen, an die genau dieses Problem, wenn man so will, mit adressiert wird. Und zwar gibt es eine schematische Anordnung der Arrays, und sowohl Patient als auch die Hilfsperson - Angehörige - werden geschult, wie sie die Arrays entsprechend dieser schematischen Darstellung auf dem Kopf platzieren. Beim Wechsel erfolgt genau das Gleiche.

Die Patienten entwickeln in der Regel relativ schnell eine Routine in der Platzierung der Arrays. Man darf sich das jetzt nicht wie eine Bestrahlungsplanung vorstellen, wo es um den Submillimeterbereich geht, sondern das bewegt sich mehr im Millimeter- bis Zentimeterbereich. Man muss also keine Sorge haben, dass der Patient da irgendetwas falsch macht. Es ist auch wichtig, das dem Patienten zu vermitteln.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Bitte. - Ich hätte ansonsten auch eine Frage dazu.

GKV-SV: Sie sagten gerade, es komme nicht auf den Millimeterbereich an. In der Gebrauchsanweisung steht: Wenn Hautprobleme auftreten, kann das durchaus zwei Zentimeter verschoben werden. - Das klingt nicht so, als ob es auf eine präzise Platzierung ankommt.

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Genau. Wie Frau Dr. Proescholdt schon sagte: Man kann das wirklich nicht ganz mit der Strahlentherapie vergleichen. Die Strahlentherapeuten oder strahlentherapeutisch Bewanderten unter Ihnen kennen das: Da geht es wirklich um die millimetergenaue Planung; Sie sprechen es richtig an. Die Patienten werden im Rahmen des Trainings angehalten, jeweils bei einem Array-Wechsel die Position um eine Keramikscheibe sozusagen zu verschieben und beim nächsten Mal wieder die andere Position zu wählen. Es geht also darum: Wir decken 60 bis 90 Prozent des Gehirns mit diesen Feldern ab, und wir versuchen eben, im Tumor selbst die hohe Feldintensivität zu erreichen, die wir erreichen müssen. Da geht es um einen Bereich, der viel größer ist, als Sie es vielleicht aus der Strahlentherapie kennen.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Ist die Frage beantwortet? - Gut. - KBV.

KBV: Ich habe eine Nachfrage zu der Planungssoftware, von der Sie sagten, es sei eigentlich keine Software, sondern nur eine Berechnung. Sie sagten, das läuft im Moment in der

Schweiz. Und in Ihren schriftlichen Ausführungen sagten Sie, es gibt auch keine CE-Zulassung? Ist das geplant? Ist diese Berechnung so schwierig, dass man sie den Praxen nicht direkt überlassen könnte?

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Grundsätzlich haben wir diesen Zugang so gewählt, weil wir das im Rahmen der EF14-Studie bereits so gemacht haben und einfach weltweit die größere Erfahrung mit diesem Berechnungsalgorithmus haben. Der läuft standardisiert ab und wird von denjenigen durchgeführt, die das von Anfang an begleitet haben. Insofern hatten wir es für sinnvoll gehalten, für die Anfänge das auf jeden Fall auch da zu belassen. Natürlich kann man sich grundsätzlich vorstellen, das mittelfristig in eine entsprechende Software zu überführen. Da müsste man natürlich die entsprechende Kompetenz der Ärzteschaft in der Berechnung dieser Array Layouts stärken und auch die strukturellen wie auch technischen Voraussetzungen dafür schaffen. Da bräuchte man natürlich eine angemessene Interimsphase, um so etwas zu verwirklichen. Aber vorstellbar ist es natürlich.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Wenn ich das etwas präzisieren dürfte: Ist das jetzt nur vorstellbar oder wollen Sie diesen Weg gehen? Denn im Moment ist das ja noch alles immer sehr herstellerbezogen. Wenn das auch nicht so viele Patienten sind - aber am Ende gehen wir in die Regelleistung. Von daher diese Frage.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Grundsätzlich gibt es schon Bestrebungen, eine solche Planungssoftware zu entwickeln und auch irgendwann zur Verfügung zu stellen. Das wird allerdings, wie gesagt, nichts sein, was innerhalb von zwei, drei Monaten passieren kann, sondern eher innerhalb von zwei, drei Jahren.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Gut. Aber ich entnehme dem jetzt, dass das nicht nur vorstellbar ist, dass Sie damit beginnen.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Durchaus auch schon etwas konkret! Ja!

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Denn vorstellbar ist vieles. Das wäre hier jetzt etwas zu unpräzise. Und hier ist natürlich der Hinweis vollkommen richtig: Da muss man dann gucken, inwieweit das CE-zertifiziert werden muss. - Die DKG.

DKG: Ich habe eine Rückfrage. Sie hatten eben kurz erläutert, dass die Ärzte geschult werden. Wie und in welchem zeitlichen Umfang läuft das ab?

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Dazu führe ich sehr gern aus. Die Ärzte bekommen eine - wie wir es nennen - Zertifizierung von unserer Seite. Das ist ein Training von etwa anderthalb Stunden, wo zum einen die Datenlage mit den Ärzten eruiert wird, wo über das Nebenwirkungsmanagement - da im Besonderen die bekannten Hautirritationen - gesprochen wird und wo die Ärzte vor allen Dingen darin geschult werden, wie mit den Planungen des Layouts umzugehen ist. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass man auch im Kopf behält, dass wir regelmäßige Nachschulungen vornehmen. Die Ärzte bekommen auch dort vor Ort bereits einen ersten Einblick auch in die Technik des Gerätes. Es wird ihnen also erklärt, wie das Gerät funktioniert, wie es aufgebaut ist, was für Alarme das Gerät erzeugt, sodass sich die Ärzte danach sicher fühlen in Bezug auf das Patientenmanagement, auf den Umgang mit den angesprochenen Nebenwirkungen. Regelmäßige Nachschulungen sieht das System ebenfalls vor; also mindestens einmal jährlich bekommen die Ärzte ein neues Update.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Ein nicht unerheblicher Aufwand, den Sie als Firma sozusagen haben. - GKV-SV.

GKV-SV: Wir haben es auch so verstanden, dass das Gerät ausgelesen werden kann, aber wiederum nur von Ihrer Firma. Besteht auch die Möglichkeit, dass die Ärztinnen und Ärzte das selbst auslesen können, um die Compliance zu überwachen?

Eine weitere Frage dazu: Welche Daten werden denn in dem Gerät erfasst, und wie lange werden sie gespeichert? Ist eine monatliche Auslesung notwendig oder speichert es auch für drei Monate zum Beispiel?

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Nein. Das Gerät betreibt neben der Tatsache, ob das Gerät ein- oder ausgeschaltet ist, ein Monitoring der Therapie, sprich: Welche Energie wurde abgegeben, ist die Impedanz unter den Arrays in Ordnung?

Wir monitoren auch die Hauttemperatur unter den Arrays, was wiederum in einer Feedbackschleife an das Gerät zurückgegeben wird. Diese Daten werden angesammelt und dann in einer Datei abgelegt.

Der Speicher des Geräts reicht nicht aus, mehr als vier bis sechs Wochen zu überbrücken. Das heißt, es muss eine monatliche Auslesung dieses Therapiespeichers erfolgen. Die verbinden wir gleichzeitig mit einer Wartung des Geräts. Das heißt, der Techniker ist physisch vor Ort und schaut auch, welche Fehlerquellen da waren. Falls irgendwelche Alarmer im Gerät entstanden sind, wird auch das registriert. Falls unter Umständen Fehlbenutzung oder Fehlbedienung vorliegen sollte, gibt es dann auch die Gelegenheit, den Patienten oder die Angehörigen nachzuschulen.

Technisch ist es momentan nicht möglich, das der Ärzteschaft zur Verfügung zu stellen. Das hängt einfach mit der Art zusammen, wie diese Auslesung aufgebaut ist.

Das Ergebnis der Auslesung wird den Ärztinnen und Ärzten in Form eines Reports zur Verfügung gestellt.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. - Gibt es weitere Fragen? - KBV.

KBV: Ich habe ein paar Fragen zu Ihren Erfahrungen - Sie haben die Einführung offensichtlich umfangreich begleitet - mit der Behandlung im Rezidiv. Sie haben die EF-14-Studie; da wurde ja die Behandlung bis zum zweiten Rezidiv fortgeführt. Wieso hat man dann aufgehört und hat nicht schon beim ersten Rezidiv aufgehört?

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Wie Sie richtig sagen: Die Ergebnisse der EF-14-Studie sind so, dass man nach dem ersten Rezidiv weiterbehandelt hat. Nur so sind wir auf diese Ergebnisse gekommen, die wir jetzt vorliegen haben und die die hohe Ergebnissicherheit zeigen.

Man hat sich bewusst dafür entschieden, über das erste Rezidiv hinaus zu behandeln, weil man einfach sichergehen wollte, dass die Patienten lange genug auf Therapie sind. Gerade das Glioblastom ist ein sehr schnell wachsender Tumor. Nicht umsonst hat es auch in der

jüngeren Vergangenheit keine Studien gegeben, die dort einen Erfolg gezeigt hätten - abgesehen von der EF-14-Studie.

Es ist, glaube ich, ganz wichtig gewesen, dass man sicherstellt, dass, wie ich schon sagte, Patienten nicht zu früh aufhören, sondern ausreichend lange auf Therapie sind. Das war der primäre Grund, aus dem man auch weiterbehandelt hat. Denn was wir in der Vergangenheit auch immer wieder einmal gesehen haben, ist: Es gibt immer sogenannte Pseudoprogessionen, ohne jetzt vertieft darauf eingehen zu wollen. Das ist dann keine echte Progression, aber man denkt halt vom Bild her, das könnte ein Progress sein, und dann neigt man dazu, zu schnell aufzuhören. Ganz spannend ist ja, hier auch zu sehen, dass es einen Benefit nach dem ersten Rezidiv gebracht hat. Sie kennen ja die Daten, die in der Post-hoc-Analyse auch zeigen, dass es noch einmal einen signifikanten Überlebensbenefit auch für die Patienten gegeben hat, die mit Tumortherapiefeldern weiterbehandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Eine Nachfrage? - Bitte.

KBV: Aber beim zweiten Rezidiv, würden Sie sagen, scheint das dann doch nicht so gut zu helfen - bei diesem einen Patienten, oder?

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): In der Studie war es so, dass beim zweiten Rezidiv oder nach 24 Monaten die Therapie beendet wurde. Nichtsdestotrotz gab es eine geringe Anzahl von Patienten, die auch nach 24 Monaten noch auf Therapie geblieben sind. Ansonsten können wir uns jetzt nur auf das beziehen, was die Studie sagt, und da sind eben Ergebnisse bis zum Einsetzen des zweiten Rezidivs vorhanden.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Bitte - KBV.

KBV: Und wie ist das am Anfang? In der Studie war es ja auch so: Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die kein frühes Rezidiv hatten, also die noch keine Progression hatten. Wie ist da Ihre Erfahrung? Macht es da überhaupt noch Sinn, mit der Therapie einzusteigen, oder wie sehen Sie das?

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Auch da. Wir können ja im Prinzip nur die Daten präsentieren, die wir haben. Und die Studie war eben genau so, wie Sie es richtig ansprechen, dass also nach der Feststellung, dass es kein Rezidiv, keine Early Progression, wie man so schön sagt, also kein frühes Rezidiv gegeben hat, diese Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Das ist im Prinzip genau das, was wir jetzt auch empfehlen würden. Also die Patienten, die nach Abschluss der Strahlenchemotherapie stabil sind, sind Patienten, die für Tumortherapiefelder infrage kommen.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. - Ist die Frage ausreichend beantwortet? - Gibt es weitere Fragen? - Die GKV-SV.

GKV-SV: Noch einmal zur Dauer der Therapie: Es gibt ja auch Untersuchungen, die sagen: mindestens 18 Stunden Tragedauer pro Tag. - Im Werbematerial wird darauf Bezug genommen, dass sich die Auswertung auf die Behandlung während der ersten sechs Monate bezieht. Jetzt haben Sie gesagt, auch beim Rezidiv habe sich ein Vorteil gezeigt. Aber könnte man auch sagen, dass, wenn sich jetzt gezeigt hat, dass innerhalb der ersten sechs Monate

eine hohe Tragedauer pro Tag erreicht werden soll, dann auch sechs Monate Therapie ausreichend wären?

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Ich glaube, wir sollten nicht spekulieren. Wenn wir bei den Fakten bleiben, sind die Fakten so, wie sie jetzt in der EF-14-Studie sind. Das ist das Einzige, was ich Ihnen im Prinzip sagen kann. Und was wir sehen, ist, dass es einen Zusammenhang zwischen der Tragedauer und der Therapie gibt. Das kann man in der Post-hoc-Analyse sehen. Und man sieht - wie Sie es richtig zitieren - genau: Je länger die Patienten es tragen, desto besser ist das potenzielle Outcome. Aber ich glaube, diese 18 Stunden, die da immer noch in aller Köpfe sind, sind mal eine Zahl gewesen, auch historisch gewachsen. Man sieht jetzt auch schon Effekte ab 50 Prozent der Tragezeit. Ich glaube, man kann jetzt nicht genau sagen: Der Patient mit 17,5 Stunden Tragedauer profitiert weniger als jemand mit 18,5 Stunden durchschnittlicher Tragedauer. Aber was man schon sehen kann, ist, dass, je länger die Therapie getragen wird, desto besser das Outcome ist.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. - Ist die Frage beantwortet? - Gut.

Vielleicht noch zum Thema der Daten, mit dem wir uns ein bisschen schwertun. - Die Vertreterin der Rechtsabteilung bitte.

Frau Dr. Vilaclara: Eine Frage: Sie haben vorgeschlagen, dass ergänzt wird, dass die Daten zur Erfüllung der gesetzlichen Verpflichtungen des Herstellers genutzt werden können. Uns würde interessieren, welche gesetzlichen Verpflichtungen Sie da zugrunde gelegt haben. Wir würden auch gern wissen, was Sie mit diesen Daten noch machen. Werden sie auch zu Forschungszwecken verwendet und zur Weiterentwicklung Ihres Gerätes? Auf welche Weise gehen Sie mit den Daten um? In welcher Weise werden sie pseudonymisiert oder anonymisiert?

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Die Daten selbst - sofern sie dem Patienten zugeordnet werden - sind ausschließlich behandlungsbezogen eingesetzt. Das heißt, so, wie ich es eben sagte: im Grunde zum bestimmungsgemäßen Gebrauch des Gerätes. Wie ich gerade gesagt habe: Wir ordnen einem Patienten ein spezifisches Gerät zu. Wir wissen auch, welcher Patient welches Gerät trägt, und wir registrieren diese Daten, zum Beispiel die abgegebene Energie, die Haupttemperatur des Patienten - all diese Dinge -, um wie gesagt, die Therapiesteuerung entsprechend ermöglichen zu können. Ohne diese Informationen bzw. diese Daten ist die bestimmungsgemäße Ausführung bzw. Abgabe der Therapie gar nicht möglich.

Zur Weiterentwicklung des Gerätes: In dem Sinne, kann man sagen, dass man eben versucht, das Gerät bzw. die Energieabgabe des Gerätes zu optimieren für den individuellen Patienten - jetzt nicht auf breiter Front.

Zu Forschungszwecken nein, es sei denn, die Patienten haben gesondert in eine zum Beispiel Investigator Sponsored Trial oder Ähnliches eingewilligt. Dann würden wir zum Beispiel diese Daten auch in so ein Forschungsanliegen einbringen.

Und was die Verpflichtungen des Herstellers betrifft: Wir sind ja als Medizinproduktehersteller auch einer gewissen Patientensicherheit verpflichtet, und diese Angaben zur

Patientensicherheit, zur Entstehung von Nebenwirkungen, die Meldung von unerwünschten Ereignissen, das ist das, worauf wir jetzt Bezug nehmen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Ist die Frage ausreichend beantwortet? - Dann dafür vielen Dank. - Gibt es weitere Fragen? - KBV, bitte.

KBV: Ich habe noch eine Frage zum sehr frühen Einsatz. Sie haben ja in der EF-14-Studie den Einsatz nach Abschluss der Radiochemotherapie untersucht. Soweit ich weiß, läuft eine Studie, die quasi den Einsatz während der Radiochemotherapie untersucht. Die Frage wäre, ob denn da, wo sowieso schon Strahlenbehandlung ist, dieser zusätzliche Einsatz sinnvoll ist. Haben Sie da schon erste Daten, erste Erfahrungswerte? Wie sieht es da aus?

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Das ist eine auch für uns sehr spannende Frage, ob der zusätzliche Einsatz bereits noch eher, zusammen mit der Bestrahlungstherapie einen zusätzlichen Benefit bringt. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass das durchaus möglich ist. Es laufen dort im Moment Investigator Initiated Trials dazu. Es gibt eine kleinere Studie aus Israel, die zumindest einmal gezeigt hat, dass die Kombination sicher ist. Es gab also keine zusätzlichen Hautirritationen oder dergleichen. Aktuell läuft auch in Deutschland im Universitätsklinikum in Essen die sogenannte PriCoTTF-Studie. Die fangen noch eher an. Die fangen direkt nach Abschluss der Wundheilung an und beginnen quasi schon vor der Bestrahlungstherapie mit Tumortherapiefeldern. Es ist schon so, dass gerade in der Bestrahlungsphase die Zellen sehr sensibel zu sein scheinen. Und das, was wir präklinisch sehen, ist, dass Tumortherapiefelder diesen Repair-Mechanismus - quasi die Zellen, die ihre DNA wieder reparieren wollen - verlängern. Also sie verzögern quasi diesen DNA-Repair.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Ich würde an diesem Punkt gern einmal einhaken, weil das, was wir jetzt im Beschlussentwurf besprechen, ja nicht der Weg ist, auf dem dieses Thema ursprünglich bei uns landete, und wir müssen ja auch immer gucken: Was machen wir mit dem ursprünglich einmal gestarteten Verfahren? Deswegen meine Frage: Wenn wir richtig informiert sind, bezieht sich die CE-Zertifizierung im Moment auf genau dieses Stadium, also nach Abschluss der Radiochemotherapie. Wenn Sie uns da ein paar Informationen geben könnten, ob das so ist, erst einmal so bleibt? Denn das hat Auswirkungen auf das andere Verfahren. Wir wollen das mit den Mitgliedern hier heute ganz transparent besprechen.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Genau, das ist korrekt. Das bezieht sich auf die Datenlage aus der EF-14-Studie und bleibt auch erst einmal so.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Das heißt für uns, dass wir das andere Verfahren höchstwahrscheinlich dann abschließen, weil es im Moment kein CE-zertifiziertes Produkt gibt und das auch nicht unmittelbar vor der Tür steht für den früheren Einsatz. Und: Eine CE-Zertifizierung ist für uns auch die Voraussetzung zum Beispiel für die Durchführung von Erprobungsstudien.

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Nur ganz kurz, um das richtig darzustellen: Das Produkt, um das es da geht, ist dasselbe. Das heißt, es geht ja im Prinzip trotz allem auch dort um ein CE-zertifiziertes Produkt, was wir haben. Es gibt ja kein anderes Gerät für die Kombination mit der Bestrahlung.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Aber das wird ja immer für eine bestimmte Indikation zugelassen. Eine Zweckbestimmung gibt es da.

Frau Dr. Proescholdt (Novocure GmbH): Ja. Die Indikation ist aber das Glioblastom, also nicht die EF-14-enge Indikation. Sorry, da haben wir uns missverstanden.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Also das heißt, Sie haben eine CE-Zertifizierung fürs Glioblastom. - Gut. Das überrascht mich jetzt. - Bitte!

GKV-SV: In der Gebrauchsanweisung ist ja explizit beschrieben, dass die Tumortherapiefelder nur zusammen mit Temozolomid nach Abschluss der Radiochemotherapie eingesetzt werden sollen. Es gibt auch in der Gebrauchsanweisung keine Beschreibung, inwieweit - also wenn es parallel zur Radiochemotherapie angewendet wird, muss ja auch in der Gebrauchsanweisung beschrieben werden, ob ein gewisser zeitlicher Abstand zwischen Bestrahlung und TTF-Wiederaufkleben eingehalten werden muss oder Ähnliches. Das heißt, die Gebrauchsanweisung sieht zurzeit nur die Anwendung nach Abschluss der Radiochemotherapie vor.

Herr Dr. Adrian Kinzel (Novocure GmbH): Genau. Ich möchte jetzt einmal versuchen, die Verwirrung ein bisschen zu beenden. Es ist tatsächlich genau wie Sie sagen. Das Label, also die Indikation, die Sie in der Gebrauchsanweisung sehen, bezieht sich auf den Einsatz nach Abschluss der Radiochemotherapie - Punkt! Nichtsdestotrotz gibt es darüberhinausgehende Studien, die dieses Gerät - im Rahmen von Studien - aktuell bereits früher einsetzen. Aber das ist nicht Gegenstand des heutigen Gesprächs.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Okay, vielen Dank für diese Klarstellung. Dann sind wir auch alle wieder d'accord, wunderbar!

Gibt es weitere Fragen? - Ich glaube, das ist alles im Wesentlichen geklärt. Gibt es weitere Fragen vonseiten der Fachabteilungen? - Gibt es weitere Fragen? - Wenn das nicht der Fall ist, bedanke ich mich dafür, dass Sie hier waren. Vielen Dank!

Ich möchte an dieser Stelle noch zu Protokoll geben - damit es im Wortprotokoll festgehalten ist -, dass wir die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie und die Deutsche Krebsgesellschaft - Neuroonkologie - sehr wohl eingeladen hatten, es aber keinerlei Rückmeldungen gab und wir sehr bedauern, dass wir nicht einmal eine Rückmeldung erhalten haben. Insbesondere bedauern wir, dass keine Vertreterin oder kein Vertreter heute hier anwesend war.

Schluss der Anhörung: 11.34 Uhr

15. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

28/04/2020 12:20 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 28. April 2020
AZ 213 - 21432 - 33

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. März 2020
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
Tumortheraiefelder beim Glioblastom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

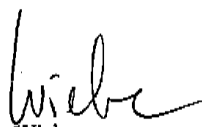
der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 20. März 2020 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

gez. Dr. Josephine Tautz

Ausgefertigt


Wiebe