

Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf Überprüfung 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.

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

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.

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 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

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

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.

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 Tumoralage 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 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

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.

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

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

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

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

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

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 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

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

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

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.

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.

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]

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.

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.